

UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PADOVA

Facoltà di Ingegneria dell'Informazione

Un nuovo approccio per la modellistica
dell'errore di misura
di sensori per il monitoraggio in
continua del glucosio

LAUREANDA: **Chiara Agnoletto**

RELATORE: CH.MO PROF. **Giovanni Sparacino**

CORRELATORE: ING. **Andrea Facchinetti**

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

PADOVA, 22 APRILE 2013

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

“Ama il prossimo tuo come te stesso ”

Un ringraziamento ai miei genitori e a mia sorella Laura per avermi sempre sostenuto e per aver sopportato i miei silenzi; a Marco per essermi sempre stato accanto, tranquillizzandomi in ogni occasione; a Eleonora, Ilaria, Andrea e Alberto per essere dei veri amici, prima che compagni di corso.

Ringrazio il Prof. Giovanni Sparacino per l'occasione che mi ha dato proponendomi lo svolgimento di questa tesi e l'Ing. Andrea Facchinetti per avermi aiutato nella sua realizzazione, rendendosi sempre disponibile. Infine ringrazio Andrea e Simone per aver cercato di infondere sicurezza in me stessa.

Indice

Introduzione	1
1 Diabete e Monitoraggio	5
1.1 Diabete e sue complicanze	5
1.2 Tecniche di monitoraggio della glicemia	7
1.3 Sensori CGM minimamente invasivi	9
1.3.1 Differenze tra SMBG e CGM	10
1.3.2 Principi di funzionamento dei sensori CGM	10
1.4 Sensori CGM disponibili in commercio	12
1.4.1 Dexcom SEVEN Plus	12
1.4.2 Dexcom G4 Platinum	13
1.4.3 Abbott FreeStyle Navigator	15
1.4.4 Medtronic Guardian Real-Time	16
1.5 Accuratezza dei sensori CGM	17
1.6 Fattori di inaccuratezza dei sensori CGM	20
1.6.1 Processo di diffusione del glucosio da plasma a interstizio	20
1.6.2 Ritardo nella misura dovuto alla tecnologia	20
1.6.3 Subottimalità della procedura di calibrazione	21
1.6.4 Tempo varianza della sensitività del sensore	22
1.7 Obiettivo e presentazione della tesi	23
2 Stato dell'arte	25
2.1 Studi sull'Abbott FreeStyle Navigator	25
2.2 Studi sul Medtronic Guardian RT	26
2.3 Osservazioni e margini per miglioramento	28
3 Dataset e pre-processing	29
3.1 Dati DexCom SEVEN Plus	29
3.2 Dati DexCom G4 Platinum	30
3.3 Pre-processing dei dati	31

4	Modellistica dell'errore	35
4.1	Schema generale del modello	35
4.2	Modello della diffusione del glucosio (blocchi A)	37
4.3	Modello di calibrazione (blocchi B)	40
4.3.1	Possibili funzioni di calibrazione	40
4.3.2	Scelta della funzione di calibrazione	41
4.4	Elaborazione dei residui (blocchi C, D, E)	44
4.4.1	Calcolo dei residui (blocchi C)	44
4.4.2	Suddivisione in componenti (blocchi E e D)	44
4.4.3	Modellistica AR (blocchi G e H)	46
5	Risultati Seven Plus	49
5.1	Scelta del modello di calibrazione	49
5.2	Stima dei parametri	54
5.3	Stima di popolazione	60
5.4	Identificazione del modello AR	67
6	Risultati G4 Platinum	73
6.1	Risultati riguardanti il sensore G4 Platinum	73
7	Uso del modello per studi di simulazione	85
7.1	Procedura seguita per la simulazione	85
7.2	Simulazione della costante di ritardo	86
7.3	Simulazione dei parametri del sensore	86
7.4	Aggiunta del rumore	87
7.5	Confronto con i dati reali	89
8	Conclusioni e sviluppi futuri	93
8.1	Risultati ottenuti	93
8.2	Uso del modello in simulazione e sviluppi futuri	95
A	EGA e CG-EGA	I
B	Procedimento di smoothing	V
C	Il test di Anderson	VII
	Bibliografia	XI

Introduzione

Il diabete è una malattia caratterizzata dall'incapacità delle cellule di metabolizzare il glucosio, comportandone l'aumento della concentrazione nel sangue ed è causata dal malfunzionamento o del pancreas, che non riesce a produrre una quantità sufficiente di insulina, o dalle cellule stesse quando non sono più in grado di utilizzarla in modo efficiente. Da dati statistici recenti risulta che, nel 2012, più di 371 milioni di persone erano affette da questa malattia. I pazienti diabetici devono cercare di mantenere il proprio livello glicemico all'interno del range fisiologico (tra i 70 e i 150 mg/dl) attraverso dieta, esercizio fisico e farmaci e devono tenere costantemente sotto controllo la propria glicemia. Questo monitoraggio possono effettuarlo o tramite l'auto-controllo della glicemia plasmatica (Self Monitoring Blood Glucose, SMBG) o tramite i sensori CGM (Continuous Glucose Monitoring). I sensori CGM sono definiti minimamente invasivi perchè non compromettono il vaso sanguigno per effettuare la misura della glicemia come i sensori SMBG, ma la misurano, in maniera continua, nel fluido interstiziale tramite l'inserimento di un ago sottile nel tessuto sottocutaneo, generalmente nell'addome. Vi sono varie differenze tra i due metodi di monitoraggio; il più evidente è relativo alla quantità di dati ottenibili, infatti con le misurazioni di glicemia plasmatica SMBG possiamo ottenere solo un numero molto limitato di valori glicemici (al massimo 4 o 5 al giorno), mentre con i CGM si ottengono dei valori ogni minuto (o ogni 5 a seconda del dispositivo che si sta utilizzando). Tuttavia le serie temporali di dati dai sensori CGM, se confrontate contro dei profili di campioni plasmatici di riferimento misurati in contemporanea, risultano essere talvolta poco accurate. Gli errori più vistosi che si possono osservare sono: (i) un ritardo nella misura di alcuni minuti, dovuto principalmente al fatto che i sensori non misurano direttamente nel plasma (diffusione del glucosio da plasma a interstizio) e ad un eventuale ritardo dovuto alla tecnologia; (ii) sovrastime e sottostime sistematiche, dovute principalmente ad errori nella procedura di calibrazione; (iii) una variabilità nel tempo delle sovrastime e sottostime, dovuta essenzialmente ad una tempo varianza della sensitività del sensore; (iv) ed infine errore di misura.

Risulta importante, quindi, conoscere l'accuratezza delle misure e avere una descrizione quanto più ampia e completa dell'errore di misura dei sensori CGM perchè questi vengono utilizzati, oltre che per il monitoraggio in continua della glicemia, anche per la predizione real-time di eventi di ipo- e iper-glicemia, rendendo possibile la generazione di allarmi per avvertire il soggetto con congruo anticipo (circa 30 minuti), e per testare gli algoritmi di controllo del pancreas artificiale sia open loop sia close loop.

Lo scopo di questa tesi è quello di sviluppare un nuovo approccio per la modellistica dell'errore del sensore che consente di ottenere una descrizione più verosimile, accurata e dettagliata delle varie componenti che lo costituiscono, a partire da una serie di dati di glucosio plasmatico e una o più serie di dati CGM, tutte misurate in contemporanea nello stesso paziente.

Il *Capitolo 1* presenta una breve descrizione del diabete e delle possibili tecniche di monitoraggio della glicemia. In modo più approfondito sono descritti i sensori CGM (in particolare il DexCom SEVEN Plus, il DexCom G4 Platinum, l'Abbot FreeStyle Navigator e il Medtronic Guardian Real-Time) e le cause della loro scarsa accuratezza. Infine è spiegato e presentato l'obiettivo della tesi.

Il *Capitolo 2* illustra i modelli dell'errore del sensore che sono stati presentati in letteratura, evidenziandone le limitazioni, dovute soprattutto al fatto che si basavano su esperimenti effettuati con un unico sensore indossato dal soggetto, e i margini di miglioramento possibili.

Il *Capitolo 3* descrive i due dataset, ottenuti rispettivamente con il sensore DexCom SEVEN Plus e il sensore Dexcom G4 Platinum, utilizzati in seguito per testare il modello formulato e la procedura iniziale di pre-processing effettuata (l'eliminazione di artefatti e outliers, la procedura di smoothing dei dati BG).

Il *Capitolo 4* illustra l'approccio per la modellizzazione dell'errore di misura proposto. In particolare è descritto il processo della diffusione del glucosio, attraverso un modello bicompartimentale, stimando la concentrazione di glucosio interstiziale IG utilizzando i dati BG di riferimento; il modello di calibrazione del sensore, mettendo in competizione quattro possibili formulazioni derivanti dalla legge generale $IGr(t) = \alpha(t) \cdot IG(t) + \beta(t)$ attraverso un'approssimazione polinomiale; infine l'elaborazione effettuata sui residui per ottenere le due componenti da modellare separatamente attraverso due modelli autoregressivi: la componente comune Cc e l'errore di misura vero e proprio V_i .

Il *Capitolo 5* e il *Capitolo 6* riportano i risultati delle identificazioni ottenuti rispettivamente con il dataset SEVEN Plus e con il dataset G4 Platinum. In particolare per il dataset SEVEN Plus sono mostrati e confrontati sia i risultati ottenuti considerando separatamente ogni traccia CGM provenien-

te da un soggetto, sia quelli ottenuti effettuando una stima di popolazione, sottolineando come con quest'ultima si ottengano dei risultati più robusti.

Il *Capitolo 7* descrive la procedura seguita per ottenere delle tracce *CGM* simulate campionando in modo random la distribuzione congiunta dei parametri stimati in fase di identificazione dei sotto-modelli, aggiungendoci, in seguito, una componente dovuta all'errore di misura del sensore e una dovuta alla componente comune, entrambe modellate come descritto dall'approccio proposto. Inoltre è mostrato un confronto con i dati reali ottenuto tramite la simulazione di Monte Carlo.

Il *Capitolo 8* infine contiene le conclusioni del lavoro svolto e dei commenti generali su eventuali miglioramenti da apportare, soprattutto in fase di simulazione, e dei possibili sviluppi futuri.

Capitolo 1

Diabete e sensori per il Monitoraggio Continuo della Glicemia

1.1 Diabete e sue complicanze

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata dall'incapacità delle cellule di metabolizzare il glucosio, comportandone l'aumento della concentrazione nel sangue. Da dati statistici recenti[33] risulta che, nel 2012, più di 371 milioni di persone erano affette da questa malattia, metà delle quali non ne erano a conoscenza, e che questo numero è destinato a crescere ulteriormente nei prossimi decenni. In Italia più del 4.9% della popolazione ne è affetta[34].

Questi numeri così elevati fanno sì che il diabete sia uno dei maggiori problemi economici e socio-sanitari a causa delle importanti ripercussioni su costi per il sistema sanitario nazionale e su qualità della vita sia dei soggetti affetti sia delle loro famiglie. Il diabete è causato dal malfunzionamento o del pancreas, che non riesce a produrre una quantità sufficiente di insulina, o dalle cellule stesse quando non sono più in grado di utilizzarla in modo efficiente.

I sintomi più comuni del diabete sono: minzione frequente, sete eccessiva, perdita di peso, stanchezza, aumento di appetito, sensazione di formicolio e torpore nelle mani e nei piedi, vista offuscata, lenta guarigione delle ferite, perdita di interesse e di concentrazione. Esistono tre tipi di diabete: il diabete di tipo 1, il diabete di tipo 2 e il diabete gestazionale. La trattazione di seguito è ripresa da[33].

Diabete di tipo 1

Il diabete di tipo 1, detto anche insulino-dipendente, è causato principalmente da una reazione del sistema immunitario contro le beta cellule, le cellule del pancreas deputate alla produzione di insulina, causando un annullamento o una parziale riduzione della sintesi dell'ormone. I soggetti generalmente colpiti sono bambini o giovani adulti e necessitano di iniezioni giornaliere di insulina per controllare il livello glicemico del sangue e sopravvivere. La sua comparsa è solitamente improvvisa, anche se la distruzione delle beta cellule può essere iniziata molto prima e, se non curata adeguatamente, può portare alla morte. Sono ancora in fase di studio le cause che portano alla sua insorgenza, tutt'oggi si pensa che alcuni fattori genetici, l'aumento dell'età materna al momento del parto e l'esposizione a qualche infezione virale siano collegabili all'aumento di rischio di sviluppare questa malattia.

Diabete di tipo 2

Il diabete di tipo 2, detto anche insulino-indipendente, è caratterizzato invece da mancanza di insulina e da insulino resistenza, cioè il pancreas produce l'insulina, ma le cellule non sono in grado di utilizzarla in modo efficiente, ed è il più diffuso (90%) tra i tipi di diabete, ma è difficilmente diagnosticato perchè i sintomi sono spesso lievi o assenti. I principali fattori di rischio sono l'obesità, la dieta, la sedentarietà, l'aumento dell'età, l'insulino resistenza e casi di diabete in famiglia.

Diabete gestazionale

Il diabete gestazionale è una forma di diabete che si sviluppa in una donna su 25 durante il periodo di gravidanza e che può portare a complicazioni sia pre- che post- parto. Generalmente dopo il parto scompare, ma la sua comparsa fa aumentare il rischio per la donna e per i figli dell'insorgenza del diabete di tipo 2 in futuro. Viene diagnosticato spesso a gestanti in sovrappeso o che hanno casi di diabete in famiglia.

Complicanze

Escludendo il diabete gestazionale, il diabete di tipo 1 e il diabete di tipo 2 sono delle malattie croniche che causano un alto livello di glicemia nel sangue e le complicanze che ne conseguono possono essere altamente invalidanti e compromettere la funzionalità di organi essenziali. Le principali complicanze sono:

1. malattie cardiovascolari, come l'infarto del miocardio o altre cardiopatie, e malattie che coinvolgono i vasi sanguigni, come ipertensione o ictus, che sono la maggior causa di morte nei soggetti affetti da diabete;
2. malattie renali (nefropatie diabetiche), come l'insufficienza renale, possono portare a dialisi e al trapianto;
3. malattie dei nervi (neuropatie diabetiche), possono causare ulcere nelle dita dei piedi e, in generale, negli arti inferiori fino a portare all'amputazione dei medesimi; un'altra conseguenza è la perdita di tatto che porta a maggiori infezioni e amputazioni perchè il soggetto non si accorge di alcune lesioni che quindi non vengono trattate adeguatamente;
4. malattie degli occhi (retinopatie diabetiche), come il glaucoma, sono caratterizzate dal danneggiamento della retina che può portare alla perdita della vista.

1.2 Tecniche di monitoraggio della glicemia

Le cure soministrate ai pazienti diabetici per mantenere il livello glicemico all'interno del range fisiologico (tra i 70 e i 150 mg/dl) sono composte da una combinazione di moderata attività fisica (sono consigliati almeno 30 minuti quasi tutti i giorni), sana alimentazione, eliminazione dell'alcol e del tabacco e iniezioni giornaliere di insulina o assunzione di farmaci ipoglicemizzanti. Quindi valutare in modo preciso e corretto la glicemia è fondamentale per poter aggiustare in ogni momento la terapia a cui è sottoposto il paziente. Nei primi anni del '900 questa valutazione era effettuata tramite dei test su campioni di urine, determinando l'eventuale presenza di chetoni e glucosio, ma i risultati erano spesso insoddisfacenti e i medici potevano monitorare solo occasionalmente i pazienti[10]. Successivamente, i progressi tecnici hanno permesso radicali cambiamenti nel monitoraggio del glucosio. Prima si passò all'analisi del sangue intero, ma anche in questo caso i risultati non erano ottimali perchè si trattava di metodi non specifici per il glucosio, poi nel 1971 fu brevettato da Clemens[10] il primo sistema di monitoraggio del glucosio plasmatico puntuale basato sulla riflettanza. Questo dispositivo era basato sulla rilevazione ottica del cambiamento di colore di una striscia, sulla quale era depositato l'enzima glucosio-ossidasi, quando la si poneva a contatto con delle gocce di sangue. Gli studi clinici condotti in quegli'anni hanno dimostrato da subito l'utilità del sistema e i migliori risultati sul controllo della glicemia che si ottenevano rispetto al passato. Successivamente, grazie

alla riduzione delle dimensioni del campione e del tempo di studio, l'autocontrollo della glicemia plasmatica (Self Monitoring Blood Glucose, SMBG) ha rapidamente rimpiazzato il test sulle urine e iniziò l'era del monitoraggio del glucosio basato sul sangue capillare. [10]

Dispositivi per il Self Monitoring Blood Glucose SMBG

Tutt'oggi in commercio esistono diversi dispositivi che misurano la glicemia tramite delle gocce di sangue capillare. Alcuni di questi sono: l'*Accu-Chek Active* e l'*Accu-Check Aviva* (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), *FreeStyle Freedom* (Abbott Diabetes Care Inc., Alameda, CA), *Glucofix mio* (Menarini Diagnostics S.r.l., Firenze, Italia) e *OneTouch UltraEasy* (LifeScan Inc.) [1]. Un esempio di dispositivo è rappresentato in Figura 1.1, uno di utilizzo in Figura 1.2 [32]. Essi sono generalmente costituiti da un pungidito, che permette di prelevare alcune gocce di sangue dal polpastrello, e da un misuratore che analizza il campione plasmatico e fornisce il valore glicemico misurato generalmente in mg/dl.



Figura 1.1: Esempio di un dispositivo SMBG: Accu-Check Aviva [4]



Figura 1.2: Esempio di utilizzo di un dispositivo finger stick[32]

1.3 Sensori CGM minimamente invasivi

I sensori CGM minimamente invasivi sono così definiti perchè non compromettono il vaso sanguigno per effettuare la misura della glicemia come i sensori SMBG, ma la misurano, in maniera continua, nel fluido interstiziale tramite l'inserimento di un ago sottile nel tessuto sottocutaneo, generalmente nell'addome. Il valore si ottiene tramite un sensore amperimetrico che misura un processo elettrochimico enzimatico. In particolare si ha che gli elettroni generati vengono determinati attraverso il processo di ossidazione del glucosio dell'enzima glucosio-ossidasi e la corrente generata è direttamente proporzionale alla concentrazione di glucosio. Questi sistemi si basano sul presupposto che la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale si correla bene con la glicemia a causa della sua diffusione attraverso la parete dei capillari. I sensori CGM permettono la rilevazione delle oscillazioni della glicemia in modo continuo, fornendo informazioni sulla direzione, sulla grandezza, sulla durata, sulla frequenza e sulle possibili cause dei cambiamenti nei livelli di glucosio e superando i limiti delle informazioni fornite dalle tecniche tradizionali soprattutto nei casi di ipo- e iperglicemia. Con questi dispositivi è quindi possibile ottimizzare il trattamento dei pazienti diabetici. Tuttavia, i sensori attualmente disponibili non hanno la precisione dei glucometri capillari, ne parleremo più approfonditamente nella Sezione 1.4, e inoltre i pazienti che usano i dispositivi CGM sono comunque obbligati a effettuare delle misure plasmatiche frequenti poiché i sensori devono essere calibrati. Per queste ragioni, le tecniche tradizionali di misurazione della glicemia plasmatica continuano ad essere utilizzate nelle decisioni terapeutiche, mentre i

sensori CGM sono attualmente approvati solo come tecnica complementare alla misurazione della glicemia capillare.

I primi sensori CGM furono approvati dalla FDA (Food and Drug Administration) per l'uso ambulatoriale nel 1999; attualmente ci sono diversi tipi di dispositivi minimamente invasivi approvati e disponibili sul mercato internazionale. Alcuni di questi sono il *Guardian*, il *Real Time Guardian*, il *Paradigm Real Time* (Medtronic MiniMed, Northridge, CA, USA), il sistema *GlucoDay* (Menarini Diagnostics, Firenze, Italia), il *SEVEN Plus System*, il *G4 Platinum* (DexCom Inc., San Diego, CA, USA) e il *Freestyle Navigator* (Abbott Laboratories, Alameda, CA, USA)[29][20].

1.3.1 Differenze tra SMBG e CGM

Vi sono varie differenze tra i due metodi di monitoraggio; il più evidente è relativo alla quantità di dati ottenibili, infatti con le misurazioni di glicemia plasmatica SMBG possiamo ottenere solo un numero molto limitato di valori glicemici (al massimo 4 o 5 al giorno), mentre con i CGM si ottengono dei valori ogni minuto (o ogni 5 a seconda del dispositivo che si sta utilizzando). Inoltre con i dati provenienti dai dispositivi CGM si possono osservare le tendenze del glucosio e avere molte più informazioni generali che possono essere utilizzate nel predire eventuali episodi di ipo- o iperglicemia, soprattutto mentre il paziente sta dormendo, periodo che normalmente non viene monitorato dai metodi SMBG. È stato infatti dimostrato da alcuni studi che possono ridurre la frequenza delle ipoglicemie[8] e che migliorano in generale il controllo della glicemia[31][5].

Di contro si ha che le misure SMBG sono più precise ed affidabili di quelle provenienti dai dispositivi CGM, sono immediatamente disponibili e il paziente le può ottenere in maniera semplice e autonoma (es finger stick). Inoltre c'è da sottolineare che i dispositivi CGM possono essere utilizzati, per ora, dai 2 ai 7 giorni massimo, che necessitano di calibrazioni periodiche (più al giorno) effettuate comunque tramite misurazioni SMBG e che possono provocare l'irritazione locale nella zona d'inserimento del sensore.

1.3.2 Principi di funzionamento dei sensori CGM

I dispositivi CGM minimamente invasivi sono generalmente costituiti da un sensore, un trasmettitore e un ricevitore. Il sensore misura la concentrazione di glucosio a livello sottocutaneo tramite degli elettrodi amperometrici enzimatici in cui avviene la reazione di ossido/riduzione basata sulla glucosidasi (GOx) che genera la corrente elettrica misurata dall'amperometro. La corrente misurata è proporzionale alla concentrazione di glucosio presente e la

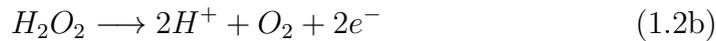
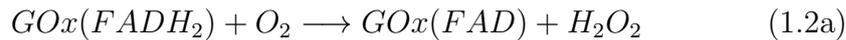
si può stimare tramite la legge di calibrazione relativa al particolare dispositivo utilizzato. Nei dispositivi commercialmente disponibili la configurazione tipica è o a tre elettrodi, uno in cui avviene l'ossidazione, uno la riduzione e uno di riferimento, normalmente in Ag/AgCl, o a due elettrodi, in cui c'è l'unione dell'elettrodo di riferimento a quello di riduzione.

Nei dispositivi finger stick l'enzima e il mediatore della reazione redox sono depositati sull'elettrodo tramite evaporazione del solvente, in modo tale che quando le gocce di sangue vengono depositate su di esso, enzima e mediatore si dissolvano nuovamente e si verifichi la reazione. Questo metodo non può essere applicato nei sensori CGM altrimenti enzima e mediatore a contatto con il fluido interstiziale diffonderebbero lontano dall'elettrodo. Gli enzimi devono essere quindi immobilizzati sul sensore o tramite particelle insolubili o matrici polimeriche insolubili o membrane polimeriche con pori di dimensione troppo piccola per permettere la diffusione dell'enzima stesso.

La glucosio-ossidasi (GOx), immobilizzata sull'elettrodo, catalizza l'ossidazione del glucosio in gluconolattone richiedendo come cofattore la flavina adenina dinucleotide (FAD) che si riduce in $FADH_2$:



Per migliorare la reazione sull'elettrodo è necessaria la presenza di un mediatore che generalmente è l'ossigeno perchè esso è presente nel fluido interstiziale (quindi non richiede l'immobilizzazione sull'elettrodo) e fa sì che il FAD si riduca in $FADH_2$ producendo perossido di idrogeno (H_2O_2):



La reazione genera quindi una corrente che può essere misurata applicando un potenziale (+0.6 V) tra l'elettrodo di ossidazione e quello di riferimento. Tuttavia l'utilizzo dell'ossigeno (O_2) come mediatore crea una limitazione dovuta al fatto che la sua concentrazione è molto minore della concentrazione di glucosio e diventa quindi l'agente limitante, essendoci nella reazione un rapporto 1:1 dei reagenti. Inoltre ci sono altre molecole elettro-attive (come l'acido urico e l'acido ascorbico) che possono interferire nella misura. I diversi dispositivi disponibili in commercio cercano di superare questi problemi in modo diverso (lo si vedrà più in dettaglio nelle sezioni successive) in modo tale che il sensore misuri la concentrazione di glucosio e non di ossigeno e non ci siano interferenze[10][20].

1.4 Sensori CGM disponibili in commercio

In questa Sezione riportiamo una breve descrizione dei componenti che costituiscono i principali sensori CGM disponibili in commercio, il *DexCom SEVEN Plus*, il *DexCom G4 Platinum*, l'*Abbott FreeStyle Navigator* e il *Medtronic Real-Time*.

1.4.1 Dexcom SEVEN Plus

Il SEVEN Plus Continuous Glucose Monitoring System è un dispositivo minimamente invasivo utilizzato per il controllo del glucosio per i pazienti diabetici approvato dalla FDA nel 2007[30]. Il suo uso comporta un miglioramento negli aggiustamenti terapeutici sia a breve che a lungo termine e una riduzione al minimo delle escursioni della glicemia perchè genera allarmi sia per ipersia per ipoglicemie. Il sistema è in grado di misurare ogni 5 minuti il livello di glucosio e funzionare ininterrottamente per 7 giorni. I suoi componenti sono: il sensore, il trasmettitore e il ricevitore.

Il sensore

Il sensore è l'unico ad essere stato approvato per misurare la glicemia per al massimo 7 giorni ed è usa e getta. È costituito da un piccolo filo, (vedi Figura 1.3), flessibile e curvo che penetra nel sottocute della regione addominale ed è fissato tramite un cerotto adesivo. Prima dell'utilizzo deve essere calibrato con una misura di glucosio plasmatico effettuata con un metodo tradizionale. È un sensore a due elettrodi che usa come mediatore l'ossigeno (O_2) all'interno di una membrana costituita da un poliuretano idrofobo e una miscela poliuretana idrofila che limita la concentrazione di glucosio. In questo modo vengono minimizzati sia la concentrazione di glucosio sia il perossido di idrogeno (H_2O_2 il prodotto della reazione) il quale può danneggiare sia l'enzima sia la membrana, per questo motivo è uno dei sensori più durevoli.



Figura 1.3: Sensore DexCom SEVEN Plus[14]

Il trasmettitore

Il trasmettitore, vedi Figura 1.4, è di piccole dimensioni e invia le informazioni in modalità wireless al ricevitore ogni 5 minuti. Rimane a contatto con la pelle e il sensore grazie al cerotto adesivo, le sue batterie sono integrate ed è resistente all'acqua.



Figura 1.4: Trasmettitore DexCom SEVEN Plus[14]

Il ricevitore

Il ricevitore è un dispositivo wireless che riceve e visualizza nel display l'andamento del glucosio misurato dal sensore ogni 5 minuti, vedi Figura 1.5. Inoltre possono essere marcati gli eventi principali in modo tale da poter effettuare un'efficace analisi retrospettiva[14][13].



Figura 1.5: Ricevitore DexCom SEVEN Plus[14]

1.4.2 Dexcom G4 Platinum

Il sistema Dexcom G4 Platinum è stato approvato dall'FDA nell'ottobre del 2012[15]. Come il dispositivo SEVEN, consente di ottenere letture glicemiche continue ogni 5 minuti per un periodo massimo di 7 giorni, e anch'esso è considerato un dispositivo aggiuntivo per integrare, ma non sostituire, le informazioni ottenute dai normali dispositivi di monitoraggio della glicemia standard a uso domiciliare. Il sistema si compone di sensore, trasmettitore e ricevitore[12].

Il sensore

Il sensore è un'unità monouso che viene inserita nell'addome e le sue letture consentono di rilevare trend e pattern dei livelli glicemici, vedi Figura 1.6. Una volta inserito in situ deve essere calibrato inserendo l'esatto valore di glucosio ematico visualizzato da un glucometro entro 5 minuti dalla misura plasmatica, altrimenti il sensore potrebbe dare dei valori errati[14].



Figura 1.6: Sensore DexCom G4 Platinum[14]

Il trasmettitore

Il trasmettitore è un dispositivo riutilizzabile che in modalità wireless invia al ricevitore i livelli glicemici rilevati dal sensore[14], vedi Figura 1.7.



Figura 1.7: Trasmettitore DexCom G4 Platinum[14]

Il ricevitore

Il ricevitore è un piccolo dispositivo palmare che riceve i dati e visualizza le letture di glucosio ottenute dal sensore, l'andamento e la velocità di variazione di tali valori, vedi Figura 1.8. Il raggio di trasmissione dal trasmettitore al ricevitore è al massimo di 6 metri in assenza di ostruzioni[14][12].



Figura 1.8: Ricevitore DexCom G4 Platinum[14]

1.4.3 Abbott FreeStyle Navigator

Il FreeStyle NavigatorTM (Abbott Laboratories, Alameda, CA), che ha ricevuto l'approvazione della FDA nel Marzo del 2008[3], è un sistema per il monitoraggio continuo del glucosio minimamente invasivo che permette al soggetto di conoscere ogni minuto il proprio livello di glicemia, ha la dimensione circa di un penny ed è composto da un sensore, dal trasmettitore e da un ricevitore (vedi Figura 1.9). Il sensore è costituito da un microfilamento di diametro inferiore ad un millimetro, inserito circa 5 millimetri nel sottocute, applicato negli arti superiori o nell'addome per un massimo di 5 giorni tramite un adesivo speciale. È composto da tre elettrodi (uno per l'ossidazione, uno per la riduzione e uno di riferimento) e come mediatore non utilizza l'ossigeno (come i sensori DexCom), ma un sistema denominato Wired Enzyme che non risente del deficit di ossigeno sottocutaneo e gli consente di utilizzare una reazione a basso potenziale (-0.2 V) riducendo in questo modo le interferenze delle molecole elettro-attive.

Il trasmettitore è un dispositivo a contatto con il sensore che invia i dati raccolti in modo wireless al ricevitore entro 3 metri di distanza, altrimenti viene persa la connessione e i nuovi valori di glucosio non compaiono sul display.

Il ricevitore memorizza le informazioni provenienti dal trasmettitore e le mostra nello schermo. Esso contiene anche il FreeStyle R per misurare il glucosio plasmatico ed effettuare la calibrazione del sistema necessaria approssimativamente 1, 2, 10, 24 e 72 ore dopo l'inserimento del sensore. Ulteriori calibrazioni sono poi richieste nel caso in cui il glucosio cambi velocemente il proprio valore[24].

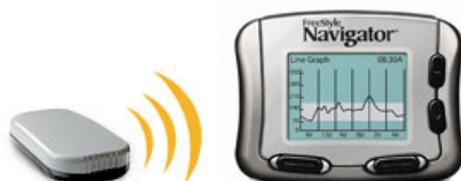


Figura 1.9: FreeStyle Navigator[24]

1.4.4 Medtronic Guardian Real-Time

Il Guardian Real-Time (Medtronic MiniMed, northridge, CA), che ha ricevuto l'approvazione della FDA nel Giugno 2005[16], è un sistema per il monitoraggio continuo del glucosio minimamente invasivo che può essere utilizzato da tutti i soggetti affetti da diabete e può aiutarli nel ridurre la gravità e la durata di eventi ipoglicemici e iperglicemici (vedi Figura 1.10). Sono necessarie infatti, anche in questo caso, delle misure glicemiche effettuate con i metodi tradizionali (finger stick) sia per confermare ipoglicemie e iperglicemie segnalate dal dispositivo, sia per calibrare il sensore almeno ogni 12 ore. Il sistema è costituito da un sensore, un trasmettitore, un monitor e un software.

Il sensore è un piccolo elettrodo facilmente inseribile dal paziente nel tessuto sottocutaneo al massimo per 3 giorni, costituito da tre elettrodi e che usa come mediatore per la reazione di ossido-riduzione l'ossigeno (come il sensore DexCom). Il trasmettitore è connesso al sensore e alla pelle del soggetto tramite un cerotto e invia le informazioni al monitor in modo wireless ogni 5 minuti usando le radio frequenze. Il monitor riceve i dati dal trasmettitore mostrando al soggetto il valore di glucosio ogni 5 minuti e tramite un allarme lo avverte in caso in cui si trovi in una condizione potenzialmente pericolosa. Il software semplifica l'analisi dei dati realizzando grafici e tabelle utili per far capire al paziente l'effetto dei pasti, dell'insulina e dell'attività fisica sulla glicemia[25].



Figura 1.10: Guardian Real-Time System[25]

1.5 Accuratezza dei sensori CGM

I dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio sono degli strumenti potenzialmente molto importanti per migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da diabete e il controllo della loro glicemia. Tuttavia nessuno dei sensori attualmente disponibili ha l'accuratezza dei glucometri tradizionali. Questo lo possiamo notare anche dalla Figura 1.11 che rappresenta uno dei soggetti poi usati nella tesi e costituita dai campioni plasmatici (*BG*) ottenute in laboratorio ogni 15 minuti rappresentate tramite degli asterischi neri e quattro segnali provenienti da quattro sensori diversi che misurano contemporaneamente la glicemia nel medesimo soggetto. Confrontando graficamente le tracce *CGM* con i campioni *BG* di riferimento, si può notare come queste siano affette per esempio da sottostima/sovrastima e da errore di misura.

Sono stati effettuati numerosi studi per valutare l'accuratezza dei diversi

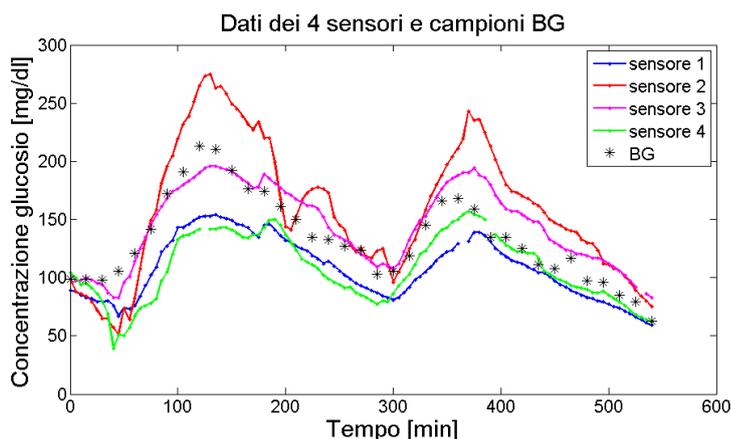


Figura 1.11: Scarsa accuratezza del sensore SEVEN Plus

dispositivi CGM in commercio. Riportiamo di seguito alcuni risultati. Nello studio di Zisser[26] si è valutata l'accuratezza del sensore SEVEN della DexCom confrontando i valori misurati dal sensore con le misure glicemiche ottenute tramite lo YSI (Yellow Springs Instrument 2300 STAT Plus Glucose e YSI Life Sciences, Yellow Springs, OH). La prima metrica utilizzata per l'analisi è la mean e median absolute relative differences (MARDs), che risultano essere rispettivamente pari a 16.7% e 13.2%. La seconda metrica utilizzata è la Clarke error grid analysis (EGA)[22], una griglia bidimensionale dove in ascissa ci sono i valori del glucosio misurati con lo YSI e in ordinata i valori ottenuti con il sensore CGM. La griglia viene divisa in 5 zone, come possiamo vedere in Figura 1.12, a seconda della gravità dell'errore

del punto di vista clinico commesso se si considera come corretto il valore proveniente dal sensore CGM e si plottano le coppie di valori CGM-YSI istante per istante (per ulteriori informazioni fare riferimento all'appendice 1). Da questa analisi risulta che il 70.4% dei punti misurati cadono nella zona A (accuratezza clinica), il 97.9% nelle zone A e B, l'1.5% nella zona D e lo 0.04% nella zona E. Se invece consideriamo la continuous glucose error

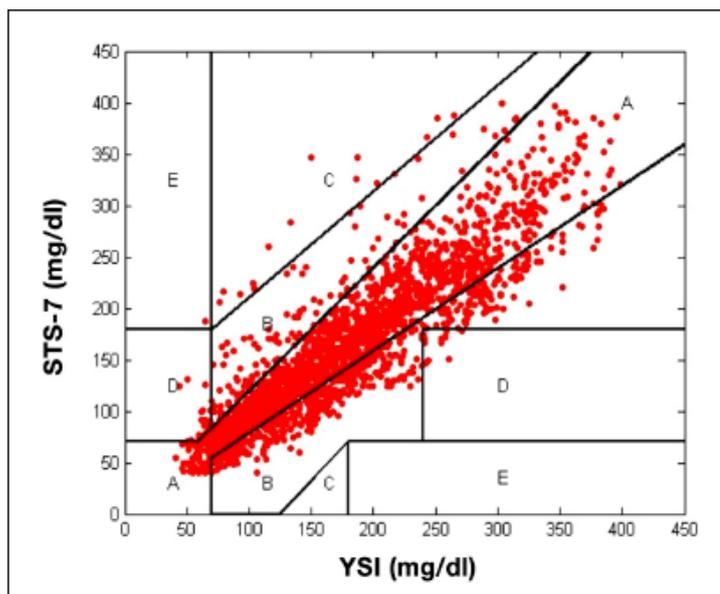


Figura 1.12: Clarke error grid plot dell'STS-7 della DexCom vs i dati provenienti dallo Yellow Spings Instrument(YSI) 2300 STAT[26]

grid analysis (CG-EGA)[22], una versione della EGA modificata appositamente per studiare l'accuratezza dei sensori CGM (appendice 1), si ha che il 94.7% dei punti cadono in regioni di accuratezza clinica. Nella tabella in Figura 1.13 abbiamo riportato i valori per gli indici di accuratezza più noti calcolati in vari studi per i diversi dispositivi in commercio. Si nota che il sensore misura molto bene il livello glicemico quando esso si trova nel range fisiologico (euglicemia: $70 < BG < 180$ mg/dl), mentre l'accuratezza diminuisce drasticamente al di fuori di questo intervallo, soprattutto nella zona di ipoglicemia ($BG \leq 70$ mg/dl)[27].

Dagli studi effettuati in particolare sui due dispositivi DexCom che utilizzeremo poi nella tesi (SEVEN Plus e G4 Platinum), che sono i dispositivi delle generazioni successive al SEVEN, si nota un graduale aumento dell'accuratezza del sistema (colonna a destra in Figura 1.13 e 1.14). Componente comune che si è verificata nei vari studi effettuati è una scarsa accuratezza dei dispositivi soprattutto al di fuori dei range fisiologici di

		SEVEN Plus	FreeStyle Navigator	Guardian RT	
CG Error Grid Analysis (CG-EGA)	Iperglicemia (BG \geq 70mg/dl)	Lecture accurate (zona A)	61%	95,50%	81,90%
		Inizio errori (zona B)	1%	1,50%	2,50%
		Lecture non accurate (zone C+D+E)	39%	3%	15,60%
	Euglicemia (70mg/dl < BG < 180 mg/dl)	Lecture accurate (zona A)	97%	93,70%	91,30%
		Inizio errori (zona B)	2%	4,90%	7,60%
		Lecture non accurate (zone C+D+E)	1%	1,40%	1,10%
	Iperglicemia (BG \geq 180mg/dl)	Lecture accurate (zona A)	94%	89,10%	-
		Inizio errori (zona B)	2%	6,30%	-
		Lecture non accurate (zone C+D+E)	5%	4,60%	-
	MARD [%]		15.9%	10.3 %	17.32 %
	MedAD [%]		11.4%	7.4 %	13.98 %

Figura 1.13: Tabella riassuntiva riguardante l'accuratezza dei vari dispositivi in commercio citati nella tesi, dati presi da [26][2][27]

		G4 Platinum	
CG EGA	40 < BG < 400	Lecture accurate (zona A)	78%
		Inizio errori (zona B)	19%
		Lecture non accurate (zone C+D+E)	3%
	MARD [%]		14
	MedAD [%]		12

Figura 1.14: Accuratezza del dispositivi G4 Platinum della Dexcom [12]

glucosio e questo si riflette quindi in una scarsa accuratezza nel determinare episodi di ipo- e di iper-glicemia nel soggetto. La scarsa accuratezza dei dispositivi CGM è dovuta a diversi fattori che saranno elencati di seguito.

1.6 Fattori di inaccuratezza dei sensori CGM

1.6.1 Processo di diffusione del glucosio da plasma a interstizio

La prima causa di scarsa accuratezza dei dispositivi CGM che analizziamo è dovuta al sito in cui viene effettuata la misura glicemica, ovvero l'interstizio. Dagli studi svolti da Rebrin e Steil[18] è emerso che le concentrazioni di glucosio interstiziale sono comprese tra il 20 e il 100% dei valori di concentrazione di glucosio plasmatico e che il gradiente e la relazione dinamica tra le due diverse concentrazioni possono essere descritte assumendo che plasma e interstizio siano separati da una barriera capillare, vedi Figura 1.15.

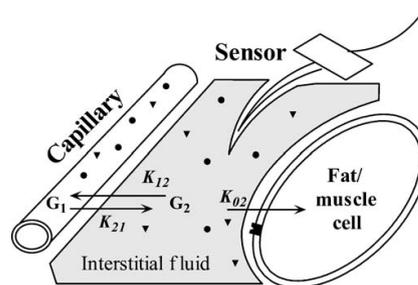


Figura 1.15: Processo di diffusione del glucosio tra plasma e interstizio[6]

Il ritardo nella misura della glicemia è quindi dovuto al tempo che serve al glucosio per diffondere dal capillare allo spazio interstiziale adiacente al dispositivo, solitamente è compreso tra i 3 e i 12 minuti (vedi esempio in Figura 1.16), e dipende dalle basse concentrazioni di glucosio nel fluido interstiziale, dalle dinamiche del glucosio nel capillare e nell'interstizio, ma non dalla variazione dei livelli di insulina plasmatica[18].

1.6.2 Ritardo nella misura dovuto alla tecnologia

La seconda causa di errore che analizziamo è il ritardo dovuto alla tecnologia che è legata al funzionamento del sensore stesso e al pre-processing dei dati. Il ritardo dovuto al funzionamento del sensore è legato al tempo impiegato dal glucosio per diffondere attraverso la membrana esterna del sensore e

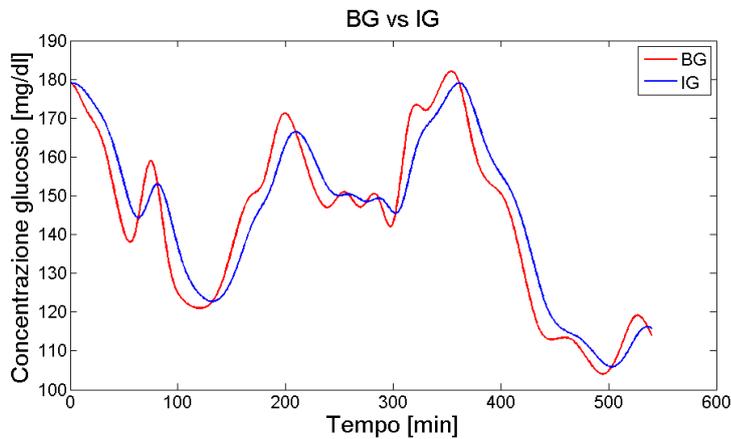


Figura 1.16: Ritardo tra concentrazione plasmatica e concentrazione interstiziale del glucosio

dal perossido d'idrogeno per raggiungere l'elettrodo (vedi Paragrafo 1.3.1), quindi al processo di trasduzione della glicemia, ed è solitamente compreso tra 1 e 2 minuti. L'altra componente di ritardo è legata al filtraggio eseguito sul segnale misurato per eliminare il rumore elettronico presente ed altri eventuali artefatti. Il ritardo che quindi deriva è proporzionale alla quantità di smoothing effettuato dall'hardware di acquisizione dei dati e varia da dispositivo a dispositivo[29].

1.6.3 Subottimalità della procedura di calibrazione

Tutti i sensori CGM richiedono lo svolgimento della calibrazione a intervalli regolari tramite campioni di glicemia plasmatica e l'accuratezza di questa operazione è fondamentale per l'accuratezza del dispositivo stesso. Le potenziali cause dell'errore di calibrazione sono:

1. mancanza di accuratezza della misura di glucosio SMBG di riferimento utilizzata per la calibrazione, che può essere causata dai soggetti stessi nel caso in cui non effettuino la misura con la dovuta accortezza. Infatti l'accuratezza dei SMBG è influenzata da molti fattori come il trattamento della striscia con il reagente, la corretta codifica del misuratore e vari fattori procedurali (come per esempio la pulizia del glucometro e delle mani del soggetto, la collocazione del campione ect.), inoltre bisogna anche tenere conto che non tutti i dispositivi BG risultano essere accurati nel medesimo modo, per un maggiore dettaglio si rimanda all'articolo [1];

2. la velocità di variazione del glucosio durante la calibrazione, l'ampiezza dell'errore sarà tanto più grande tanto più cambia il valore di glucosio dall'istante di calibrazione all'istante in cui viene effettuata la misura;
3. il presupposto di una risposta lineare del sensore al glucosio, anziché non lineare; infatti si ipotizza generalmente una relazione lineare tra la corrente misurata e la concentrazione di glucosio, del tipo:

$$y = a \cdot x + b \tag{1.3}$$

dove con y si indica la concentrazione di glucosio stimata, con x la corrente misurata e a e b sono due parametri stimati con la tecnica dei minimi quadrati. In questo modo otteniamo sempre la stima ottima, ad eccezione del caso in cui vi sia una non linearità nella corrente (dovuta ad un artefatto da compressione o ad una ri-calibrazione del sensore) e allora la stima ai minimi quadrati sarà subottima;

4. l'accuratezza nella stima della corrente di background, cioè di una corrente estranea alla concentrazione di glucosio che durante la calibrazione deve essere sottratta alla corrente totale misurata dal sensore.

Nel medesimo studio di Kamath[2], invece, è stato recentemente dimostrato che l'accuratezza dei dispositivi non dipende dalla velocità di variazione del glucosio, nemmeno se la calibrazione è fatta quando il glucosio sta cambiando rapidamente o lentamente. Dalle loro analisi risulta che quando il sensore è calibrato con valori glicemici venosi, ottenuti utilizzando per esempio l'YSI, si ha un miglioramento dell'accuratezza rispetto alla calibrazione con glicemia plasmatica (la media dell'ARD passa dal 16% al 8.5%). Il rimanente 8.5% di media ARD contiene anche l'errore dovuto al ritardo fisiologico. Questo errore è stato valutato essere pari a 1.7%, valore valutato in modo retrospettivo shiftando i dati di 5 minuti (perché nel dataset a disposizione si era valutato che in media il tempo di ritardo era di 5.7 ± 0.5 min.). Il rimanente errore del 6.8% deriva da errori random vari ed errori nella valutazione dei valori YSI. Quindi la causa principale dell'errore del sensore è la calibrazione stessa, non il tempo di ritardo dovuto alla cinetica del glucosio. Visti questi problemi si intuisce facilmente come la qualità e la sincronizzazione dei punti di calibrazione siano dei fattori che influiscono notevolmente l'accuratezza dei sensori CGM.

1.6.4 Tempo varianza della sensitività del sensore

Dagli studi svolti è emerso che le oscillazioni e la tempo varianza del sensore, che chiameremo d'ora in avanti per comodità drift, si verificano quasi

esclusivamente negli elettrodi in cui sono immobilizzati gli enzimi per l'ossidazione; da questo risultato si ritiene che la maggior causa delle oscillazioni nel segnale misurato dai sensori amperometrici non siano delle interferenze esterne, ma le variazioni del flusso sanguigno e della concentrazione di ossigeno. Questo è confermato dai cambiamenti del segnale misurato che si verificano quando si è in presenza di vasodilatazione o vasocostrizione anche quando non vi è una variazione della concentrazione glicemica oppure quando viene effettuata una pressione diretta sopra il sito di inserimento del sensore (artefatto da compressione visibile anche in alcune tracce del dataset utilizzato nel nostro studio). Una modifica invece alla concentrazione di ossigeno è data dalla risposta del corpo alla presenza del sensore. Esso viene percepito come corpo estraneo quindi l'organismo mette in atto tutti i meccanismi per eliminarlo, per cui viene circondato da neutrofilo, eosinofili e macrofagi, cellule del sistema immunitario che consumano glucosio e ossigeno e producono perossido di idrogeno. Per questi motivi la concentrazione locale del glucosio viene perturbata e, soprattutto nelle prime ore dopo l'inserimento del sensore, il segnale misurato è molto oscillante e inaccurato. Successivamente i macrofagi, non essendo in grado di 'digerire' il corpo estraneo, si associano e formano un tessuto connettivo attorno all'ago in modo tale da isolarlo dal corpo, per cui il sensore misurerà una quantità minore di glucosio rispetto quella reale[21].

1.7 Obiettivo e presentazione della tesi

L'obiettivo della tesi è quello di sviluppare un nuovo approccio per la modellistica dell'errore di misura dei sensori CGM. Dopo aver illustrato nel Capitolo 2 lo stato dell'arte, nel Capitolo 3 presenteremo un nuovo approccio che sfrutta più serie di dati CGM in contemporanea in modo indipendente e utilizza questa ridondanza di informazioni per caratterizzare l'errore di misura del sensore, andando a distinguere i diversi contributi dovuti alle varie componenti fisiologiche e tecnologiche. Nel Capitolo 4 verranno presentati due dataset, il primo proveniente da uno studio svolto con il dispositivo DexCom SEVEN Plus e il secondo ottenuto utilizzando il dispositivo DexCom di ultima generazione, il G4 Platinum, su cui nei Capitoli 5 e 6 verrà valutato il nuovo approccio. Nel Capitolo 7 verranno invece presentati i risultati ottenuti dalle prime simulazioni di tracce CGM effettuate. Alcune conclusioni e una discussione degli sviluppi futuri chiudono la tesi. In particolare, la metodologia sviluppata consente di riprodurre la scarsa accuratezza dei dispositivi CGM nei soggetti in silico per poter testare la robustezza degli al-

goritmi basati su CGM, come gli algoritmi predittivi o di controllo utilizzati nel pancreas artificiale[10].

Capitolo 2

Letteratura sulla modellistica dell'errore di misura di sensori CGM

2.1 Studi sull'Abbott FreeStyle Navigator

Breton e Kovatchev nel loro articolo[9] hanno proposto un metodo per ottenere una descrizione dell'errore del sensore utilizzando due dataset forniti dall'Abbott Diabetes Care in cui veniva utilizzato il dispositivo FreeStyle Navigator. Il primo dataset deriva da uno studio durato in media 5 giorni condotto su 136 soggetti affetti da diabete di tipo 1; nei soggetti il sensore effettuava una misura ogni 10 minuti, mentre la glicemia plasmatica veniva misurata in maniera irregolare. Il secondo dataset deriva invece da uno studio della durata di 2 giorni condotto su 28 pazienti affetti da diabete di tipo 1; diversamente dal primo studio, i soggetti indossavano contemporaneamente due sensori posti in siti diversi che monitoravano ogni minuto la glicemia, mentre la misura del glucosio plasmatico è stata effettuata tramite YSI 2300 Status Plus analyzer ogni 15 minuti.

L'approccio analitico proposto è basato su due principi:

- 1) i dispositivi CGM valutano le fluttuazioni del BG indirettamente (misurando la concentrazione di IG), ma sono calibrati tramite un auto-monitoraggio di BG approssimativo, quindi gli errori di calibrazione sono responsabili della deviazione del sensore dalla misura di riferimento;
- 2) i dati CGM sono una serie temporale costituita da punti ordinati nel tempo, altamente interdipendenti, e quindi la struttura temporale dei dati è importante e bisogna tenerne conto nell'analisi dell'errore.

L'errore del sensore è stato scomposto nell'errore dovuto alla calibrazione, in quello dovuto al trasporto di glucosio dal plasma all'interstizio e in un errore additivo. Durante l'analisi l'errore di calibrazione è stato separato tramite la ricalibrazione del segnale del sensore (fatta attraverso una regressione lineare) usando tutte le letture disponibili del BG di riferimento. La seconda componente dell'errore dovuta al gradiente BG/IG è stata valutata sincronizzando i dati del sensore e i dati di riferimento BG usando un modello di diffusione del primo ordine:

$$CGM = \alpha \cdot G_i + \beta \quad (2.1a)$$

$$\frac{dG_i}{dt} = -\frac{1}{\tau} \cdot (G_i - G_b) \quad (2.1b)$$

dove con G_i indichiamo il glucosio interstiziale, con G_b il glucosio plasmatico, con τ il tempo di diffusione considerato costante e con α e β i parametri della calibrazione stimati tramite i minimi quadrati. Dopo questi passi i residui del rumore del sensore appaiono come colorati (non gaussiani) e i campioni consecutivi sono altamente interdipendenti e sono stati modellati tramite un modello ARMA. Successivamente dallo studio del secondo dataset l'ARMA è stato ridotto ad un modello AR di ordine 1[9].

I limiti di questo modello proposto sono stati studiati sull'articolo di Facchinetti et al.[19]. Una prima critica mossa al modello di Breton e Kovatchev è dovuta al fatto che nel modellare la parte dell'errore del sensore dovuta alla calibrazione essi assumono di ottenere una calibrazione perfetta, ignorando eventuali termini di incertezza, senza considerare una possibile tempo varianza dei parametri stimati e senza tener conto del drift del sensore. Successivamente, nel modellare l'errore fisiologico dovuto alla diffusione del glucosio dal plasma all'interstizio è assunta la perfetta conoscenza del modello lineare tempo invariante e il tempo di diffusione τ è ipotizzato costante, quindi è interpretato come un parametro di popolazione. Come dimostrato in [19] tramite tre simulazioni, queste assunzioni influenzano i risultati ottenuti perchè la correlazione che ottengono tra i campioni del segnale ricostruito ha origine da una calibrazione subottima e da un'imperfetta conoscenza della cinetica plasma/interstizio.

2.2 Studi sul Medtronic Guardian RT

Un altro metodo per la modellazione dell'errore del sensore è stato proposto da Lunn nel suo articolo[11] estendendo l'approccio di Breton e Kovatchev,

utilizzando i dati provenienti da uno studio effettuato con dei sensori Guardian RT CGM System. Lo studio è stato condotto su 12 soggetti, bambini e adolescenti, affetti da diabete di tipo 1 e trattati con infusione continua di insulina sottocutanea. Il dataset è composto da campioni glicemici presi ogni 5 minuti dal dispositivo e campioni plasmatici BG ogni 15 minuti acquisiti tramite una canula venosa. La durata dello studio è stato dalle ore 17 alle 12 del giorno successivo.

Nella realizzazione del loro modello è stata utilizzata una funzione di regressione non lineare del tipo:

$$y_j = g(\theta, x_j) + \epsilon_j \quad (2.2)$$

dove con y_j si indica la risposta, con x_j le variabili indipendenti, con θ i parametri di regressione e $\epsilon_j \in N(0, \sigma^2)$. Il modello proposto per la cinetica del glucosio è

$$SG_{ij} = NIG_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (2.3)$$

dove con SG_{ij} si indica la misura j -esima della concentrazione SG per l'individuo i -esimo al tempo t_{ij} e con NIG_{ij} si indica il glucosio interstiziale normalizzato. Introducendo la calibrazione il modello diventa:

$$SG_{ij} = CIG_{ij} + \eta_{ij} \quad (2.4)$$

dove con CIG_{ij} si indica il glucosio interstiziale calibrato e con η_{ij} i residui. È stato quindi assunto che l'unica sorgente di errore è la corrente misurata e i residui sono stati modellati con un modello AR descritto come:

$$\eta_{ij} = \rho_i \cdot \frac{F_{iP[i,j]}}{F_{iP[i,j-1]}} \cdot \eta_{i(j-1)} + \gamma_{ij} \quad (2.5)$$

per ulteriori dettagli si rimanda all'articolo[11].

Il modello gerarchico scelto assume che la calibrazione dei parametri per lo stesso individuo/sensore non sia correlato ed è caratterizzato da una funzione di regressione ottenuta risolvendo numericamente una equazione differenziale con una funzione forzante e parametri incogniti. Dopo di che è stato utilizzato un modello AR di ordine 1 per modellare i residui. Il fit del modello risultante è molto soddisfacente (più dell'80% dei residui sono all'interno della fascia del 2%) e le predizioni riproducono i dati osservati. Una possibile modifica suggerita da Lunn e collaboratori è di specificare per il modello dei residui un differente comportamento nei range di ipoglicemia, iperglicemia e euglicemia.

2.3 Osservazioni e margini per miglioramento

Il modello di Breton presentato nella Sezione 2.1 è un modello pionieristico, che modella l'errore con un modello AR di ordine 1, il quale non descrive solo l'errore di misura, ma anche le dinamiche dovute alla fisiologia e alla subottima ricalibrazione, non fornendo un modello da utilizzare in fase di simulazione. Il modello di Lunn descritto invece nel Paragrafo 2.2 è più completo, tuttavia non considera la possibile tempo varianza della sensitività dell'errore, perciò anche in questo caso il modello AR di ordine 1 proposto modellerà delle dinamiche che non sono dovute all'errore di misura, ma ad una subottima descrizione della fisiologia e della calibrazione. Bisogna considerare comunque che entrambi i modelli sono derivati da esperimenti single input-single output che stimano una risposta impulsiva complessa dai dati provenienti quindi da un solo dispositivo indossato dal soggetto, per cui non c'è la certezza di riuscire a separare in maniera corretta le varie sorgenti d'errore che abbiamo descritto con precisione nel Paragrafo 4 del capitolo precedente e purtroppo da esperimenti di questo tipo non ci si può aspettare risultati migliori.

Una più dettagliata descrizione dell'errore di misura lo si può ottenere con un approccio di modellistica che sfrutta un dataset multi-output, come quello che verrà utilizzato in questa tesi.

Capitolo 3

Dataset e pre-processing

3.1 Dati DexCom SEVEN Plus

Le serie temporali sono state raccolte in uno studio svolto all' *Oregon Health & Sciences University (OHSU)*[7] che coinvolgeva 19 pazienti con diabete di tipo 1 e l'età media di 37.4 ± 3.3 anni. In totale sono stati svolti 36 studi della durata di 9 ore durante i quali i soggetti hanno indossato 4 sensori Dexcom SEVEN PLUS posizionati sull'addome, due a destra dell'ombelico e due a sinistra, come possiamo vedere dalla Figura 3.1, 8-24 ore prima dell'inizio dello studio.

Inoltre ciascuna coppia è stata posizionata in modo tale che gli aghi dei

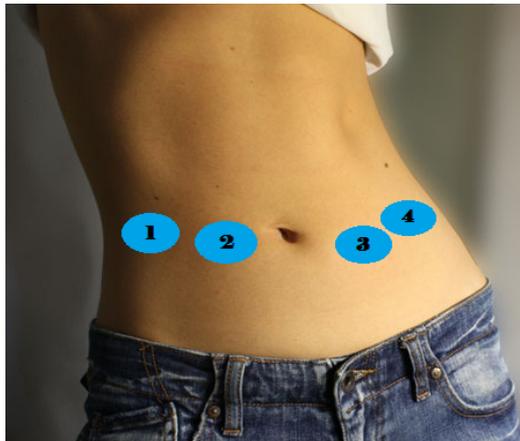


Figura 3.1: Disposizione dei sensori

sensori fossero ad una distanza fissa nel tessuto sottocutaneo, vedi Figura 3.2.

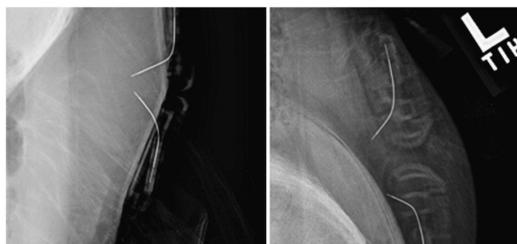


Figura 3.2: X-ray dell'addome[7]

I quattro sensori hanno quindi registrato le serie, che in seguito chiameremo *CGM*, ogni 5 minuti. All'inizio dello studio i sensori sono stati calibrati utilizzando la media di due misure di glucosio nel sangue venoso e per le 9 ore successive è stato misurato il glucosio plasmatico, che in seguito chiameremo *BG*, tramite l'HemoCue Glucose 201 Analyzer ogni 15 minuti. Un esempio di dati provenienti da uno studio è riportato nella Figura 3.3. Sono presenti quattro segnali *CGM* rappresentati tramite una linea tratteggiata e i valori di *BG* rappresentati tramite gli asterischi.

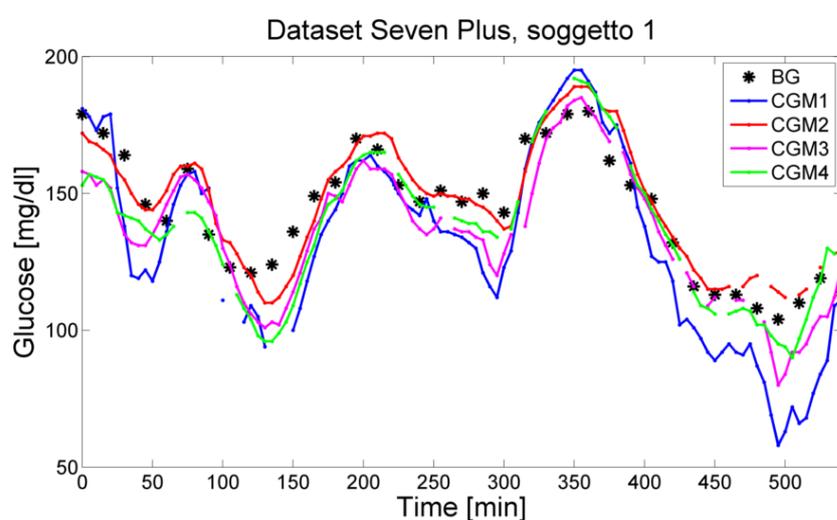


Figura 3.3: Esempio di tracciati del sensore SEVEN Plus (soggetto 1)

3.2 Dati DexCom G4 Platinum

I dati provengono da uno studio non ancora pubblicato svolto dalla DexCom su soggetti affetti da diabete di tipo 1. Il data set si compone di due parti, una

detta *EU*, che raccoglie i dati provenienti da uno studio in Europa svolto su 21 soggetti, l'altra *US*, effettuato negli Stati Uniti su 36 soggetti. In entrambi gli studi sono stati posizionati contemporaneamente sui soggetti due sensori G4 PLATINUM e sono stati registrati i campioni di glucosio plasmatico con un YSI 2300 ogni 15 minuti. Tra i due data set ci sono due differenze: la prima è che in Europa i pazienti seguivano una terapia standard open loop, mentre negli Stati Uniti è stata simulata tre volte in clinica una ipoglicemia; la seconda che in Europa i pazienti sono andati un solo giorno in clinica, quindi abbiamo i dati *BG* solo di un segmento, mentre quelli degli Stati Uniti ci sono andati 3 volte per cui si hanno più dati a disposizione.

Un esempio di dati provenienti da uno studio è riportato nella Figura 3.4. Sono presenti due segnali *CGM* rappresentati tramite una linea tratteggiata in blu e in nero, gli istanti temporali in cui sono state effettuate le calibrazioni tramite le frecce dei medesimi colori e i valori di *BG* rappresentati tramite gli asterischi rossi.

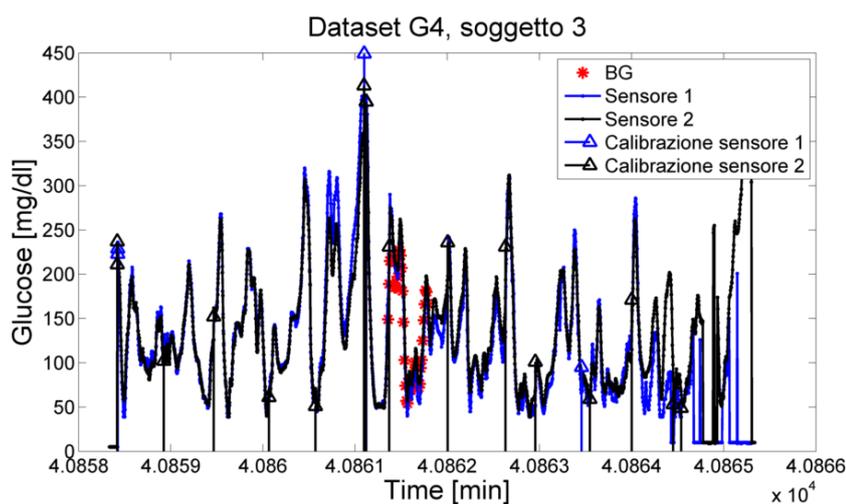


Figura 3.4: Esempio di dati provenienti dal dataset del sensore G4 Platinum

3.3 Pre-processing dei dati

La fase iniziale del lavoro è stata quella di pre-processing dei dati a disposizione. Per entrambi i dataset è stato compiuto un controllo visivo per eliminare eventuali outliers nelle serie di campioni di glucosio plasmatico, come si vede nella Figura 3.5, dove sono rappresentati i dati relativi ad un soggetto coinvolto nello studio del sensore SEVEN Plus, con dei pallini pieni neri sono segnati i campioni plasmatici tenuti per lo studio successivo e con dei pallini

rossi vuoti i campioni scartati.

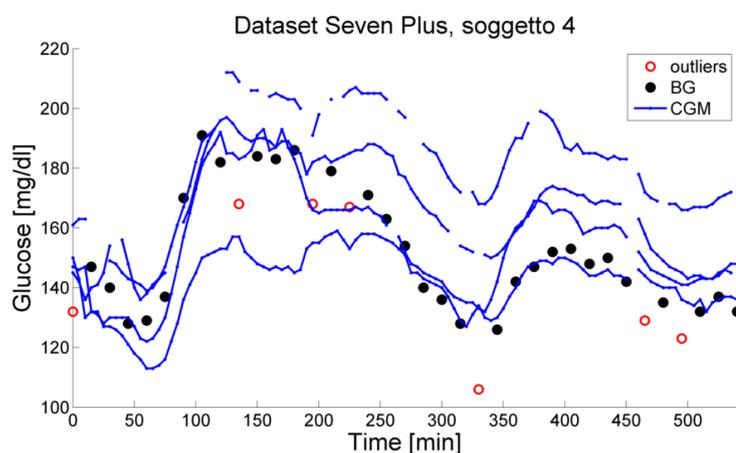


Figura 3.5: Esempio di eliminazione di outliers nel dataset Seven Plus

Poichè il sensore satura per livelli di glucosio inferiore a 40 mg/dl e superiori a 400 mg/dl, sono stati eliminati i tratti di segnali affetti da questo artefatto perchè introducono una non linearità del sensore, vedi Figura 3.6 dove con linea continua blu si indicano i dati dopo la correzione della saturazione e con il tratteggio rosso i dati saturati che sono stati eliminati.

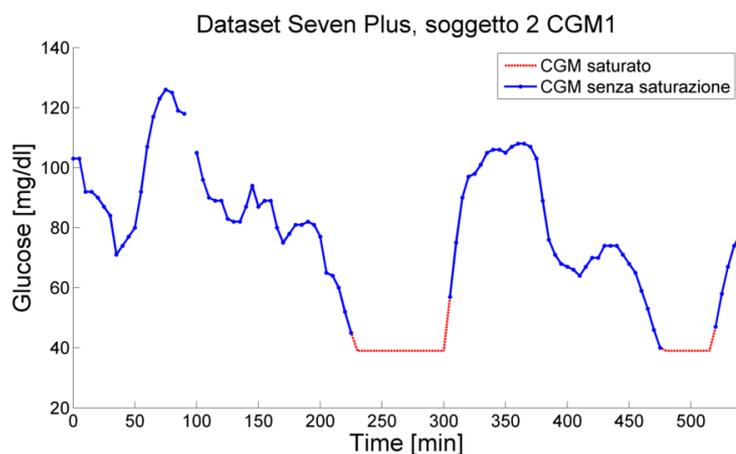


Figura 3.6: Esempio di eliminazione di artefatto da saturazione nel dataset Seven Plus

Inoltre al fine di evitare la successiva polarizzazione della stima, vedi Figura 3.7, sono anche eliminati i tratti in cui vi era presente una rapida

discesa o salita del segnale (cambiamenti di oltre 20 mg/dl in 5 minuti) non presenti nella serie di glucosio plasmatico perchè indicano una probabile compressione del sensore.

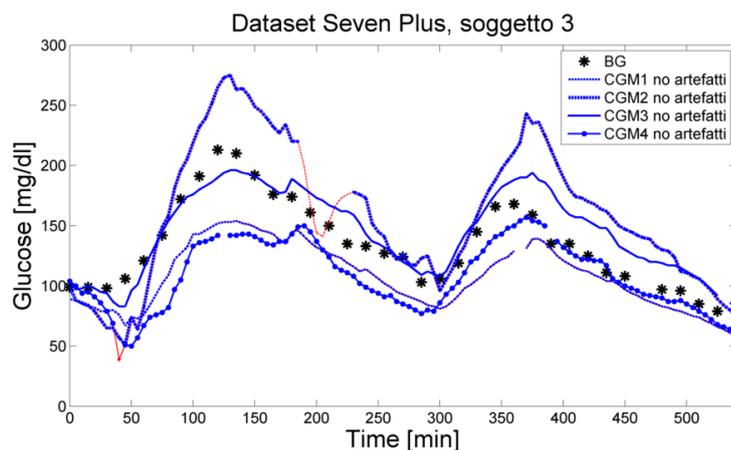


Figura 3.7: Esempio di eliminazione di artefatto da compressione nel dataset Seven Plus

Nel dataset G4 Platinum, oltre a queste procedure di pre-processing, si sono anche selezionati solo i tratti dei due sensori acquisiti contemporaneamente al segnale *BG*, come possiamo vedere dalla Figura 3.8.

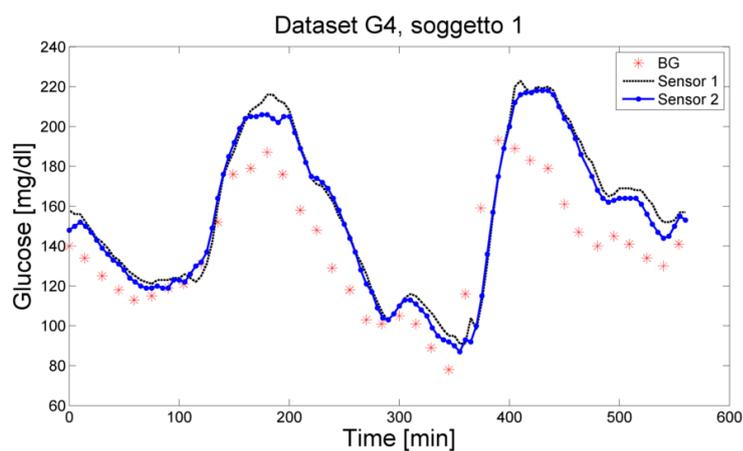


Figura 3.8: Esempio di segmento dati del dataset G4

Dopo questa fase, poichè i dati *BG* sono campionati con un tempo pari a 15 minuti mentre i dati *CGM* con un tempo pari a 5 minuti, si è effettuato lo

smoothing dei dati plasmatici (come si vede in Figura 3.9) per far sì che le due serie temporali abbiano la medesima frequenza temporale (per la trattazione matematica si rimanda all'Appendice 2).

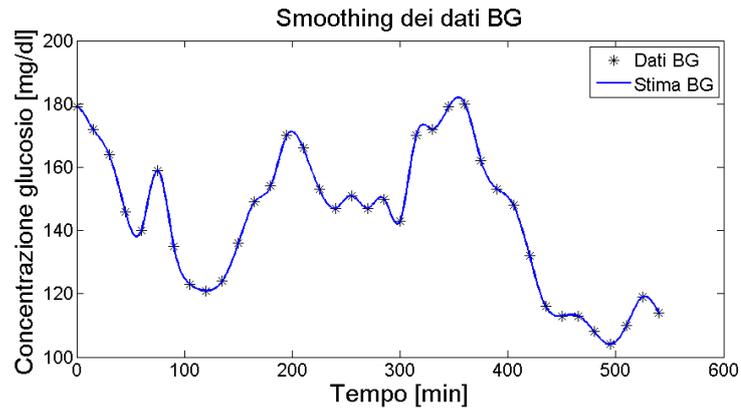


Figura 3.9: Esempio di smoothing dei dati plasmatici *BG* provenienti dal dataset Seven Plus

Capitolo 4

Un nuovo approccio alla modellistica dell'errore di misura dei sensori CGM

4.1 Schema generale del modello

Il nuovo approccio per la modellistica dell'errore del sensore CGM si basa sulla possibilità di avere a disposizione, oltre ad una serie di dati BG di riferimento, più serie temporali CGM misurate contemporaneamente sullo stesso individuo tramite diversi sensori. La figura 4.1 riporta lo schema generale che consente di derivare il modello dell'errore del sensore. Brevemente, si può notare la presenza di un blocco per ogni sensore per modellare la parte fisiologica, cioè il processo di diffusione del glucosio dal vaso all'interstizio, indicato nello schema generale tramite la lettera 'A'; questo blocco ha in ingresso i dati BG di riferimento, viene descritto tramite la risposta impulsiva $h_i(t) = \frac{g}{\tau_i} \cdot e^{-t/\tau_i}$ e restituisce la concentrazione glicemica interstiziale indicata con IG_i . Sempre tenendo separati i diversi sensori, segue il blocco per modellare la legge di calibrazione indicato con la lettera 'B' nello schema generale; questo blocco ha in ingresso il segnale IG_i proveniente dal blocco 'A' precedente, è descritto dalla legge di calibrazione che in forma generale è $IGr_i = \alpha(t) \cdot IG_i + \beta(t)$ e restituisce in uscita il segnale IGr_i , cioè la stima del segnale proveniente dal sensore CGM. In corrispondenza delle lettere 'C' indichiamo il punto in cui avviene la differenza tra i dati provenienti dal sensore CGM_i e il segnale IGr_i ottenendo in questo modo i segnali residuo indicati in figura come Res_i . Tutti i segnali residuo ottenuti entrano poi nel blocco indicato dalla lettera 'D' che da in uscita la loro media, chiamata da ora in avanti componente comune, Cc (vedi etichetta 'F'). La componente

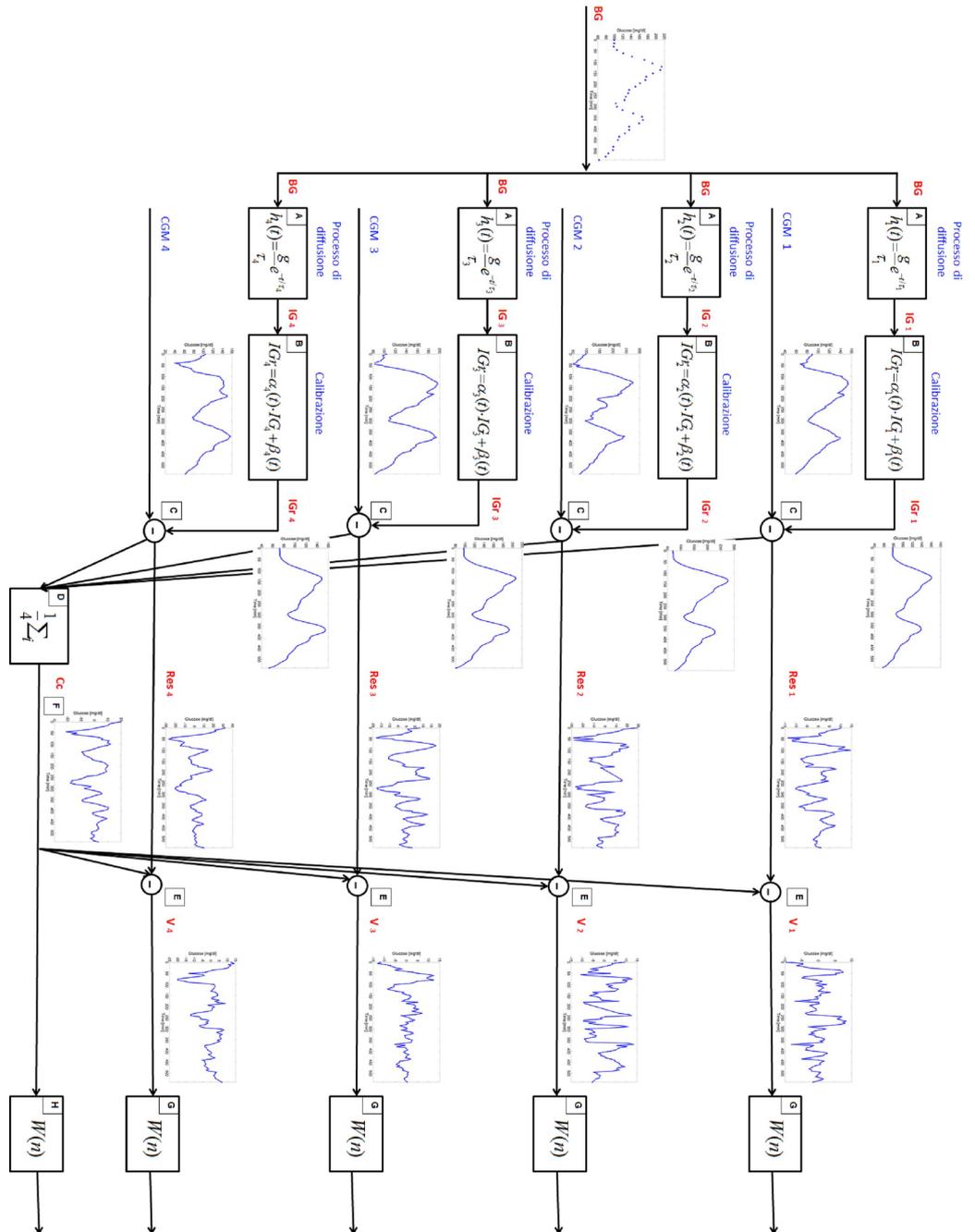


Figura 4.1: Schema generale del modello

comune C_c tramite l'operatore del blocco 'E' viene sottratta a tutti i segnali Res_i ottenendo in questo modo gli errori di misura dei sensori indicati con V_i . Infine sono stati modellati separatamente le due componenti ottenute, V_i e C_c , tramite due modelli autoregressivi indicati in figura tramite le lettere 'G' e 'H' rispettivamente.

4.2 Modello della diffusione del glucosio (blocchi A)

Oggi quasi tutti i sistemi di misura della glicemia effettuano una misura sottocutanea. La serie temporale di glucosio fornita in uscita dal sensore non coincide quindi con quella plasmatica, ma è una sua versione distorta a causa del processo di diffusione del glucosio dal capillare all'interstizio. Inoltre questo processo non è istantaneo, ma sembra dipendere dal flusso sanguigno e dalla permeabilità capillare e quindi ogni cambiamento nella concentrazione di glucosio plasmatico, del metabolismo o dell'assorbimento cellulare implica una differenza di concentrazione tra il plasma e lo spazio interstiziale. Si è soliti descrivere il plasma e lo spazio interstiziale tramite due compartimenti separati e assumere che il glucosio passi dal vaso sanguigno allo spazio interstiziale per gradiente di diffusione attraverso la barriera capillare che crea una certa resistenza alla diffusione stessa. In figura 4.2 è riportato il modello a cui si fa riferimento. Con V_1 e V_2 si indicano rispettivamente il volume

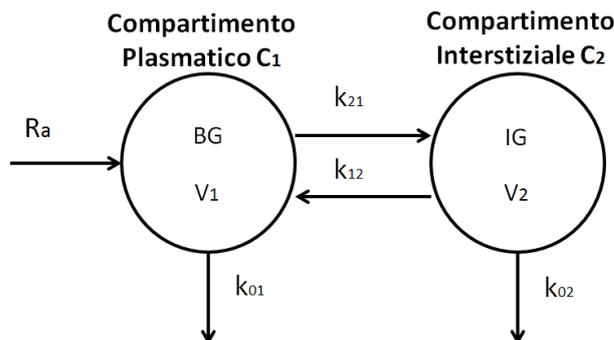


Figura 4.2: Modello bicompartimentale del vaso e dello spazio interstiziale

del compartimento plasmatico (C_1) e quello del compartimento interstiziale (C_2), con Ra si indica la velocità di comparsa del glucosio nel compartimento plasmatico, con k_{12} e k_{21} la velocità di diffusione e con k_{01} e k_{02} la velocità di clearance di ciascun compartimento. Se le costanti di velocità sono note, il

rapporto tra glucosio plasmatico (BG) e interstiziale (IG) può essere ottenuto dalla equazione di equilibrio di massa per il compartimento interstiziale:

$$\frac{dIG}{dt} = -(k_{02} + k_{12}) \cdot IG + k_{21} \cdot \frac{V_1}{V_2} \cdot BG \quad (4.1)$$

In queste condizioni ipotizzando i parametri nella 4.1 costanti nel soggetto, nello stato stazionario la concentrazione di glucosio nel compartimento interstiziale (IG) è determinata sia dalla diffusione di glucosio dai compartimenti (k_{12} e k_{21}) sia dalla clearance del compartimento stesso (k_{02}). Per ottenere la relazione dinamica tra il glucosio plasmatico e la corrente del sensore, bisogna stimare i parametri del modello con i minimi quadrati non lineari. Se riscriviamo l'equazione di bilancio come:

$$\frac{dIG}{dt} = p_1 \cdot BG + p_2 \cdot IG \quad IG(0) = \frac{p_1}{p_2} \cdot G_b \quad (4.2)$$

dove è stato posto

$$p_1 = k_{21} \cdot \frac{V_1}{V_2} \quad p_2 = -(k_{12} + k_{02}) \quad (4.3)$$

e indicando con G_b il livello basale del glucosio plasmatico si ha che il gradiente di glucosio da plasma a interstizio (BG/IG) è dato da p_1/p_2 e la costante di tempo da $1/p_2$.

Come si vede dalla figura 4.3 la costante di tempo (τ) è interpretabile come il tempo impiegato dal glucosio interstiziale per raggiungere il 63% del nuovo stato stazionario nel plasma. Da vari studi effettuati in passato, è stato

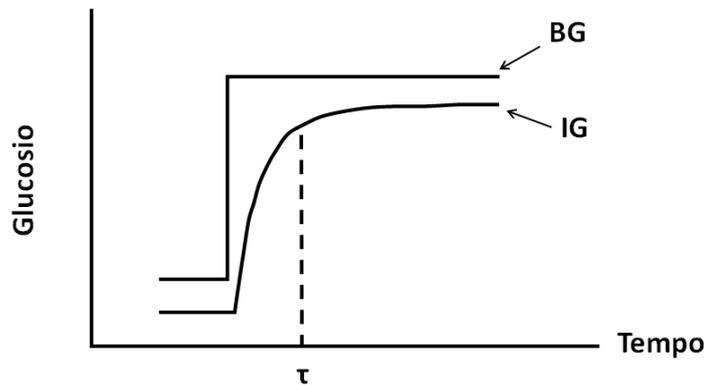


Figura 4.3: Costante di tempo tra glucosio plasmatico e glucosio intestiziale

osservato che il valore di τ può variare da 0 a 45 minuti[10]. Questa grande variabilità è dovuta a due fattori che non vengono tenuti in considerazione nel modello utilizzato:

4.2. MODELLO DELLA DIFFUSIONE DEL GLUCOSIO (BLOCCHI A)39

1. la complessità fisiologica del sistema, per esempio una differente concentrazione di insulina nel plasma durante gli esperimenti comporta la possibilità di registrare prima una caduta della glicemia nello spazio interstiziale e poi nel plasma o viceversa;
2. la tecnica utilizzata per campionare il fluido interstiziale che può causare diverse risposte infiammatorie e reazioni a corpo estraneo a seconda del materiale che costituisce l'ago del sensore.

Nonostante queste problematiche, recenti studi hanno mostrato l'impatto limitato dell'errore fisiologico nell'errore globale commesso dai sensori CGM, per cui si è deciso di realizzare il blocco etichettato come 'A' in Figura 4.1 con questo modello, stimando prima una costante di tempo diversa per ogni sensore τ_1, τ_2, \dots e τ_n (considerandoli indipendenti gli uni dagli altri) e in seguito stimandone una unica per ogni soggetto (quindi imponendo $\tau_1 = \tau_2 = \dots = \tau_n$) considerando i segnali provenienti dai sensori contemporaneamente [17][6][10]. I vantaggi nell'utilizzo di questo modello sono che è un modello accettato dalla letteratura e ha un solo parametro da stimare τ (il guadagno statico viene considerato pari a 1). Lo svantaggio è che non tiene conto di eventuali tempo varianze di τ , per cui non sempre si è in grado di descrivere in modo ottimale la dinamica interstiziale. In Figura 4.4 è riportato un esempio di tempo varianza della traccia del sensore *CGM* (in blu) rispetto ai dati *BG* (in nero), evidenziata dalla freccia.

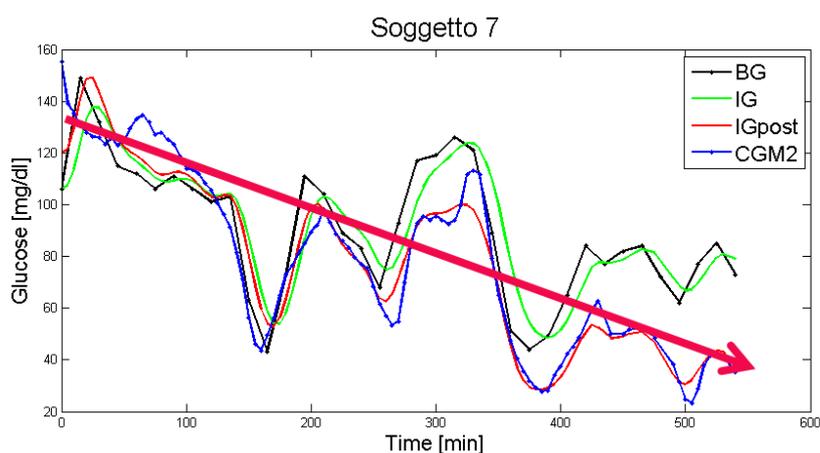


Figura 4.4: Tempo varianza in una serie CGM appartenente al dataset Seven Plus

4.3 Modello di calibrazione (blocchi B)

Nel secondo step, indicati dalla lettera 'B' nel modello di Figura 4.1, si stima la distorsione dovuta alla calibrazione del dispositivo e all'eventuale presenza di un drift. La calibrazione dei dispositivi CGM commercialmente disponibili è fatta attraverso misure di glucosio plasmatico effettuate nei capillari e tutti gli algoritmi di calibrazione implementati si basano sulle tecniche di regressione lineare, ma esistono alcune differenze per quanto riguarda la compensazione dei cambi di sensitività del sensore e del tempo di ritardo. In particolare i dispositivi DexCom utilizzano una regressione ai minimi quadrati per ottenere il set iniziale di calibrazione costituito dalla pendenza e dall'offset della retta per poi definire la funzione di conversione:

$$y = m \cdot x + b \quad (4.4)$$

dove con y si indicano i dati del sensore e con x il glucosio plasmatico. Per compensare il cambiamento di sensitività del sensore viene utilizzato invece un terzo elettrodo che misura come varia la concentrazione di ossigeno e inoltre si sottrae al segnale misurato il livello basale in modo tale che per calibrare la parte rimanente del segnale sia sufficiente una coppia di dati corrispondenti che risolvano l'equazione:

$$y = m \cdot x. \quad (4.5)$$

Infine per compensare il ritardo temporale vengono usati sia metodi di regressione lineare sia non lineari per predire il livello di glucosio in anticipo di 15 minuti[10].

4.3.1 Possibili funzioni di calibrazione

Purtroppo la funzione di calibrazione non è completamente nota, per cui è difficile modellare con esattezza questo blocco. Considerando che dai dati è emersa la presenza di un drift, la funzione di calibrazione è approssimata come:

$$IGr = \alpha(t) \cdot IG + \beta(t) \quad (4.6)$$

dove $IG(t)$ indica la concentrazione di glucosio interstiziale che stimiamo con il modello fisiologico presentato nel Paragrafo 4.2 a partire dai dati BG di riferimento e $IGr(t)$ è il medesimo segnale dopo l'applicazione della calibrazione (quindi è il segnale che mi stima quello proveniente dai sensori CGM). In particolare, i quattro modelli che vengono testati nel nostro studio sono:

$$IGr = a_0 \cdot IG + b_0 \quad (4.7a)$$

$$IGr = a_0 \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t \quad (4.7b)$$

$$IGr = (a_0 + a_1 \cdot t) \cdot IG + b_0 + b_1 \quad (4.7c)$$

$$IGr = (a_0 + a_1 \cdot t + a_2 \cdot t^2) \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t + b_2 \cdot t^2 \quad (4.7d)$$

In questo modo si è cercato di stabilire quale fosse l'approssimazione polinomiale più indicata che porti ad un effettivo miglioramento della stima senza aumentare in modo eccessivo il numero dei parametri da stimare. Il primo modello testato è il più semplice perchè non tiene conto di alcuna tempo varianza; il secondo ipotizza la presenza di un offset tempo variante (infatti compare il termine b_1 lineare in t); il terzo introduce una tempo varianza anche per il guadagno (compare anche il termine a_1 lineare in t); nel quarto infine si aggiungono i due termini quadratici (a_2 e b_2), uno nel guadagno e uno nell'offset.

4.3.2 Scelta della funzione di calibrazione

Per la scelta del miglior modello tra i quattro ci si è basati sul *Mean Square Error* (errore quadratico medio) calcolato per ogni traccia effettuando la differenza campione per campione tra il segnale proveniente da sensore (*CGM*) e il segnale interstiziale (*IGr*) riscalato utilizzando i parametri stimati e il rispettivo modello scelto. Inoltre si è calcolato anche la differenza di MSE tra modelli via via sempre più complessi per verificare l'effettivo miglioramento della stima e sono stati calcolati anche due indici statistici, l'*AIC* e il *BIC*.

Uso di AIC e BIC

Akaike's information criterion, AIC, e il Bayesian information criterion, BIC, sono dei criteri per la selezione del modello ottimo tra una classe di modelli parametrici con un diverso numero di parametri e nel caso generale sono definiti come:

$$AIC = 2 \cdot k - 2 \cdot \ln(L) \quad BIC = k \cdot \ln(n) - 2 \cdot \ln(L) \quad (4.8)$$

dove k è il numero di parametri nel modello statistico, L è il valore massimizzato della funzione di verosomiglianza del modello stimato e n è il numero di osservazioni. Nel nostro caso possiamo stimare L come:

$$L = \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \sigma^2}} \cdot e^{-\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{2 \cdot \sigma^2}} \quad (4.9)$$

dove y_i rappresenta il dato i -esimo, \hat{y}_i è la media del vettore dei dati, mentre σ^2 è la loro varianza. Nel caso in cui si conoscesse la distribuzione dell'errore di misura e quindi σ^2 , l'espressione, per esempio per l'indice AIC, si semplificherebbe in:

$$AIC = 2 \cdot k + WRSS \quad (4.10)$$

dove con $WRSS$ indichiamo la somma dei residui pesati. Nel caso, come nel nostro, in cui invece non si conosce la distribuzione dell'errore di misura bisogna stimare σ^2 tramite uno stimatore della varianza:

$$\hat{\sigma}_n^2 = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (4.11)$$

e stimare l'indice come:

$$AIC = 2 \cdot k + n \cdot \ln(\hat{\sigma}_n^2) \quad (4.12)$$

e il BIC come:

$$BIC = k \cdot \ln(n) + n \cdot \ln(\hat{\sigma}_n^2). \quad (4.13)$$

È stata poi affrontata un'altra questione riguardante le ipotesi per il calcolo dell'AIC. Infatti l'indice richiede che i residui non siano correlati, ma come si vedrà meglio nella prossima sezione, ciò non si verifica nel nostro caso. Quindi, per poter calcolare l'indice di AIC in modo corretto, una delle possibili soluzioni è quello di applicare una procedura per lo sbiancamento dei residui. Presentiamo di seguito due procedure, del tutto equivalenti, per eseguire questa applicazione.

Procedura 1

Si consideri la Figura 4.5: dove con $IG(t)$ si indica il glucosio interstiziale

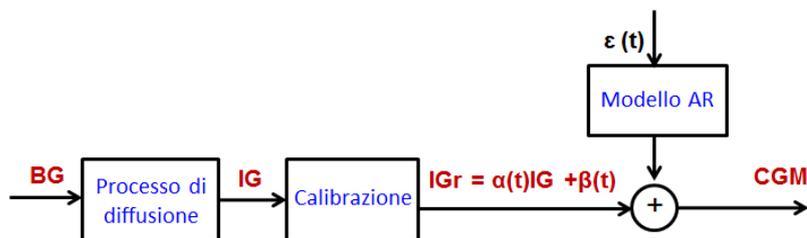


Figura 4.5: Modello a step per un solo sensore

stimato dal glucosio plasmatico BG con il modello precedente, con $IGr(t)$ il glucosio interstiziale dopo la calibrazione, con $\omega(t)$ il rumore bianco in ingresso al modello AR e con CGM la misura effettuata dal nostro sensore. Calcoliamo i residui sottraendo IGr a CGM ($e(t) = CGM(t) - IGr(t)$), ma non sono scorrelati per cui li filtriamo tramite il filtro sbiancante per ottenere $\epsilon(t)$, una realizzazione di rumore bianco. Il filtro sbiancante che viene utilizzato è l'inverso della funzione di trasferimento del modello AR.

Procedura 2

Consideriamo sempre la Figura 4.5 e stimiamo la matrice della varianza dell'errore. Modelliamo i residui $e(t)$ con un modello AR(1)

$$e(t+1) = a \cdot e(t) + \epsilon(t) \quad (4.14)$$

e ci riconduciamo ad una scrittura matriciale costruendo il vettore E e la matrice A nel seguente modo:

$$E = [e(1) \ e(2) \ \dots \ e(n)]^T \quad e \quad A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots \\ -a & 1 & 0 & \dots \\ 0 & -a & 1 & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

da cui facilmente si ricava la scrittura matriciale del filtro sbiancante

$$E = A^{-1} \cdot \Xi \quad (4.16)$$

e si stima la varianza di E , ricordando che E e Ξ sono due vettori di variabili gaussiane e Ξ è a campioni scorrelati, come

$$var E = \Lambda = A^{-T} \cdot var(\Xi) \cdot A = \lambda \cdot A^{-T} \cdot A. \quad (4.17)$$

A questo punto è nota la descrizione statistica di E per cui è possibile stimare la corretta funzione di massimoverosimiglianza.

Infine per quanto riguarda l'indice di Akaike, poichè è un criterio asintotico per cui richiede che il numero dei dati sia molto maggiore dei numeri dei parametri, si è utilizzata la formulazione con un termine correttivo:

$$AIC_c = AIC + \frac{2 \cdot k \cdot (k+1)}{n - k - 1}. \quad (4.18)$$

4.4 Elaborazione dei residui (blocchi C, D, E)

4.4.1 Calcolo dei residui (blocchi C)

Il terzo step della procedura, come illustrato dal blocco 'C' in figura 4.5, è quello del calcolo dei segnali residui Res_i , come differenza tra i campioni provenienti dai sensori (CGM_i) e il segnale IGr_i ricostruito tramite i modelli descritti precedentemente e i dati BG . In questo modo i residui raccolgono tutte le informazioni che non sono state descritte dai modelli utilizzati negli step precedenti.

Nel caso in cui si abbia a disposizione la traccia di un solo sensore CGM, non è possibile effettuare la suddivisione in due componenti distinte (la componente comune, Cc , e l'errore di misura vero e proprio, V_i), ma bisogna modellarla in un'unica componente come è stato fatto da Breton[9] e Lunn[11] nei loro studi. Se invece si hanno a disposizione due o più tracce provenienti da altrettanti dispositivi indossati contemporaneamente dal medesimo soggetto, è possibile confrontare fra loro i residui ottenuti. Si possono trovare due casi:

1. tra i residui non c'è correlazione, questo implica che i modelli utilizzati per i blocchi precedenti sono ottimi e che i residui sono effettivamente delle realizzazioni dell'errore di misura;
2. tra i residui c'è correlazione, quindi è presente una componente comune dovuta probabilmente all'utilizzo di modelli sub-ottimi nei blocchi precedenti, che può essere modellata separatamente dai residui.

Un esempio di questo caso lo si può vedere nella Figura 4.6 dove sono rappresentati le quattro serie di residui ($res1, res2, res3, res4$) relativi ad un soggetto del dataset Seven Plus.

4.4.2 Suddivisione in componenti (blocchi E e D)

Come detto precedentemente, nel caso in cui sia presente correlazione tra i Res_i è possibile individuare la componente comune, indicata nello schema generale in Figura 4.1 come Cc . Essa è calcolata dal blocco indicato con la lettera 'E', nel quale viene calcolata come segnale medio partendo dai segnali Res_i in ingresso. Un esempio di componente comune calcolata per un soggetto rappresentativo del dataset Seven Plus è riportata in Figura 4.7.

Dopo aver calcolato la componente comune possiamo calcolare gli effettivi errori di misura dei sensori. Questa componente viene calcolata tramite la differenza, rappresentata con il blocco 'D' nello schema generale, tra i segnali

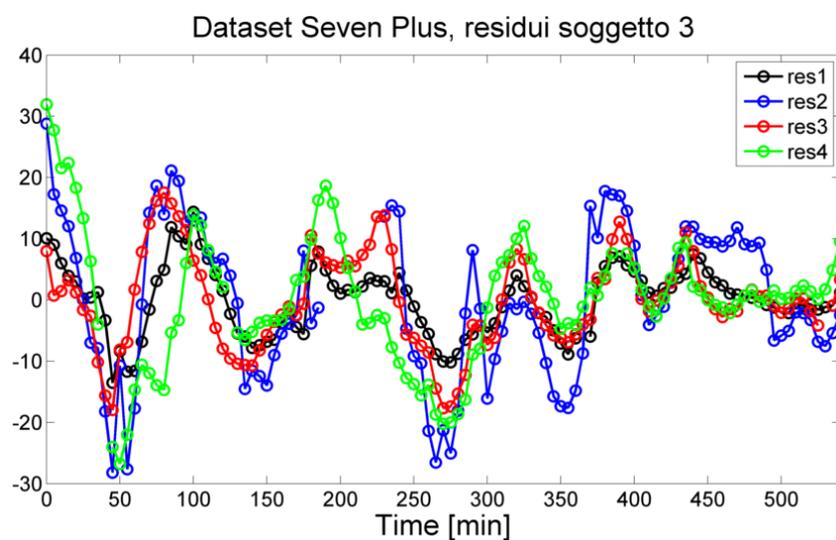


Figura 4.6: Correlazione tra i residui del medesimo soggetto del dataset Seven Plus

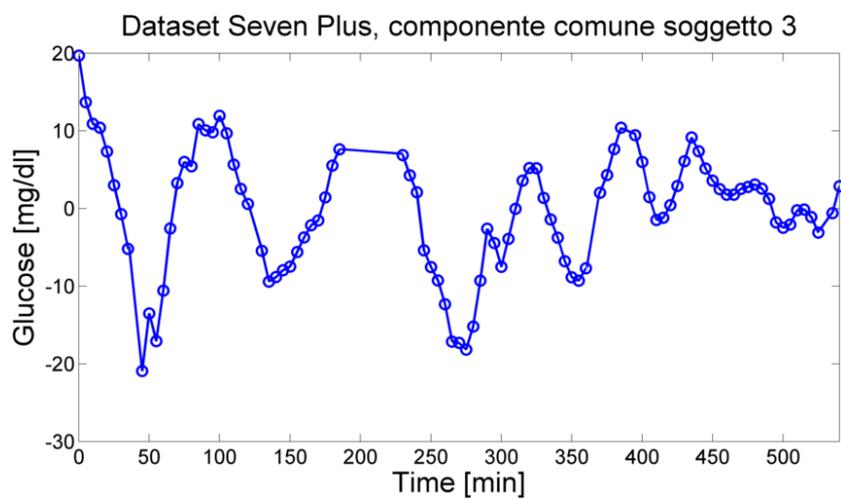


Figura 4.7: La componente comune relativa al soggetto 3 del dataset Seven Plus

residui e la componente comune stessa. Nella Figura 4.8 sono rappresentati gli errori di misura del medesimo soggetto rappresentativo della Figura 4.6, ma non più correlati perchè è stata sottratta loro la componente media rappresentata in figura 4.7.

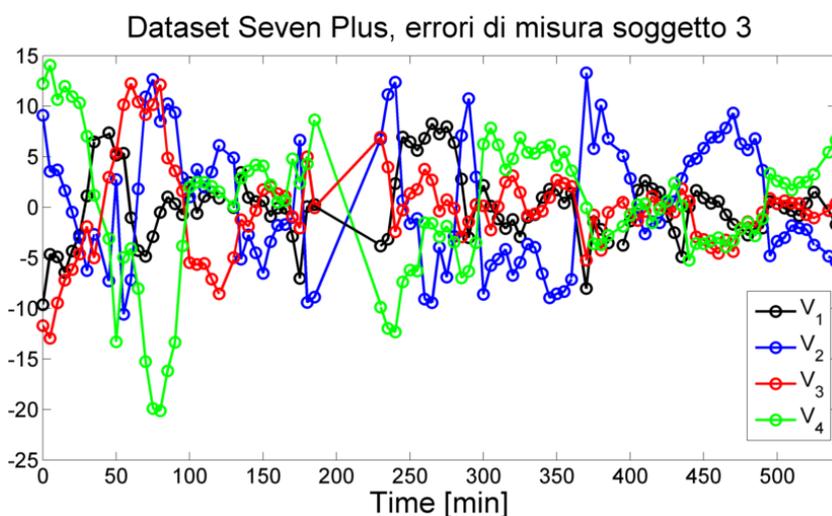


Figura 4.8: I quattro segnali residui non più correlati dopo aver sottratto la media, ovvero i quattro errori di misura veri e propri

Dalle figure precedenti è chiaro che con i dataset a disposizione ci troviamo nella seconda situazione per cui dobbiamo descrivere tramite due modelli due componenti distinte:

1. la componente comune

$$Cc(k) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n Res_i(k) \quad (4.19)$$

dove n è il numero dei sensori indossati dal soggetto e $res_i(k)$ sono i relativi segnali residui;

2. il rumore di misura

$$V_i(k) = Res_i(k) - Cc(k) \quad i = 1, \dots, n \quad (4.20)$$

4.4.3 Modellistica AR (blocchi G e H)

Infine abbiamo modellato entrambe le componenti come uscita di un modello AR alimentato in ingresso da rumore bianco, come è indicato dalle lettere ‘G’

e ‘H’ rispettivamente per gli errori di misura e per la componente comune, nello schema generale in Figura 4.1; per quanto riguarda l’ordine dei modelli, sono stati calcolati quali risultassero ottimi per le due componenti utilizzando i criteri spiegati nella prossima sezione.

Scelta dell’ordine ottimo

I criteri per la scelta dell’ordine ottimo dei modelli AR utilizzati nello studio sono nuovamente l’AIC e il BIC. Entrambi misurano la bontà del fit del modello e calcolati per i vari modelli in competizione, si sceglierà quello che ha il valore dei due indici più bassi.

Capitolo 5

Risultati dell'identificazione del modello per il dataset Seven Plus

5.1 Scelta del modello di calibrazione

In questa sezione discutiamo i risultati ottenuti confrontando le stime del segnale IGr (si veda lo schema generale in Figura 4.1, in particolare in corrispondenza del blocco 'B') ottenute con le diverse leggi di calibrazione, discusse nella sezione relativa al modello di calibrazione nel Capitolo 4, per decidere quale approssimazione polinomiale fornisca il miglior risultato senza che vi sia overfitting. Si sono utilizzate tutte le tracce del dataset Seven Plus e si sono valutati l'errore quadratico medio ($CGM - IGr$), l'indice di Akaike e l'indice BIC per ciascuna, in modo tale da confrontare in seguito tutti i risultati ottenuti con i diversi modelli. La Figura 5.1 mostra i risultati ottenuti per quanto riguarda l'errore quadratico medio commesso nella stima tramite l'utilizzo di un boxplot. Da qui in avanti, i quattro modelli saranno numerati, per comodità, con un numero progressivo da 1 a 4 con:

1. $IGr = a_0 \cdot IG + b_0$

2. $IGr = a_0 \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t$

3. $IGr = (a_0 + a_1 \cdot t) \cdot IG + b_0 + b_1$

4. $IGr = (a_0 + a_1 \cdot t + a_2 \cdot t^2) \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t + b_2 \cdot t^2$

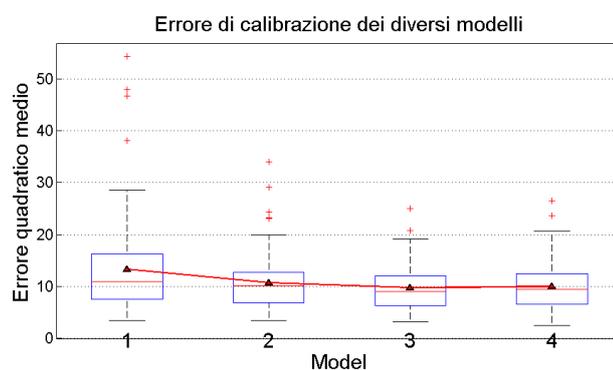


Figura 5.1: Boxplot relativo all'errore di calibrazione commesso con i diversi modelli in ogni traccia a disposizione, il triangolo rosso rappresenta il valore medio

Le Figure invece 5.2 e 5.3 mostrano i risultati ottenuti per quanto riguarda l'indice di Akaike e l'indice BIC sempre utilizzando i boxplot.

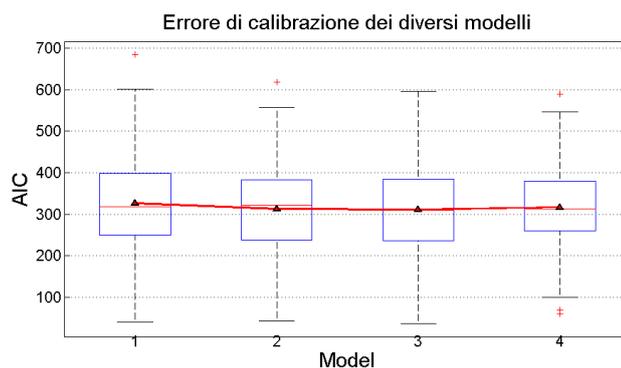


Figura 5.2: Boxplot relativo all'indice di Akaike calcolato per le stime di ogni traccia a disposizione effettuate con i diversi modelli, il triangolo rosso rappresenta il valore medio

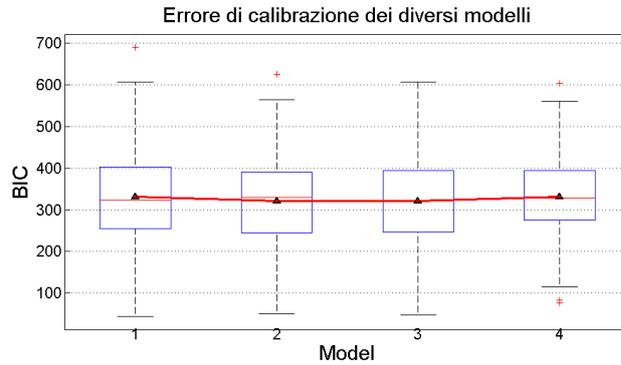


Figura 5.3: Boxplot relativo al BIC calcolato per le stime di ogni traccia a disposizione effettuate con i diversi modelli, il triangolo rosso rappresenta il valore medio

In queste Figure (5.1, 5.2 e 5.3) in ascissa sono rappresentati i quattro modelli di calibrazione analizzati, mentre in ordinata il valore rispettivamente dell'errore quadratico medio e degli indici calcolati. Analizzando i risultati ottenuti, tra i modelli in competizione quello che presenta minor errore quadratico medio e valore minore sia dell'indice AIC sia dell'indice BIC è il terzo, cioè

$$IGr = (a_0 + a_1 \cdot t) \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t \quad (5.1)$$

dove a_1 rappresenta il drift nel guadagno e b_1 il drift nell'offset. Per confermare la correttezza della nostra scelta sul modello da utilizzare sono stati anche realizzati i boxplot relativi al miglioramento della stima passando dal modello più semplice a quello più complesso, quindi sono stati calcolati i delta tra il modello 1 e il modello 2, tra il modello 2 e il modello 3 e tra il modello 3 e il modello 4. I risultati per i due indici calcolati sono riportate nelle Figure 5.4 e 5.5.

Nella Figura 5.4 si può notare che il 60,60% delle differenze tra l'AIC relativo al primo modello e quello relativo al secondo modello è positivo. Questo fatto indica chiaramente che l'introduzione del termine lineare $b_1 \cdot t$ a livello del parametro di offset consente una migliore descrizione dei dati. Questo è visibile anche in Figura 5.6, dove sono riportati, per un soggetto rappresentativo, i fit ottenuti utilizzando i due modelli, la traccia *CGM* (in blu) e la traccia *BG* (in nero).

Come si può notare il modello 1 ($IGr = a_0 \cdot IG + b_0$), rappresentato in rosso nella figura, non fitta bene sia nella parte iniziale durante i primi 150 minuti dell'esperimento, sia nell'intervallo tra i 300 e i 400 minuti circa, dove è presente un drift del sensore. Invece con il modello 2 ($IGr = a_0 \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t$)

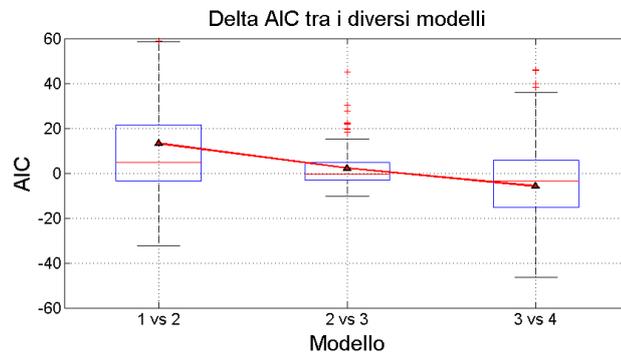


Figura 5.4: Boxplot relativo alle differenze tra gli indici AIC

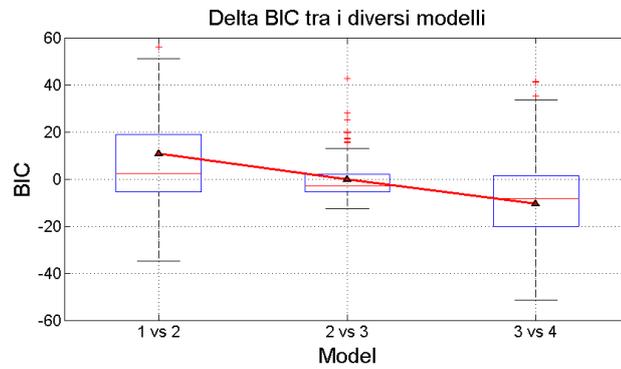


Figura 5.5: Boxplot relativo alle differenze tra gli indici BIC

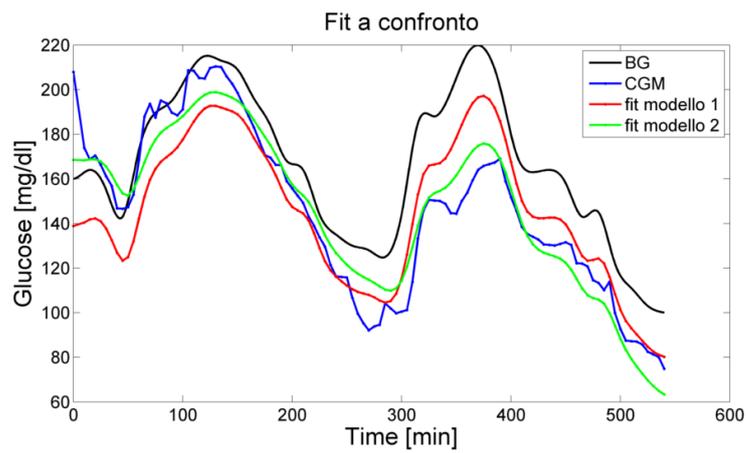


Figura 5.6: Fit dei dati CGM con il modello di calibrazione 1 e il modello di calibrazione 2

rappresentato in verde nella figura, riusciamo a fittare meglio l'intervallo in cui è presente il drift del sensore. Queste considerazioni sui risultati ci spingono a scartare il primo modello perchè è troppo semplice e giustificano l'aggiunta del termine $b_1 \cdot t$, ovvero del drift nell'offset.

Confrontando invece il secondo con il terzo modello ($IGr = (a_0 + a_1 \cdot t) \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t$) si ottiene che il 47,86% delle differenze è positivo e che anche il valore medio lo è. Si può quindi concludere che l'introduzione del termine $a_1 \cdot t$ porta ad un miglioramento delle stime nel 50% (circa) dei casi, rendendo il modello 3 un possibile candidato ottimo per il problema. Infine tra il modello 3 e il modello 4 ($IGr = (a_0 + a_1 \cdot t + a_2 \cdot t^2) \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t + b_2 \cdot t^2$) il 41,88% delle differenze è positivo e il valor medio è negativo, ma questo non ci consente di scartarlo immediatamente.

Abbiamo poi calcolato le percentuali delle differenze positive anche nel caso dell'indice BIC perchè è un criterio molto più conservativo. Queste risultano essere rispettivamente pari al 53%, al 33% e al 28% e alla luce dei risultati ottenuti si è potuto scartato anche il quarto modello perchè risulta essere troppo complesso e inoltre calcolando la percentuale dei parametri stimati in modo preciso (con $CV < 30\%$) si è ottenuto che per questo modello essa è pari all'84,49%. La scelta quindi rimane tra il modello 2 e il modello 3. Nella Figura 5.7 confrontiamo il fit ottenuto utilizzando i due modelli ancora in competizione e notiamo che il modello 3 ci restituisce un segnale IGr migliore. Dalla figura si nota che il modello 2, rappresentato in verde, descrive

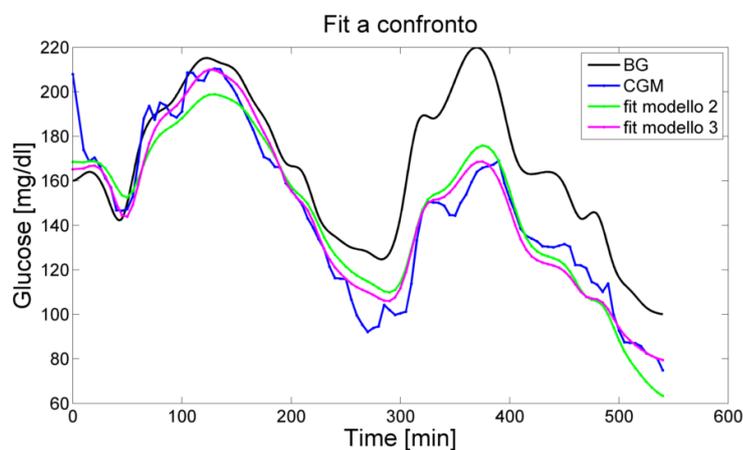


Figura 5.7: Fit dei dati CGM con il modello di calibrazione 2 e il modello di calibrazione 3

bene il segnale *CGM* (in blu), ma non perfettamente tra i 50 e i 150 minuti, tra i 200 e i 300 minuti e nella parte finale. Utilizzando invece il modello 3, rappresentato in viola, otteniamo un fit migliore in questi intervalli.

Inoltre per controllare la bontà del fit abbiamo calcolato la percentuale dei parametri stimati in modo preciso (con $CV < 30\%$) in entrambi i casi e abbiamo ottenuto che per il modello 2 essa è pari a 98,29%, mentre per il modello 3 è 94,7%. Poichè con l'aggiunta di un drift anche nel guadagno si ottengono delle stime migliori e poichè la precisione nelle stime è confrontabile in entrambi i casi, il modello di calibrazione utilizzato per questo studio è il terzo:

$$IGr = (a_0 + a_1 \cdot t) \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t \quad (5.2)$$

ricordando che con IG si indica la concentrazione di glucosio nell'interstizio stimata a partire dai dati BG a disposizione, a_0 , a_1 , b_0 e b_1 sono i quattro parametri della legge di calibrazione da stimare, t è il tempo e IGr è la concentrazione di glucosio interstiziale riscaldato. Inoltre lo scopo è quello di fornire un modello in grado di rappresentare sia i casi in cui non si verifica il drift del sensore sia i casi in cui invece si verifica e questo rappresenta un ulteriore motivo che ci ha portato a questa scelta.

5.2 Stima dei parametri

Una volta definita la miglior legge di calibrazione, si sono stimati i parametri a_0 , a_1 , b_0 , b_1 e la costante di ritardo τ per ogni serie di dati presi individualmente, quindi sono stati stimati 139 vettori di parametri (perchè dei 35 soggetti, a 34 erano associati 4 segnali di altrettanti sensori, mentre ad uno ne erano associati 3). Un esempio di fit del segnale IGr è riportato nelle Figure 5.8 e 5.9. Come si può notare in entrambe le figure, il modello scelto produce un ottimo fit dei dati, anche nel caso in cui sia presente un accentuato drift nel tempo.

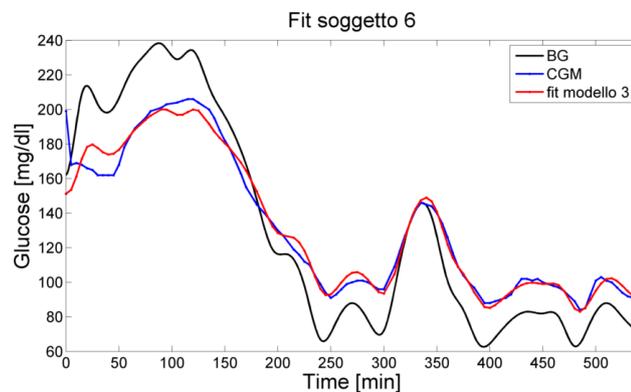
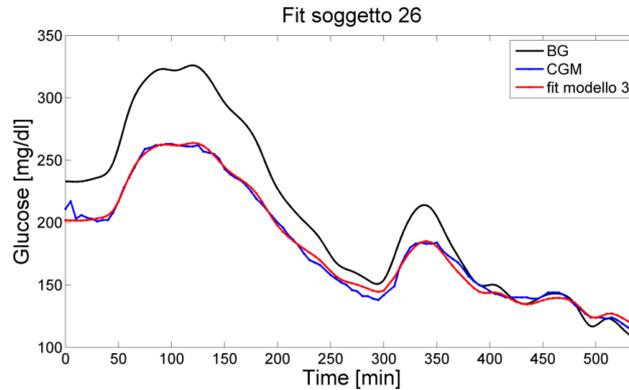


Figura 5.8: Stima individuale di IGr del soggetto 6

Figura 5.9: Stima individuale di IGr del soggetto 26

Nella Tabella 5.1 sono riportati il quinto, il cinquantesimo e il novantacinquesimo percentile delle stime dei parametri ottenute e la percentuale delle stime con un $CV < 10\%$ (quindi stime molto affidabili) e con un $CV < 45\%$ (quindi abbastanza affidabili). Da questa si può notare come in media il drift nel guadagno e il drift nell'offset siano poco influenti, ma, come detto in precedenza, si è scelto il modello con entrambi i drift per poter modellare tutti i casi possibili.

Tabella 5.1: Tabella riassuntiva dei risultati

	5°percentile	50°percentile	95°percentile	cv<10(%)	cv<45(%)
τ	1,98	7,009	16,54	98,29	98,29
a_0	0,41	1,09	2,24	100	100
a_1	-0,003	-0,000165	0,0011	79,5	95,73
b_0	-149,02	-20	87,77	91,45	94,02
b_1	-0,18	0,005	0,44	76,92	93,16

Si è notato in seguito che per alcune stime si ottenevano dei valori molto alti dei CV, indicando perciò una stima molto incerta, per cui si è deciso di eliminare le tracce relative a questi parametri per le analisi successive. I risultati ottenuti li abbiamo valutati anche stimando degli istogrammi per ciascun parametro, vedi Figure 5.10 e 5.11.

In particolare nell'istogramma riferito a τ (Figura 5.10) notiamo una presenza non trascurabile di stime molto prossime a 0 e dagli studi di fisiologia citati in precedenza (Paragrafo 1.4) risulta che questa stima non può essere corretta perchè la diffusione del glucosio dal capillare allo spazio interstiziale non è istantanea. Se sovrapponiamo la ksdensity stimata all'istogramma

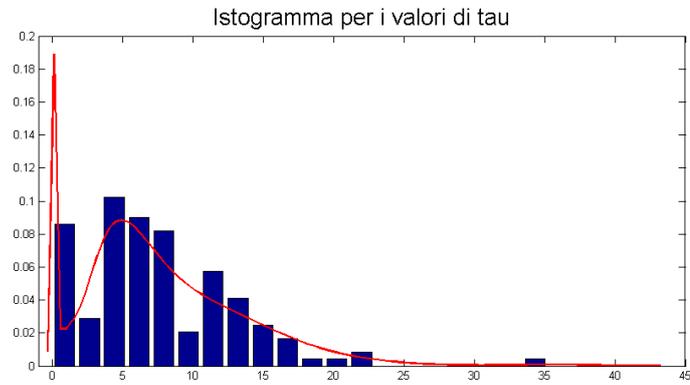


Figura 5.10: Istogramma relativo ai τ stimati individualmente

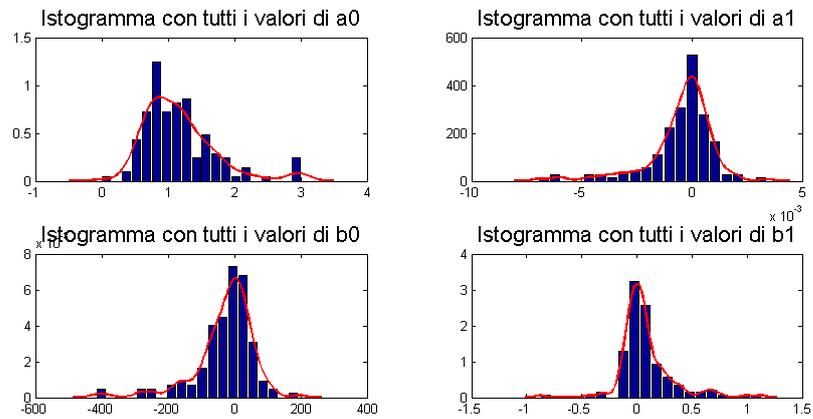


Figura 5.11: Istogrammi relativi ai parametri a_0 , a_1 , b_0 e b_1 stimati individualmente

(riportata in rosso in figura), notiamo come ci sia un picco proprio in prossimità di 0 che sta ad indicare un'elevata concentrazione di valori in quella zona. Per questo motivo abbiamo ricalcolato gli istogrammi, rappresentati nelle Figure 5.12 e 5.13, per le stime dei τ e le stime di a_0 , a_1 , b_0 e b_1 eliminando quelle tracce in cui anche solo un parametro veniva stimato con poca precisione (quindi aveva un CV elevato).

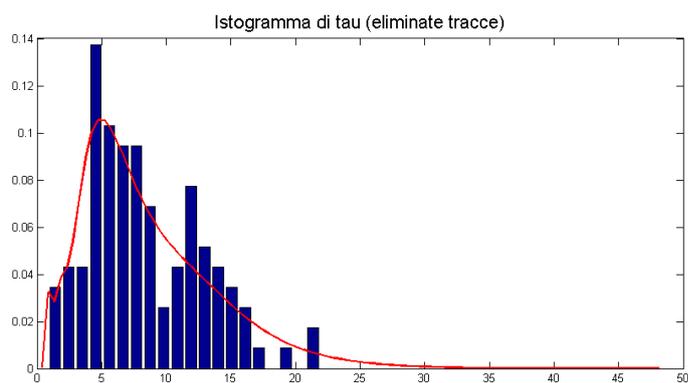


Figura 5.12: Istogramma relativo ai τ stimati individualmente

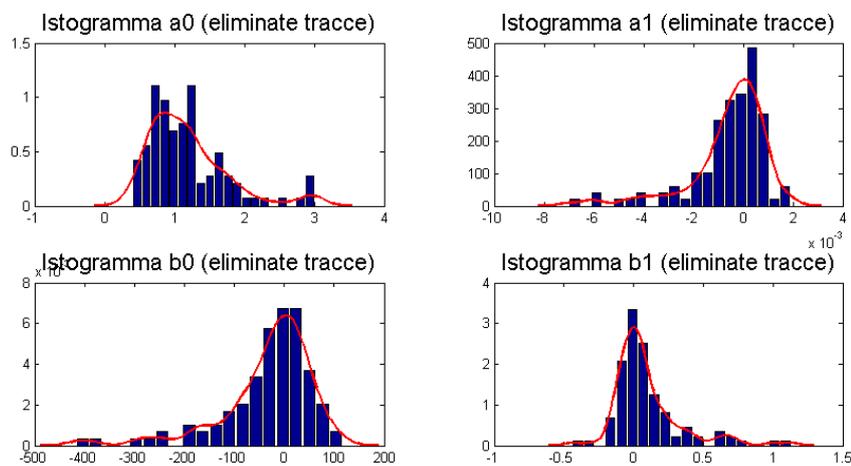


Figura 5.13: Istogrammi relativi ai parametri a_0 , a_1 , b_0 e b_1 stimati individualmente

Confrontando gli istogrammi che otteniamo nei due casi, notiamo in particolare che nell'istogramma relativo a τ (in Figura 5.12) la barra prossima

a zero sparisce. Questo giustifica ulteriormente l'eliminazione di queste tracce. In particolare abbiamo eliminato tutte le tracce relative al soggetto 2 e al soggetto 5 perchè erano particolarmente rumorose e le stime risultavano molto incerte (vedi Figure 5.14 e 5.15).

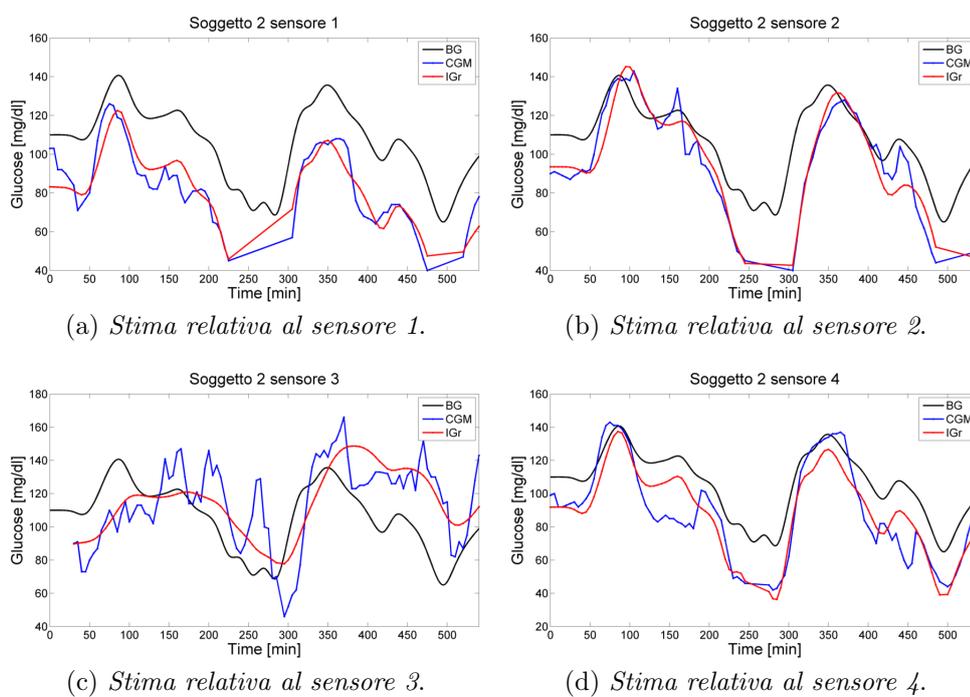


Figura 5.14: Stima relativa al soggetto 2

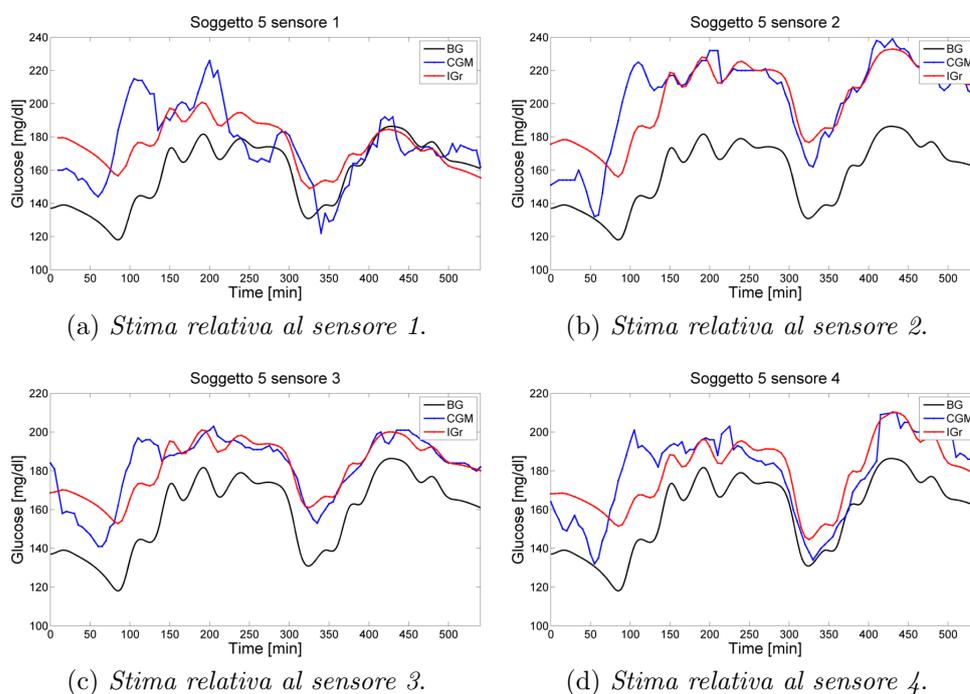


Figura 5.15: Stima relativa al soggetto 5

Successivamente si è valutata la correlazione tra i parametri del sensore 1 con i medesimi del sensore 2 e tra i parametri del sensore 3 con quelli del sensore 4 perchè, come si era visto nelle Figure 3.1 e 3.2 del Capitolo 3, gli aghi dei sensori 1 e 2 e dei sensori 3 e 4 sono molto vicini. Le matrici di correlazione che otteniamo sono rappresentate nella Tabella 5.2.

Tabella 5.2: Correlazioni tra i parametri stimati con il dataset Seven Plus

sensori	tau	a_0	a_1	b_0	b_1
1-2	-0,12	0,38	0,45	0,37	0,45
3-4	-0,15	0,43	0,35	0,45	0,26

Dalla tabella notiamo come la correlazione tra i τ dei sensori vicini sia praticamente inesistente (0.12 e 0.15), nonostante gli aghi dei due sensori siano molto vicini, mentre per gli altri parametri la correlazione non va oltre allo 0.45 ed è dovuta probabilmente al fatto che i sensori vengono calibrati con lo stesso valore BG all'inizio della sperimentazione.

5.3 Stima di un'unica costante di ritardo per ogni soggetto

In questa sezione si riportano i risultati ottenuti stimando non una costante di ritardo τ per ogni serie temporale, ma una unica per ogni soggetto, chiamata di popolazione per distinguerla dall'altra che chiameremo individuale. Sono state utilizzate tutte le tracce relative ad un soggetto contemporaneamente per stimare il parametro τ unico per i quattro (tre nel caso del soggetto 35) sensori e i quattro parametri tecnologici (a_0 , a_1 , b_0 e b_1) invece per ogni sensore. In questo caso si è cercato di verificare se la stima dei parametri, in particolare del τ di popolazione, risultasse più robusta e se quindi si riuscisse ad effettuare una buona stima e un buon fit anche per quei sensori che abbiamo scartato nella sezione precedente. Inoltre è anche più verosimile la stima di un'unica costante di ritardo per i quattro sensori perchè sono tutti posizionati nella zona addominale e quindi presubimilmente ci si aspetta un comportamento molto simile tra loro. Esempi di fit effettuato con i parametri individuali e fit con i parametri di popolazione sono riportati nelle Figure 5.16 5.17.

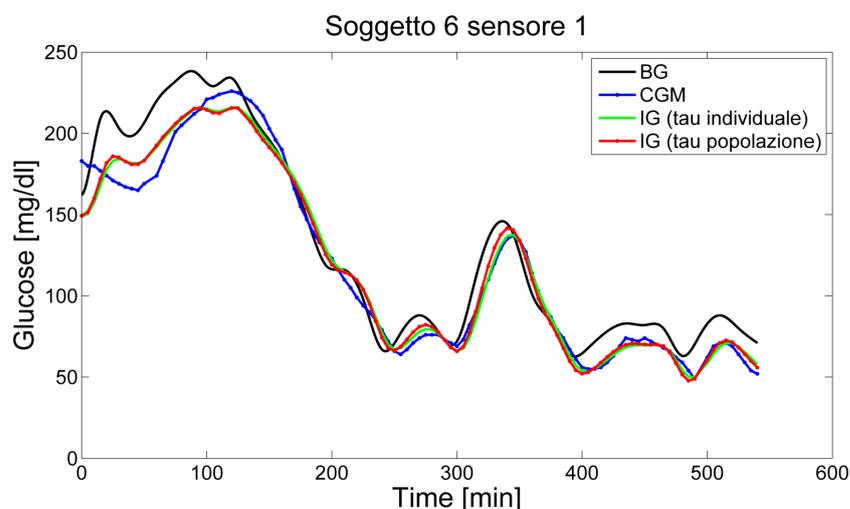


Figura 5.16: Confronto tra fit ottenuto con la stima individuale e fit ottenuto con la stima di popolazione

Quello che notiamo dalle figure è che il fit di popolazione che otteniamo (rappresentato in rosso nelle figure precedenti) è molto simile a quello che si era ottenuto precedentemente tramite la stima individuale (rappresentata in verde). Confrontando singolarmente le stime e le precisioni ottenute notiamo che i valori non si discostano molto l'uno dall'altro, ad eccezione dei τ e dei

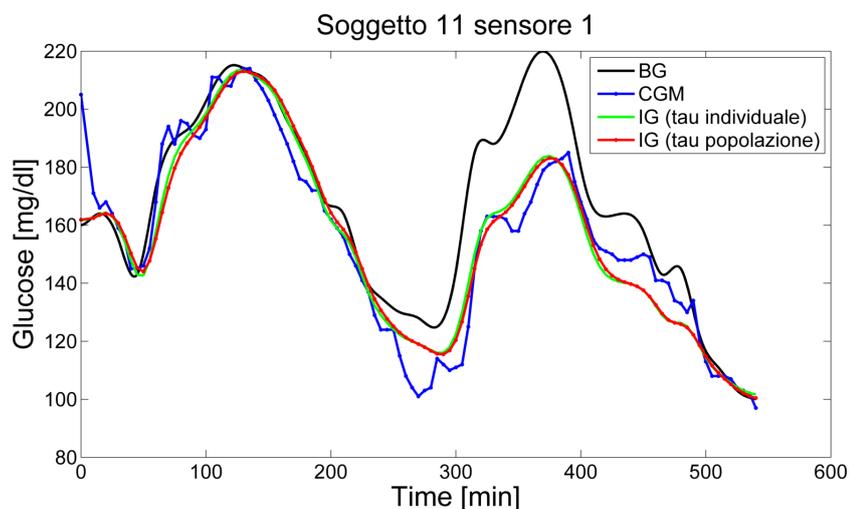


Figura 5.17: Confronto tra fit ottenuto con la stima individuale e fit ottenuto con la stima di popolazione

b_0 , e che le precisioni sono molto simili nei due casi (ciò è visibile nelle Tabelle 5.3 e 5.4).

Tabella 5.3: Parametri stimati per il sensore 1 del soggetto 6

stima	tau(cv)	a_0 (cv)	a_1 (cv)	b_0 (cv)	b_1 (cv)
ind.	8,47(1,3%)	0,77(0,6%)	0,0009(2,2%)	23,27(3,5%)	-0,12(2,1%)
pop.	5,82(0,9%)	0,74(0,6%)	0,001(1,9%)	28,98(2,7%)	-0,13(1,8%)

Tabella 5.4: Parametri stimati per il sensore 1 del soggetto 11

stima	tau(cv)	a_0 (cv)	a_1 (cv)	b_0 (cv)	b_1 (cv)
ind.	7,45(1,9%)	1,28(0,6%)	-0,0014(1,5%)	-42,9(3,1%)	0,17(2,1%)
pop.	10,37(0,7%)	1,3(0,6%)	-0,0014(1,6%)	-45,4(3,0%)	0,17(2,1%)

La similarità delle stime si evince anche dalle Figure 5.18, 5.19, 5.20, 5.21 e 5.22, dove confrontiamo le distribuzioni dei diversi parametri stimati nei due modi. Le ksdensity che stimiamo in tutti i casi sono molto simili e indicano una distribuzione dei parametri quasi equivalente nell'utilizzo dei due approcci.

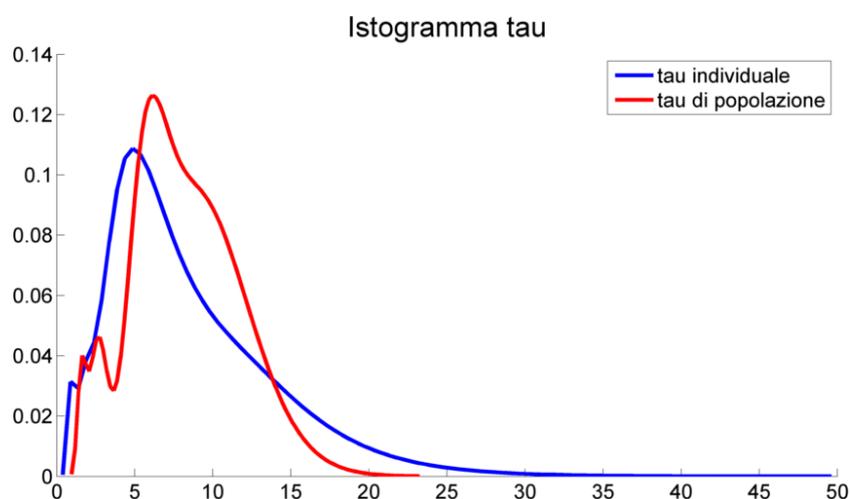


Figura 5.18: Confronto tra la distribuzione dei τ ottenuti tramite stima individuale e tramite stima di popolazione

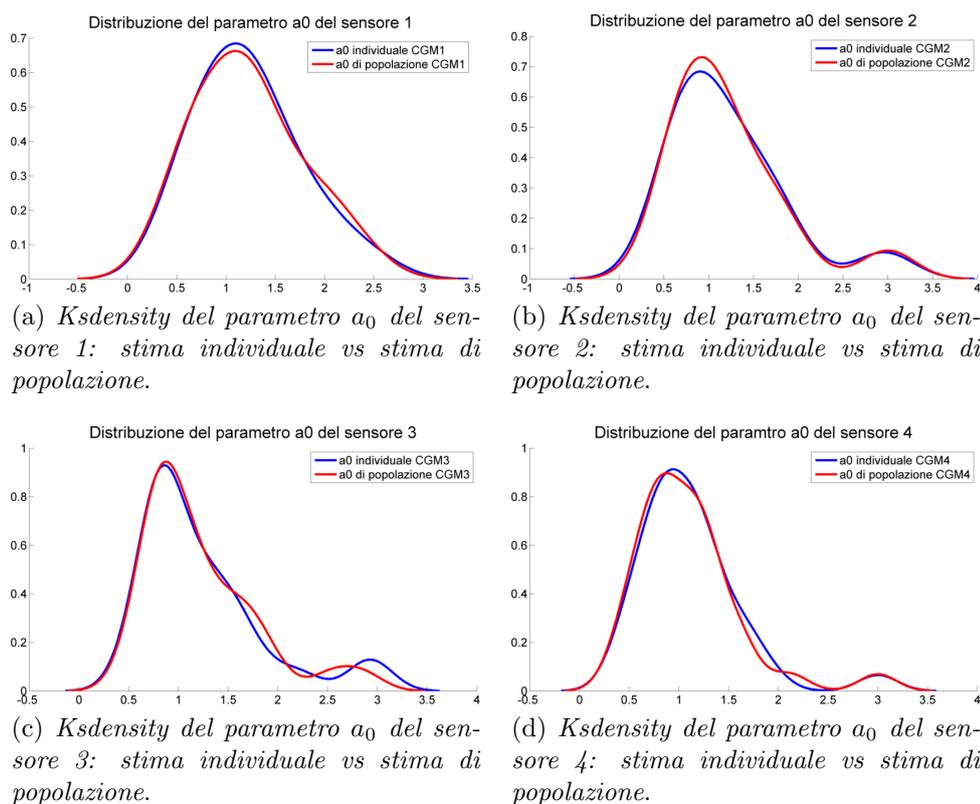


Figura 5.19: Distribuzioni del parametro a_0 per ogni sensore a confronto

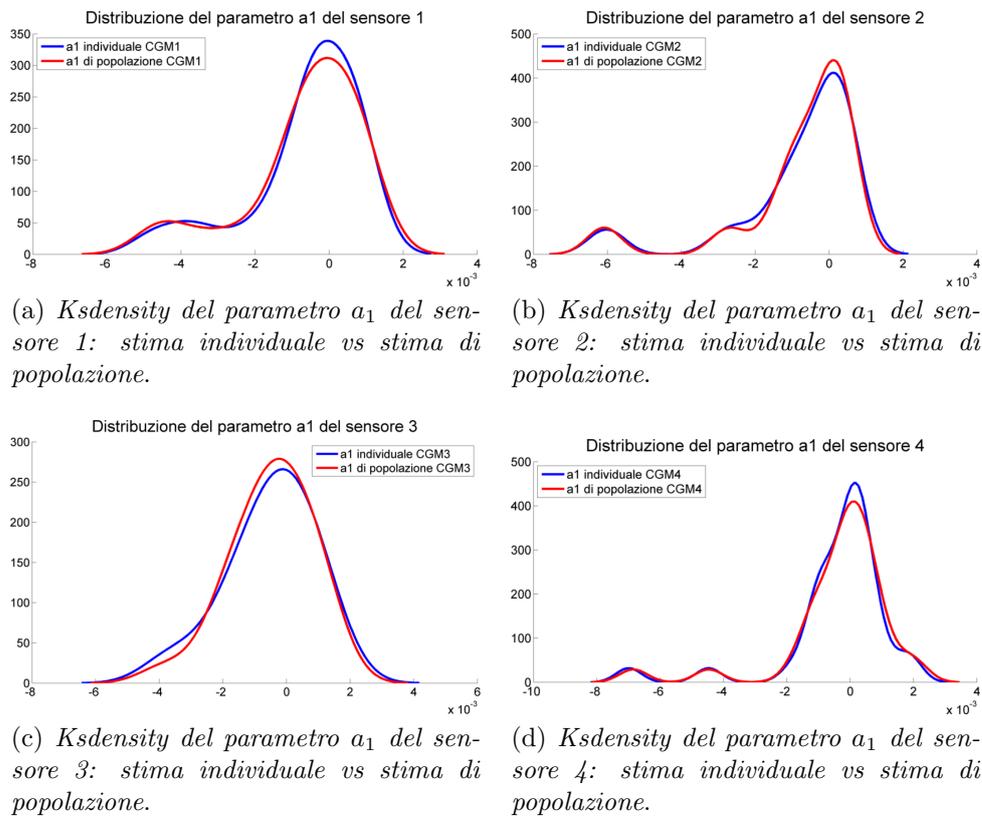


Figura 5.20: Distribuzioni del parametro a_1 per ogni sensore a confronto

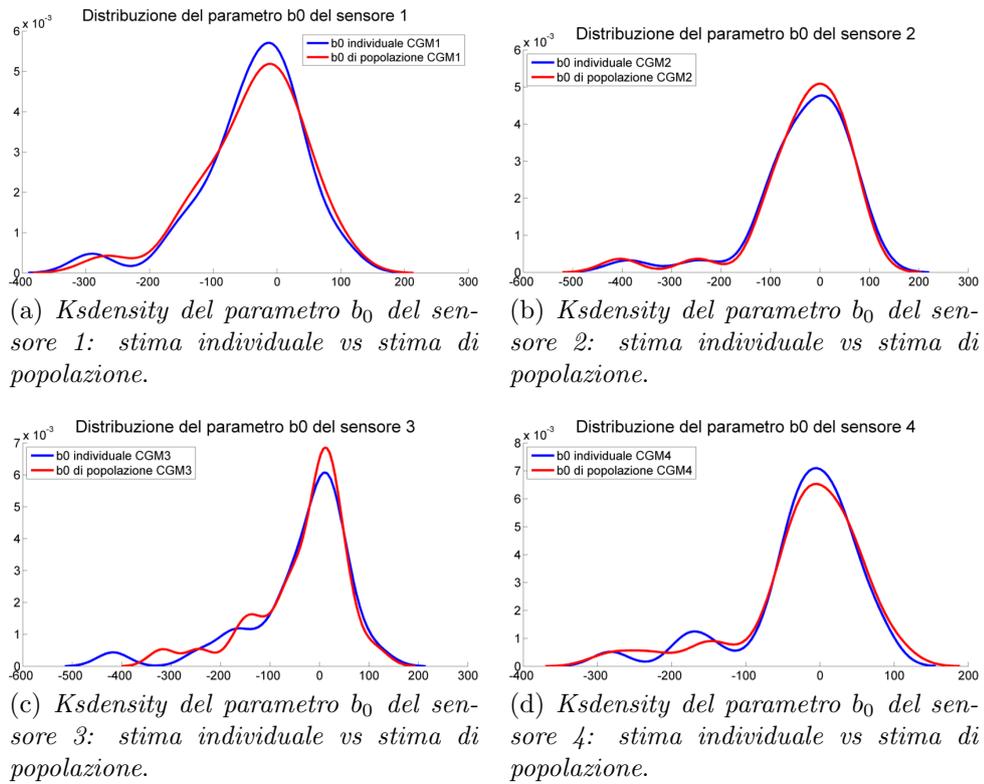


Figura 5.21: Distribuzioni del parametro b_0 per ogni sensore a confronto

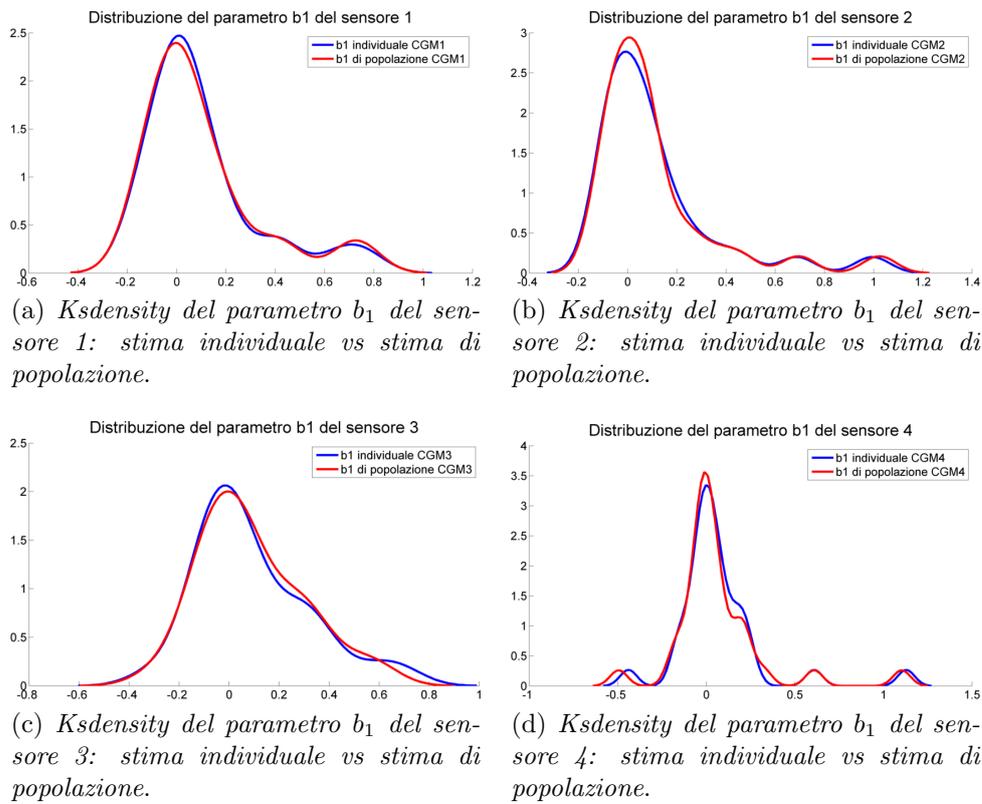


Figura 5.22: Distribuzioni del parametro b_1 per ogni sensore a confronto

Nella Tabella 5.5 sono mostrati il quinto, il cinquantesimo e il novanta-cinquesimo percentile delle stime di ogni singolo parametro e la percentuale dei CV delle stime minore del 10% e del 45%. Confrontandola con la tabella relativa ai parametri individuali (vedi Tabella 5.1) si nota soprattutto un miglioramento delle precisioni di stima.

Tabella 5.5: Tabella riassuntiva dei risultati di popolazione

	5°percentile	50°percentile	95°percentile	cv<10(%)	cv<45(%)
τ	2,01	6,82	13,78	100	100
a_0	0,52	1,07	2,22	99,23	99,26
a_1	-0,004	-0,00017	0,0009	90,37	99,26
b_0	-182,53	-11,84	69,04	94,81	99,26
b_1	-0,15	0,03	0,66	89,63	98,52

Nella Figura 5.23 sono rappresentati i quattro τ individuali calcolati per ogni soggetto e il τ di popolazione. Da questo confronto si evince ciò che si era detto all'inizio del paragrafo, cioè tramite un'approccio di popolazione si ottengono delle stime di τ più robuste.

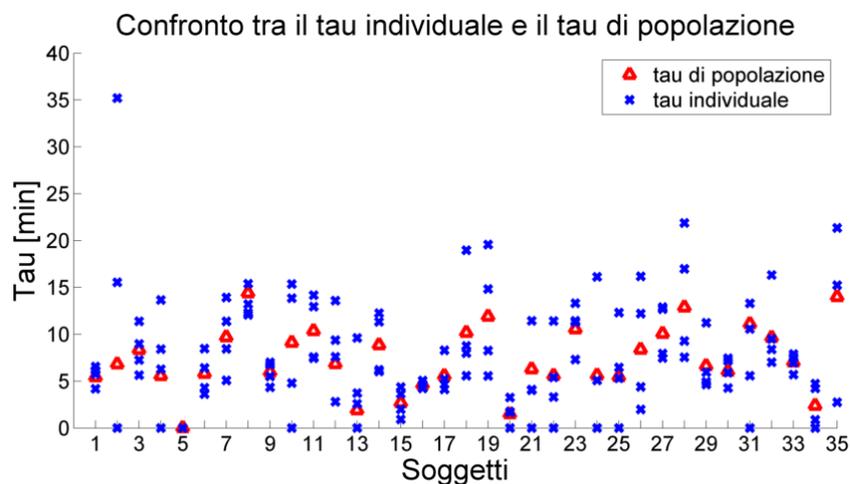


Figura 5.23: Confronto tra i τ ottenuti con la stima individuale (rappresentati con una 'x' blu) e i τ ottenuti con la stima di popolazione (rappresentati con un ' Δ ' rosso)

5.4 Identificazione del modello AR

A questo punto abbiamo ricostruito il segnale misurato dal sensore prima ricavando dal segnale BG campionato ogni 15 minuti il segnale BG continuo tramite la tecnica di smoothing, poi stimando il segnale interstiziale IG (blocco 'A' della Figura 4.1) e infine il segnale ricalibrato IGr (blocco 'B' della Figura 4.1). La differenza tra il segnale IGr e il segnale CGM misurato dai sensori è l'errore che dobbiamo modellare (blocco 'C' della Figura 4.1). Come detto precedentemente questo segnale differenza, che d'ora in poi chiameremo segnale residuo (Res_i), può contenere sia l'errore di misura vero e proprio commesso dal sensore sia, verosimilmente, una componente d'errore dovuta all'utilizzo di modelli subottimi per la descrizione degli step precedenti. La presenza di una componente dovuta alla possibile subottima modellizzazione è visibile nel pannello superiore della Figura 5.24. Come si può notare visivamente esiste un pattern comune a tutti e quattro i segnali residui. Ciò è riscontrabile anche dal punto di vista numerico, essendo le correlazioni tra i segnali tutte dello stesso segno e nella maggior parte dei casi maggiori dello 0.5 (come è possibile notare dalla Tabella 5.6). Per cui abbiamo calcolato il segnale media (blocco 'D' della Figura 4.1), che d'ora in poi chiameremo componente comune (Cc) di ogni soggetto considerando tutti i segnali residui relativi e l'abbiamo sottratto a ciascun segnale residuo (blocco 'E' della Figura 4.1), un esempio è visibile nel pannello centrale della Figura 5.24. Un esempio invece dell'errore di misura (V_i) scorrelato ottenuto è invece rappresentato nel pannello inferiore della medesima figura. Il fatto che la maggiorparte della correlazione tra i quattro segnali residui sia stata eliminata sottraendo la componente comune è visibile, anche in questo caso, dal punto di vista numerico, perchè le correlazioni tra i segnali si riducono o diventano di segno opposto o nulle (come è possibile notare dalla Tabella 5.6). Questo indica che effettivamente si è eliminata una parte comune, anche se rimane a volte una bassa correlazione o una correlazione negativa, perchè sono realizzazioni del medesimo processo a campioni correlati.

A questo punto è lecito chiedersi quanto incide la componente comune (Cc) e qual'è la sua variabilità rispetto al segnale residuo (Res_i). La risposta è visibile nella Figura 5.25, dove nel pannello superiore vi è rappresentato l'istogramma delle varianze dei segnali residui e la media (105), nel pannello centrale vi è rappresentato l'istogramma delle varianze delle componenti comuni e la media (65) e nel pannello inferiore l'istogramma delle varianze degli errori di misura e la media (39). Da questa figura possiamo notare la varianza introdotta dalla componente comune non è trascurabile e questo da ulteriore credito alla separazione delle due componenti che è stata effettuata.

Queste due componenti le modelliamo separatamente con dei modelli AR

Tabella 5.6: Tabella dei coefficienti di correlazione di Pearson calcolati considerando i segnali residuo ($CGM - IGr$) e poi tra gli errori di misura (valori rappresentati tra parentesi)

sog	1 vs 2	1 vs 3	1 vs 4	2 vs 3	2 vs 4	3 vs 4
1	0,6(-0,7)	0,7(-0,3)	0,6(-0,7)	0,8(-0,2)	0,9(0,5)	0,7(-0,3)
3	0,8(-0,5)	0,7(0,2)	0,6(-0,2)	0,7(-0,2)	0,5(-0,5)	0,45(-0,6)
4				0,6(0,15)	0,3(-0,9)	0,7(-0,6)
6	0,8(-0,1)	0,8(-0,3)	0,95(0,05)	0,6(-0,8)	0,9(0,4)	0,8(-0,7)
7	0,8(-0,16)	0,9(0,07)	0,6(-0,7)	0,7(-0,7)	0,8(0,2)	0,6(-0,6)
8	0,9(-0,03)	0,8(-0,3)	0,5(-0,7)	0,8(-0,02)	0,6(-0,5)	0,6(-0,3)
9	0,9(0,6)		0,6(-0,9)		0,6(-0,9)	
10				0,8(0,4)	0,08(-0,8)	-0,1(-0,9)
11	0,6(0,005)	0,5(-0,3)	0,2(-0,7)	0,4(-0,5)	0,3(-0,5)	0,5(-0,02)
12				0,4(-0,9)	0,6(-0,3)	0,7(-0,2)
13		0,9(-0,6)	0,8(-0,08)			0,7(-0,7)
14		0,7(0,003)	0,5(-0,7)			0,4(-0,8)
15	0,6(-0,7)	0,9(0,2)	0,9(0,04)	0,6(-0,6)	0,7(-0,5)	0,8(0,07)
16	0,8(-0,6)	0,9(0,6)	0,6(0,06)	0,6(-0,6)	0,4(-0,7)	0,4(-0,09)
17	0,5(-0,4)	0,24(-0,7)	0,4(-0,6)	0,7(-0,2)	0,8(-0,07)	0,7(0,15)
18						-0,011(-1)
19	0,7(0,4)	0,4(-0,5)	0,5(-0,6)	0,04(-0,8)	0,4(-0,3)	0,6(-0,1)
20					0,42(-1)	
21					-0,009(-1)	
22	0,3(-0,3)	-0,1(-0,6)		0,2(-0,5)		
23	0,2(-0,7)	0,6(0,1)	0,3(-0,2)	0,5(-0,06)	0,15(-0,4)	-0,01(-0,6)
24				0,44(-1)		
25	0,6(-0,7)		0,5(-0,7)		0,8(-0,1)	
26	0,5(0,06)	0,5(-0,1)	-0,2(-0,7)	0,8(0,2)	0,1(-0,5)	0,2(-0,5)
27	0,6(-0,6)	0,9(0,4)	0,7(0,005)	0,45(-0,7)	0,3(-0,7)	0,8(0,1)
28	0,7(0,4)	0,14(-0,7)	0,4(-0,5)	0,2(-0,6)	0,34(-0,6)	0,6(0,03)
29	0,7(-0,2)	0,7(-0,8)	0,8(-0,3)	0,8(-0,2)	0,7(-0,8)	0,9(0,4)
30	0,9(0,6)	0,6(-0,6)	0,6(-0,7)	0,5(-0,6)	0,6(-0,6)	0,7(0,04)
31	0,43(-0,7)		0,4(-0,7)		-0,06(0,06)	
32				0,7(0,06)	0,4(-0,8)	0,4(-0,7)
33	0,7(0,1)	0,7(-0,5)	0,8(-0,08)	0,5(-0,7)	0,5(-0,3)	0,7(-0,4)
34		0,6(-0,8)	0,7(-0,6)			0,8(0,04)
35	0,4(-0,7)	0,13(-0,2)		0,5(-0,6)		

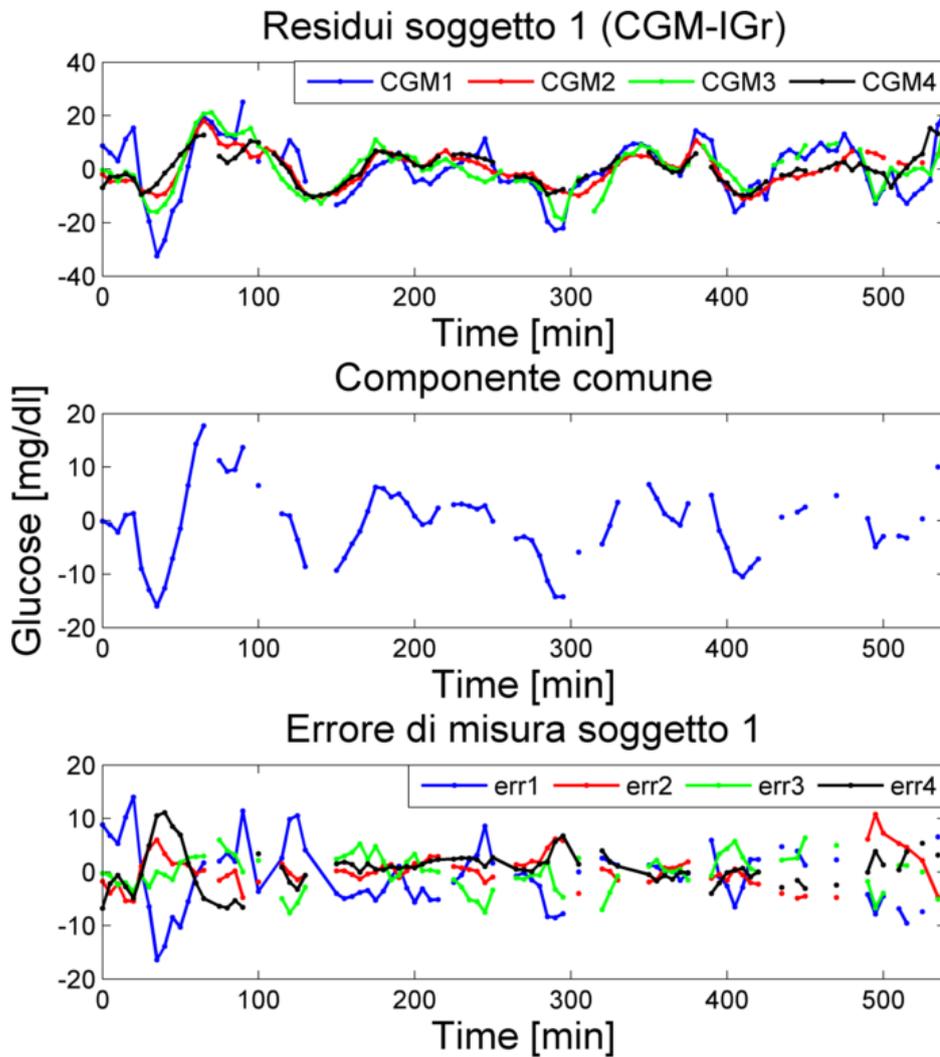


Figura 5.24: Nel primo pannello sono rappresentati i segnale residui (CGM-IGr) del soggetto 1, nel secondo pannello la componente comune del medesimo soggetto e nel terzo i quattro errori di misura

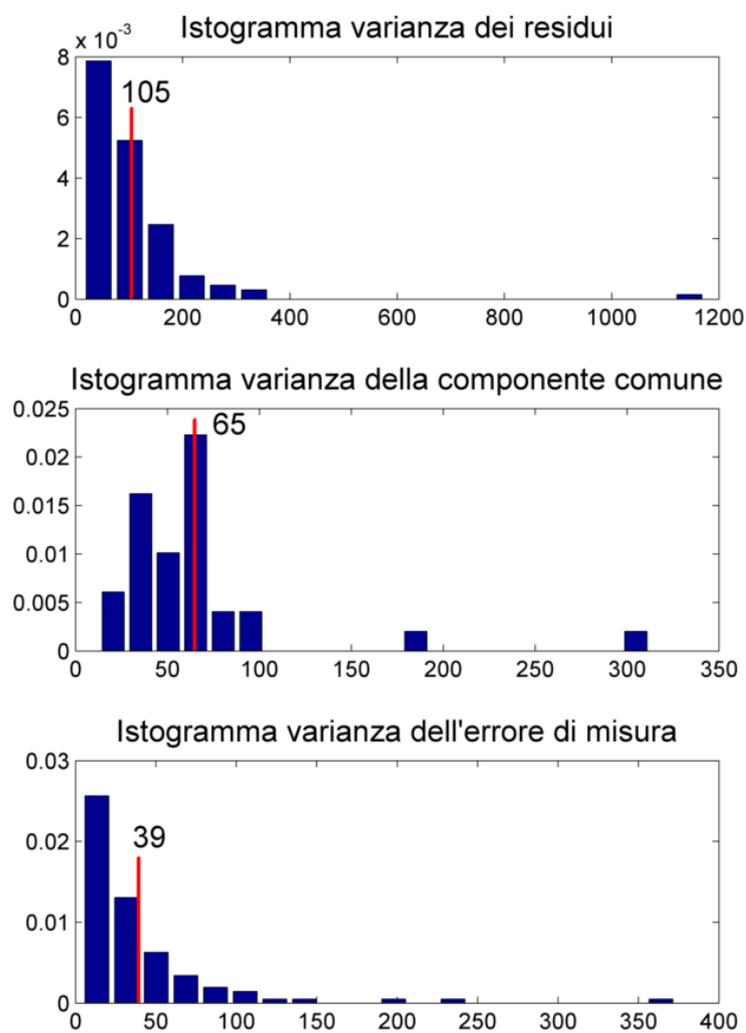


Figura 5.25: Nel primo pannello è rappresentata la varianza del segnale residuo ($CGM-IGr$), nel secondo pannello la varianza delle componenti comuni (Cc_i) e nel terzo la varianza degli errori di misura (V_i)

(blocchi ‘G’ e ‘H’ della Figura 4.1). Per decidere l’ordine del modello AR da utilizzare per tutte le componenti comuni (Cc) e l’ordine per tutti gli errori di misura (V_i), è stato stimato l’ordine ottimo per ciascun segnale utilizzando due indici di parsimonia, l’AIC e il BIC e, tramite degli istogrammi, si è verificato quale ordine risulta essere ottimo per la maggiorparte delle tracce. Nella Figura 5.26 sono riportati gli istogrammi relativi all’ordine ottimo stimato per la componente comune ed entrambi i criteri di parsimonia indicano come ordine ottimo $p = 2$; mentre nella Figura 5.27 sono riportati gli istogrammi per l’errore di misura e, in questo caso invece, il criterio AIC indica come ordine ottimo $p = 2$ e il criterio BIC indica $p = 1$.

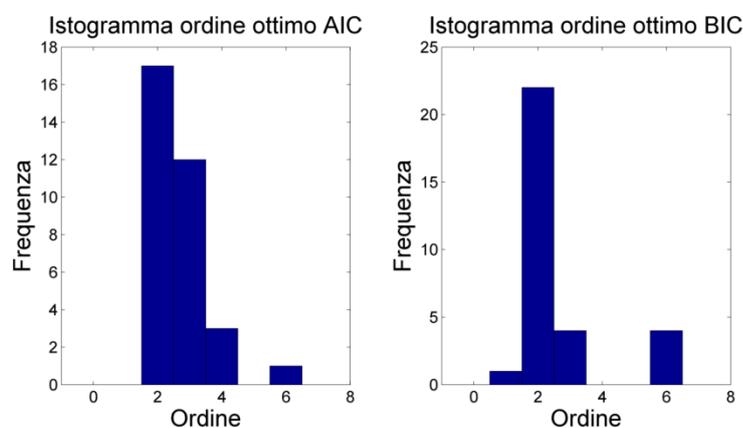


Figura 5.26: Istogramma degli ordini ottimi stimati con il criterio AIC per le componenti comuni

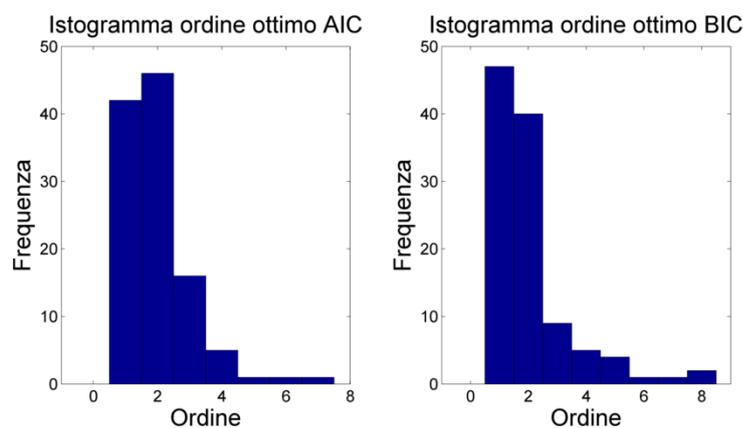


Figura 5.27: Istogramma degli ordini ottimi stimati con il criterio AIC per l’errore di misura

Si è scelto quindi di modellare le componenti medie con un modello AR di ordine 2 e l'errore di misura con un modello AR di ordine 2 perchè utilizzando un AR(1) si otterrebbero delle serie troppo oscillanti rispetto all'errore di misura ricavato dai dati. Per questo motivo si preferisce scartare l'ordine 1 e utilizzare l'ordine 2.

Capitolo 6

Risultati dell'identificazione del modello per il dataset G4 Platinum

6.1 Risultati riguardanti il sensore G4 Platinum

In questa sezione riportiamo i risultati ottenuti con il secondo dataset relativo al sensore G4 Platinum, ottenuti utilizzando il medesimo procedimento. Dalla comparazione tra i diversi modelli di calibrazione risulta ancora più chiara la correttezza dell'utilizzo del terzo modello di calibrazione (per modellare il blocco 'B' della Figura 4.1) tra quelli proposti. La Figura 6.1 mostra i risultati ottenuti per quanto riguarda l'*errore quadratico medio* commesso nella stima, la Figura 6.2 invece mostra i risultati ottenuti per quanto riguarda l'*indice di Akaike* e la Figura 6.3 i risultati ottenuti con l'*indice BIC*.

Nelle Figure 6.1, 6.2 e 6.3 in ascissa sono rappresentati i quattro modelli di calibrazione analizzati, mentre in ordinata il valore rispettivamente dell'errore quadratico medio e degli indici calcolati. Sono stati calcolati anche in questo caso i delta tra il modello 1 e il modello 2, tra il modello 2 e il modello 3 e tra il modello 3 e il modello 4 e i risultati sono riportati nelle Figure 6.4 e 6.5.

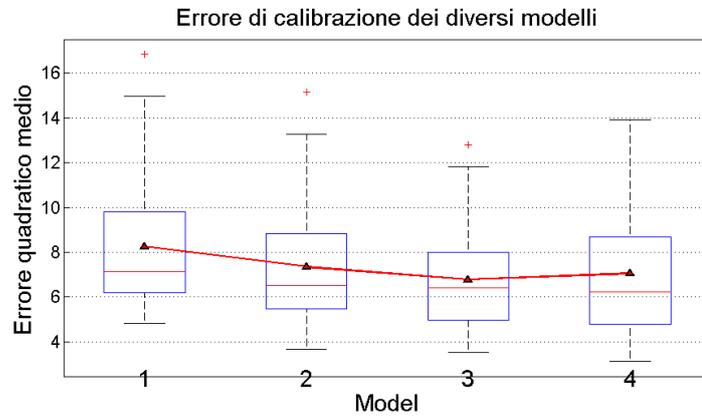


Figura 6.1: Boxplot relativo all'errore di calibrazione commesso con i diversi modelli in ogni traccia a disposizione

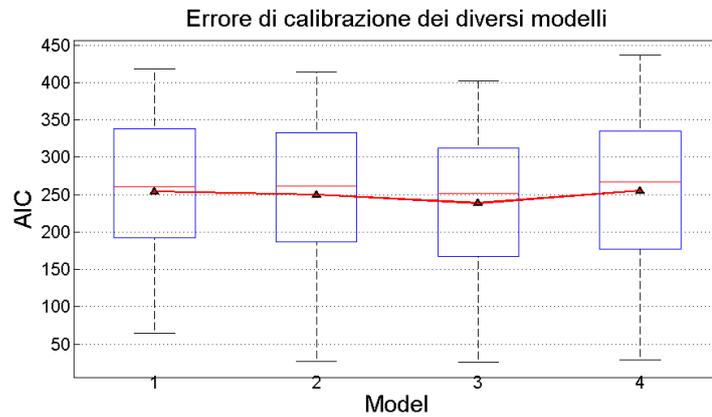


Figura 6.2: Boxplot relativo all'indice di Akaike calcolato per le stime di ogni traccia a disposizione effettuate con i diversi modelli

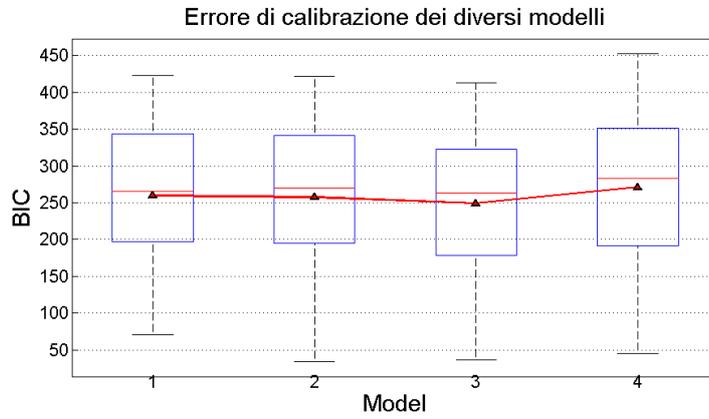


Figura 6.3: Boxplot relativo al BIC calcolato per le stime di ogni traccia a disposizione effettuate con i diversi modelli

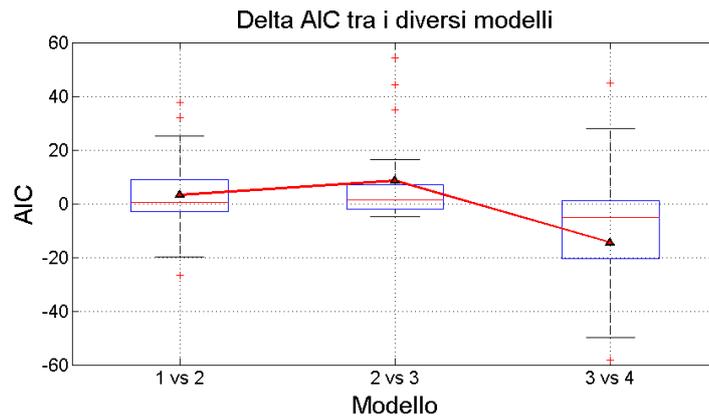


Figura 6.4: Boxplot relativo alle differenze tra gli indici AIC

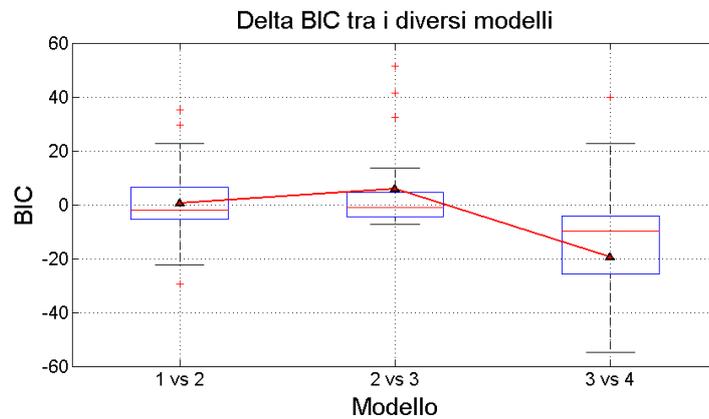


Figura 6.5: Boxplot relativo alle differenze tra gli indici BIC

Come già accennato all'inizio del paragrafo, i dati provenienti dal sensore di nuova generazione confermano la correttezza del modello scelto, in particolare le differenze positive tra gli indici plottati nelle Figure 6.4 e 6.5 che sono rispettivamente 53,13%, 65,62% e 28,13% per l'AIC e 43,75%, 53,13% e 18,75% per il BIC e le percentuali delle precisioni di stima per ciascun modello che sono 98,96%, 99,2%, 93,75% e 82,6% rispettivamente. Un esempio di confronto fra le diverse stime IGr che otteniamo con i 4 modelli per un soggetto sono riportati nella Figura 6.6, mentre nella Figura 6.7 è possibile notare la differenza tra le stime utilizzando il modello 1 e il modello 2 e il modello 3 per due soggetti.

Dopo questa analisi si sono stimati i segnali IGr per ogni sensore di questo dataset, considerando ogni traccia in modo indipendente e degli esempi di stima sono riportati nelle Figure 6.8 e 6.9.

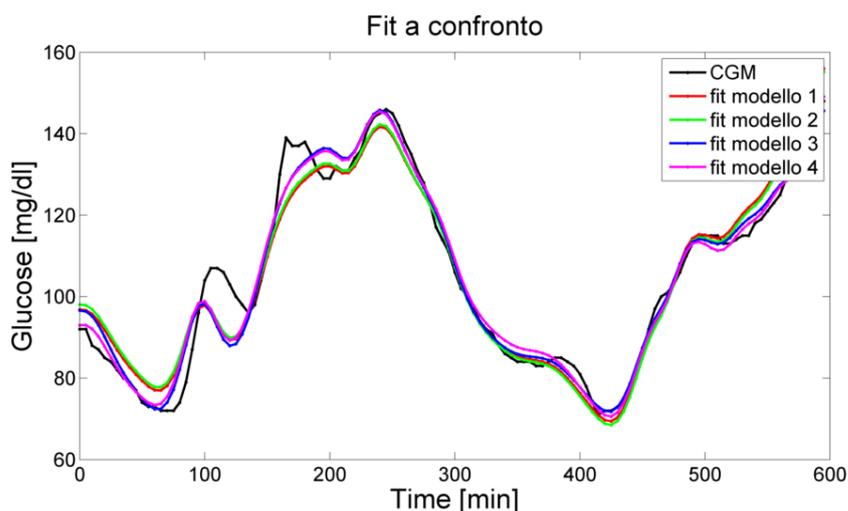
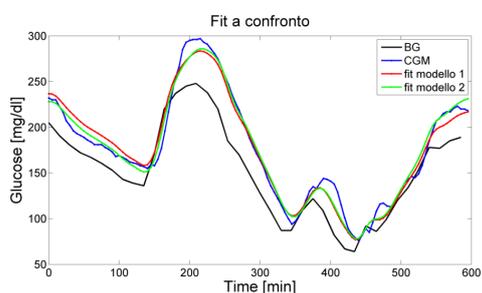
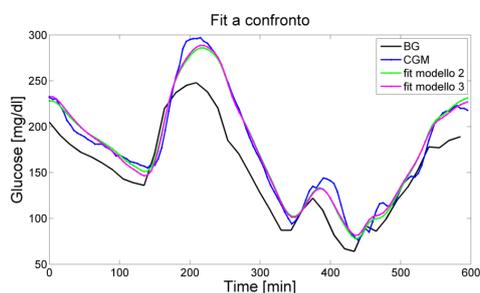


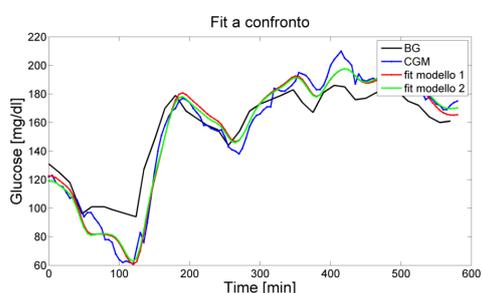
Figura 6.6: Stima di IGr effettuata con i diversi modelli di calibrazione



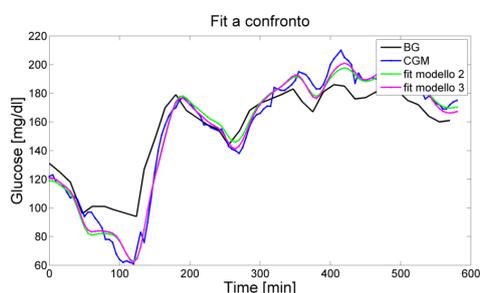
(a) Confronto tra modello 1 e modello 2 per il soggetto 11.



(b) Confronto tra modello 2 e modello 3 per il soggetto 11.



(c) Confronto tra modello 1 e modello 2 per il soggetto 16.



(d) Confronto tra modello 2 e modello 3 per il soggetto 16.

Figura 6.7: Confronto tra i modelli di calibrazione

Sono riportati nella Tabella 6.1, i valori riassunti dei parametri stimati, il quinto, il cinquantesimo e il novantacinquesimo percentile di ciascuna stima e la percentuale dei valori stimati con un'ottima precisione ($CV < 10$) e una buona precisione ($cv < 45$). Anche in questo caso si nota che mediamente il drift sul guadagno e sull'offset influiscono in minima parte. Successivamente si sono calcolati gli istogrammi relativi alle stime, riportati nelle Figure 6.10 e 6.11.

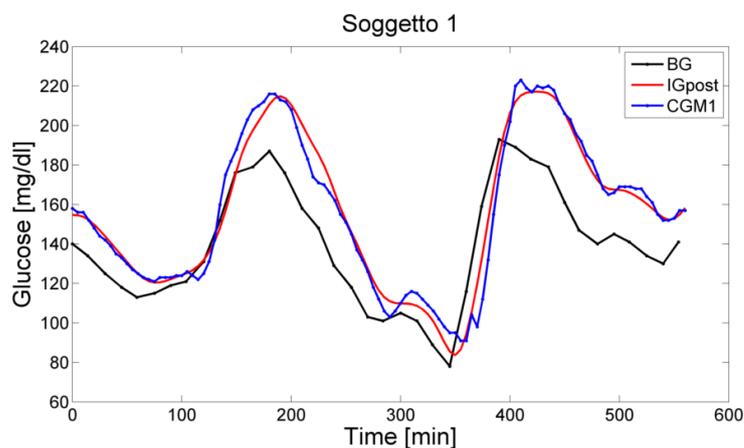


Figura 6.8: Stima individuale di IGr del soggetto 1 rispetto al sensore 1

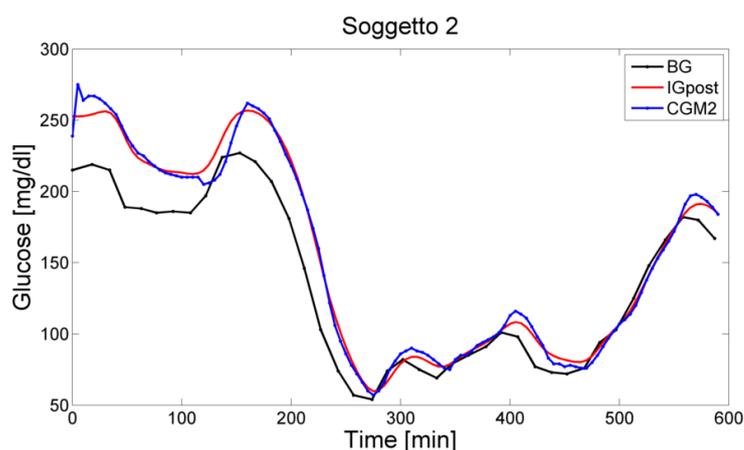
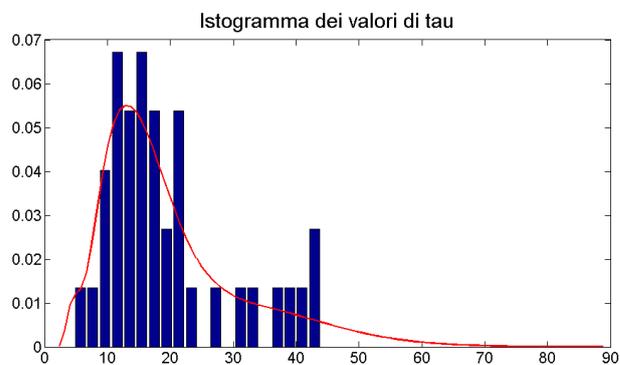
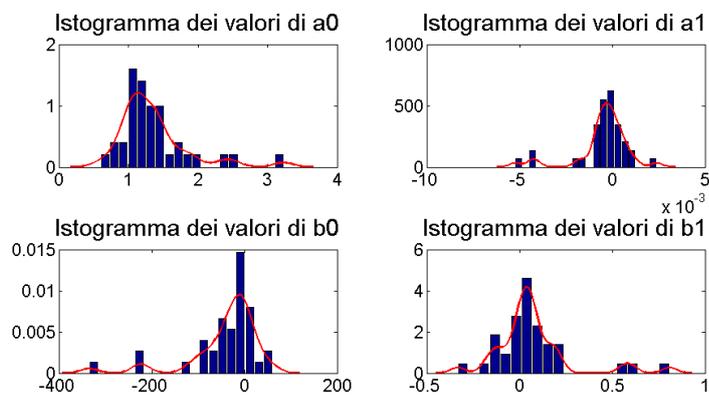


Figura 6.9: Stima individuale di IGr del soggetto 2 rispetto al sensore 2

Tabella 6.1: Tabella riassuntiva dei risultati per il sensore G4

	5°percentile	50°percentile	95°percentile	cv<10(%)	cv<45(%)
τ	7,33	16,26	43,48	100	100
a_0	0,8	1,21	2,46	100	100
a_1	-0,004	-0,0002	0,0012	71,88	93,75
b_0	-208,67	-15,27	41,9	75	96,88
b_1	-0,17	0,04	0,56	78,13	87,5

Figura 6.10: Istogramma del parametro τ stimato per tutte le serieFigura 6.11: Istogrammi dei parametri a_0 , a_1 , b_0 e b_1 stimati per tutte le serie

Anche per questo dataset si è verificato che alcuni parametri stimati non erano sufficientemente precisi, quindi avevano un CV molto elevato ($CV > 45$), sebbene non fosse così evidente dagli istogrammi come era capitato con il dataset del SEVEN Plus; per cui si sono eliminati i soggetti relativi a queste tracce (parliamo di soggetti e non di singole tracce perchè in questo caso avevamo a disposizione solo due tracce per soggetto) e sono stati calcolati nuovamente gli istogrammi (Figure 6.12 e 6.13).

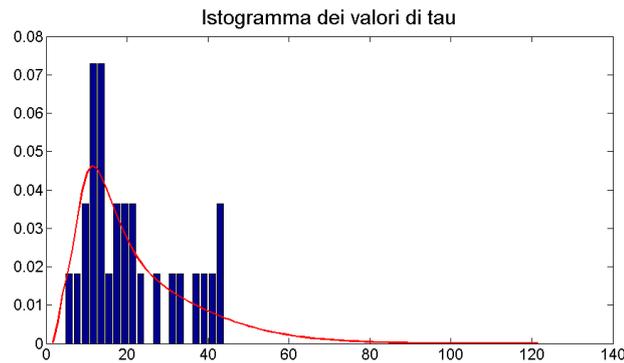


Figura 6.12: Istogramma del parametro τ dopo l'eliminazione di quelli poco precisi

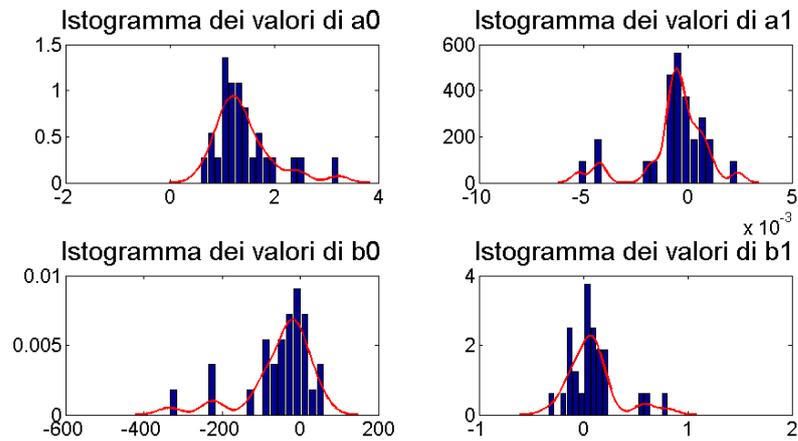


Figura 6.13: Istogrammi dei parametri a_0 , a_1 , b_0 e b_1 stimati dopo l'eliminazione di quelli poco precisi

La nostra analisi è poi continuata con lo studio della correlazione tra i parametri stimati per ciascun sensore e le matrici di correlazione che abbiamo ottenuto sono rappresentate nella Tabella 6.2.

Tabella 6.2: Correlazioni tra i parametri stimati con il dataset G4 Platinum

sensori	tau	a0	a1	b0	b1
1-2	0,66	0,79	0,78	0,83	0,84

In questo caso otteniamo delle correlazioni elevate anche per la costante di tempo τ , ma non si hanno informazioni dettagliate riguardanti la sperimentazione come invece le si aveva con il primo dataset. Una volta stimato IGr abbiamo individuato le due componenti da modellare separatamente, la componente comune Cc (vedi blocco ‘D’ della Figura 4.1) e l’errore di misura vero e proprio V_i (vedi blocco ‘E’ della Figura 4.1), perchè anche in questo caso i residui che abbiamo calcolato (come $CGM - IGr$ nel blocco ‘C’ dello schema generale) risultavano correlati, come possiamo vedere nel pannello superiore della Figura 6.14. Nel pannello centrale è riportata la componente comune del medesimo soggetto preso come esempio e nel pannello inferiore i due errori di misura veri e propri.

Nella Figura 6.15 sono riportati gli istogrammi della varianza dei segnali residui (Res_i) nel pannello superiore, della varianza delle componenti comuni (Cc) nel pannello centrale, della varianza degli errori di misura (V_i) in quello inferiore e i rispettivi valori medi: 68, 52 e 16. Attraverso questa figura possiamo notare quanto incide la componente comune, qual’è la sua variabilità rispetto al segnale residuo e possiamo concludere che anche in questo caso la varianza che introduce non è trascurabile, confermando così la correttezza della separazione delle due componenti anche quando le serie CGM provengono del sensore di ultima generazione.

Infine abbiamo stimato quale fosse l’ordine ottimo da utilizzare per la modellazione con un modello AR per la maggior parte dei segnali appartenenti alle due componenti (blocchi ‘G’ e ‘H’ in Figura 4.1). I risultati ottenuti sono riportati negli istogrammi nelle Figure 6.16 e 6.17, dove a sinistra è riportato il risultato ottenuto applicando il criterio AIC e a destra il criterio BIC.

I due indici utilizzati per l’identificazione dell’ordine ottimo indicano entrambi l’ordine $p = 2$ per la componente comune Cc , mentre per l’errore di misura V_i viene indicato l’ordine $p = 2$ dal criterio AIC e l’ordine $p = 1$ dal criterio BIC. Anche in questo caso si è deciso di preferire l’ordine $p = 2$ perchè un modello AR di ordine 1 genera in uscita un segnale molto fluttuante.

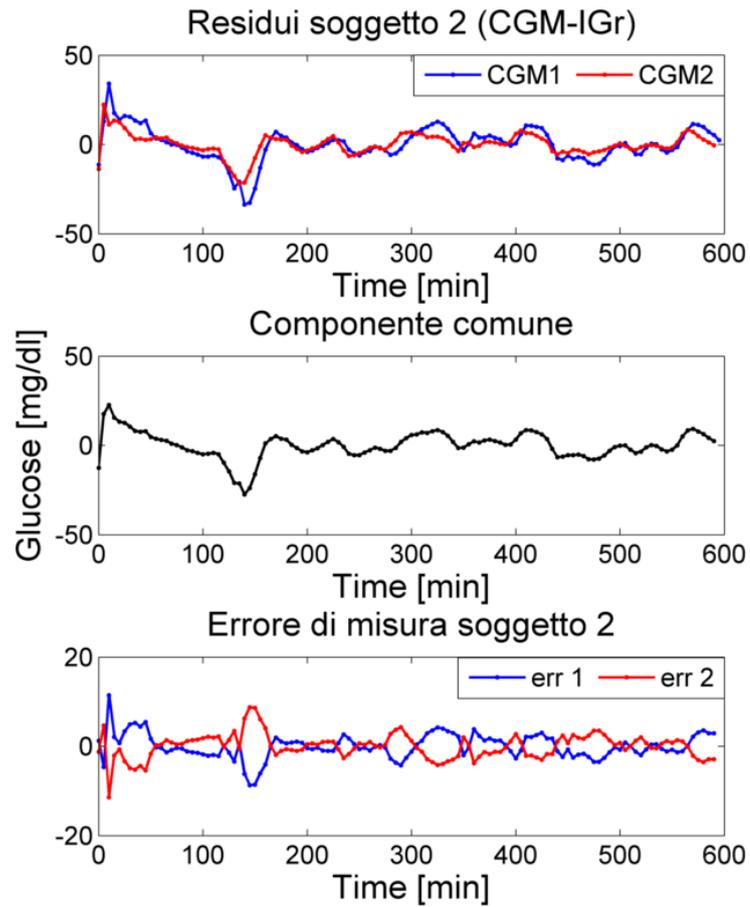


Figura 6.14: Nel pannello superiore sono rappresentati i due segnali residui Res_i , in quello centrale la componente comune Cc e in quello inferiore l'errore di misura V_i per il soggetto 2.

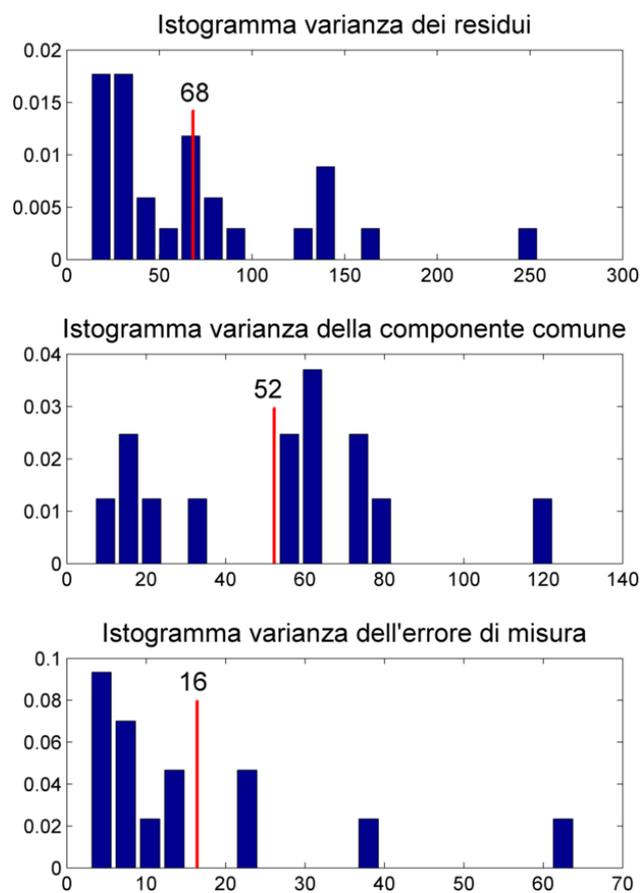


Figura 6.15: Istogramma delle varianze dei segnali residui (Res_i), delle componenti comuni (Cc) e degli errori di misura (V_i) rispettivamente nel pannello superiore, centrale e inferiore

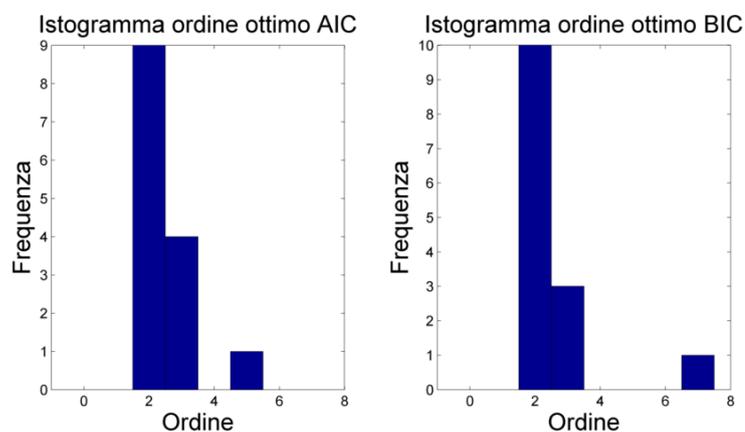


Figura 6.16: Istogramma degli ordini ottimi per le componenti comuni Cc stimati con il criterio AIC nel pannello di sinistra e con il criterio BIC nel pannello di destra

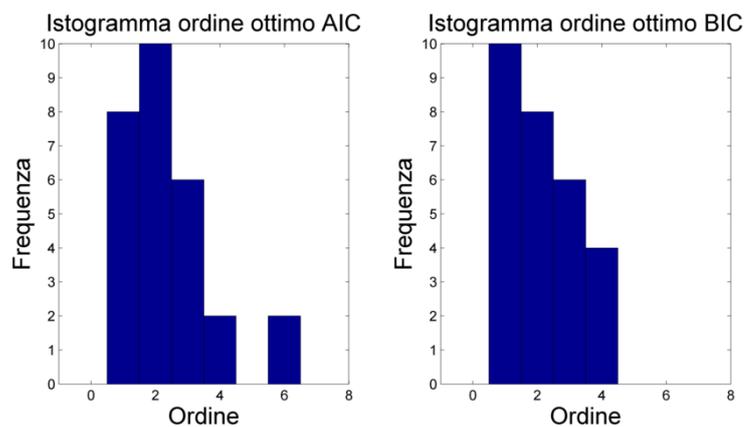


Figura 6.17: Istogramma degli ordini ottimi per l'errore di misura V_i stimati con il criterio AIC nel pannello di sinistra e con il criterio BIC nel pannello di destra

Capitolo 7

Uso del modello per studi di simulazione

Nell'ultima parte di questa tesi vengono illustrati sia la procedura sia i risultati ottenuti tramite la simulazione delle tracce *CGM*. La simulazione delle tracce *CGM* è una parte fondamentale per lo sviluppo dei nuovi algoritmi del pancreas artificiale, soprattutto quelli di controllo sia open loop sia close loop. Riuscire a simulare delle tracce indistinguibili dalle tracce reali dei sensori darebbe la possibilità di testare in silico questi nuovi algoritmi, prima di testarli su soggetti reali.

7.1 Procedura seguita per la simulazione

La procedura per simulare delle tracce *CGM* partendo da una traccia *BG* reale di un soggetto del nostro dataset Seven Plus, è costituita dai seguenti passi:

1. si simula un valore della costante di ritardo τ e lo si utilizza per stimare la traccia *IG*, come vedremo nel Paragrafo 7.2;
2. si simulano i quattro parametri relativi al sensore (a_0, a_1, b_0 e b_1) campionando la loro distribuzione congiunta, come vedremo nel Paragrafo 7.3;
3. si stima il valore dell'*IGr* utilizzando la legge di calibrazione $IGr = (a_0 + a_1 \cdot t) \cdot IG + b_0 + b_1 \cdot t$, come vedremo nel Paragrafo 7.4;
4. si aggiunge l'errore di misura V_i e la componente comune *Cc* ottenute utilizzando due modelli AR di ordine 2 pilotati in ingresso da una realizzazione di rumore bianco, spiegato nel Paragrafo 7.5.

7.2 Simulazione della costante di ritardo

Per simulare la costante di tempo τ si è generata la funzione cumulativa utilizzando i relativi valori stimati precedentemente partendo dai dati reali del dataset, creando in questo modo la sua distribuzione. Si è poi generato un numero random compreso tra 0 e 1 e si è calcolato il rispettivo valore di τ nella distribuzione. Un esempio è riportato nella Figura 7.1.

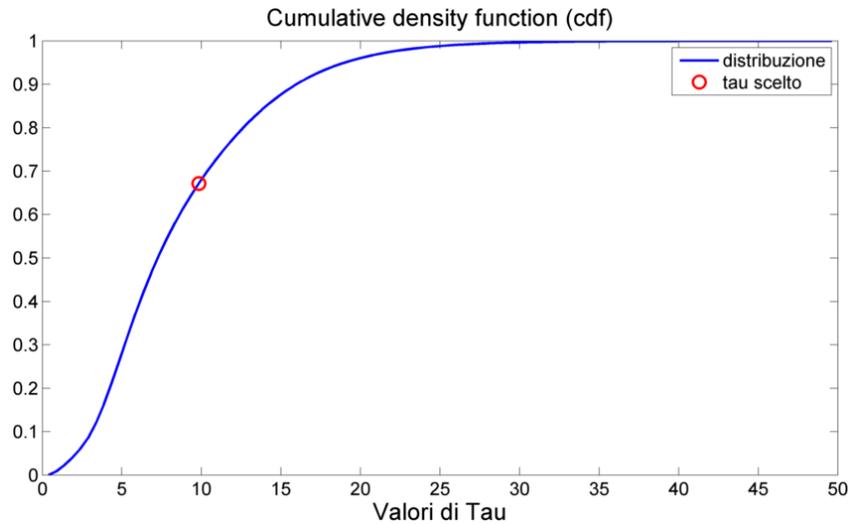


Figura 7.1: Funzione cumulativa di τ calcolata a partire dai tau stimati e valore di τ scelto

7.3 Simulazione dei parametri del sensore

Per simulare i parametri del sensore si è generata la distribuzione congiunta dei quattro parametri, tramite il calcolo della funzione cumulativa per ciascun parametro, e, campionandola in maniera random, si è creata una matrice di combinazioni di parametri. Poichè in questo modo vi era la possibilità di considerare un set di parametri all'estremità della distribuzione, ovvero poco frequente nei dati reali, si è limitata la distribuzione dei parametri eliminando prima il 5% dei valori simulati più estremi e poi il 10%. Questa procedura è visibile nella Figura 7.2 dove sono riportate, per semplicità in due dimensioni, le distribuzioni dei parametri considerandone due per volta. In ogni figura, in blu sono riportate le coppie di valori reali, provenienti dal dataset relativo al sensore Seven Plus, in rosso tutte le coppie estratte in modo casuale dalla distribuzione, in nero le medesime coppie eliminando

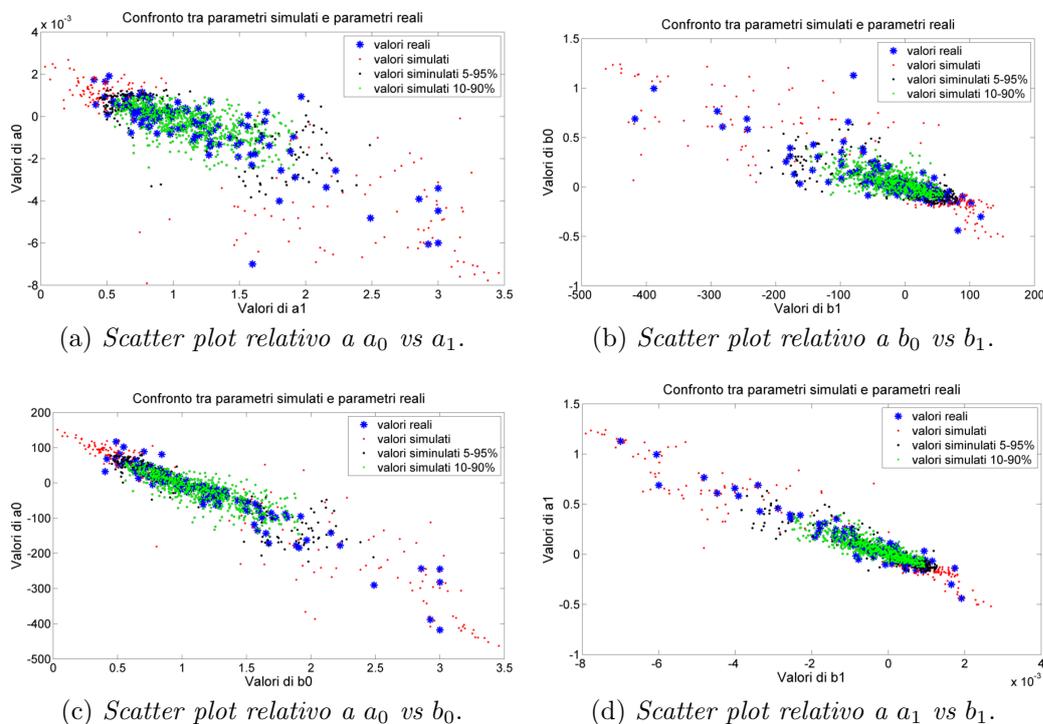


Figura 7.2: Distribuzione congiunta dei parametri del sensore

quelle più esterne (al di fuori dell'intervallo del 5%- 95%) e infine in verde quelle all'interno dell'intervallo 10%-90%.

Dalle distribuzioni ricavate emerge che l'eliminazione delle coppie al di fuori dell'intervallo di confidenza 10-90% non rispecchiava la distribuzione ottenuta con i dati reali, mentre utilizzando l'intervallo 5-95% si conseguivano dei risultati migliori. Per cui si è preferito tenere quest'ultimo e utilizzare come parametri di calibrazione una combinazione random proveniente dalla distribuzione così limitata, ottenendo un segnale *CGM* simulato non corrotto da rumore.

7.4 Aggiunta del rumore

Una volta calcolato il segnale *CGM* nel modo precedentemente descritto sono stati simulati due realizzazioni di rumore da sommarci. Queste sono state ottenute simulando l'errore di misura V_i e la componente comune C_c del sensore tramite un modello AR di ordine $p = 2$, utilizzando come coefficienti e come varianza del rumore bianco quelli relativi al soggetto scelto all'inizio della simulazione, che erano stati stimati precedentemente. In questo modo

sono state stimate due realizzazioni dei segnali in ingresso ai due modelli e sono state sommate al *CGM* ottenuto al passo precedente. Degli esempi di simulazione effettuate partendo dal *BG* rispettivamente del soggetto 1, del soggetto 3 e del soggetto 8 sono riportati nelle Figure 7.3, 7.4 e 7.5.

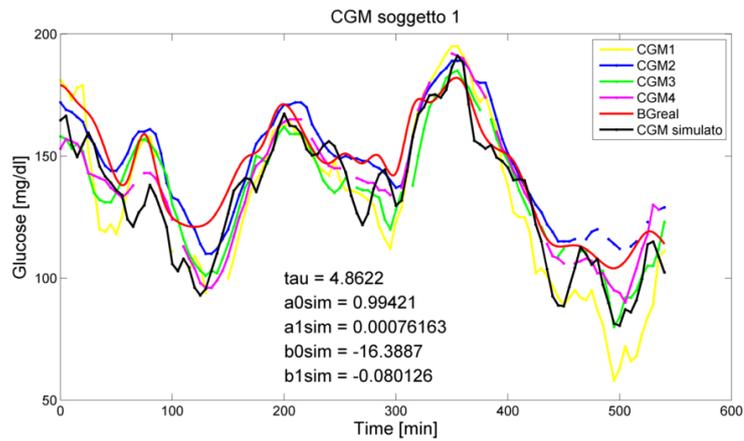


Figura 7.3: Simulazione partendo dal *BG* del soggetto 1 del dataset SEVEN Plus

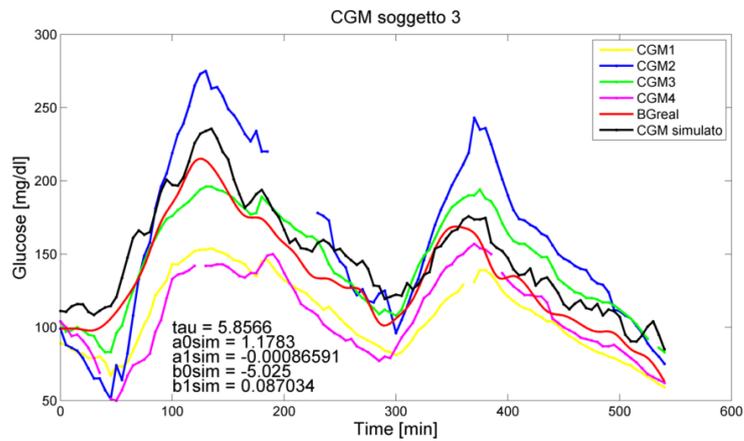


Figura 7.4: Simulazione partendo dal *BG* del soggetto 3 del dataset SEVEN Plus

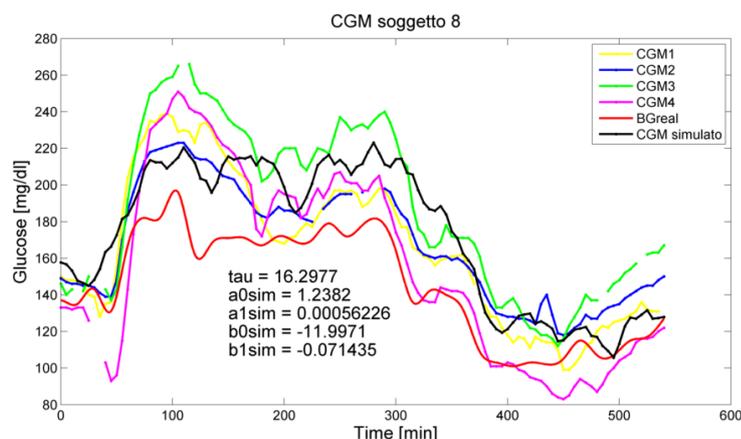


Figura 7.5: Simulazione partendo dal *BG* del soggetto 8 del dataset SEVEN Plus

Nelle tre figure sono riportati i quattro segnali *CGM* relativi al soggetto in questione, il segnale *BG* dopo lo smoothing in rosso, il segnale *CGM* simulato in nero e in basso sono riportati anche i cinque valori dei parametri simulati utilizzati.

7.5 Confronto con i dati reali

Una volta ottenute le tracce simulate di *CGM* si è voluto verificare la bontà della stima effettuata attraverso la simulazione di Monte Carlo. Durante questa simulazione sono state simulate 3 tracce per ogni soggetto per 100 volte. Quindi per ognuna di esse sono stati simulati la costante di tempo τ e i quattro parametri del sensore (a_0 , a_1 , b_0 e b_1) nel modo spiegato nei paragrafi precedenti, si è simulato il segnale *IG* e poi il segnale *CGM* tramite la legge di calibrazione $IGr(t) = (a_0 + a_1 \cdot t) \cdot IG(t) + b_0 + b_1 \cdot t$. Dopo si è aggiunto il rumore dovuto alla componente comune Cc e all'errore di misura V_i vero e proprio usando il modello ottenuto dai risultati, cioè un modello autoregressivo di ordine 2 per entrambi. Come coefficienti del modello sono stati usati quelli del relativo soggetto stimati precedentemente (vedi Paragrafo 5.4) ed è stato pilotato in ingresso da un rumore bianco. Per confrontare le simulazioni si è deciso di calcolare il quinto e il novantacinquesimo percentile e la mediana della differenza tra il segnale *IG* stimato e il segnale *CGM* provenienti dai dati reali in ogni istante temporale e confrontarle i risultati che si ottenevano utilizzando il segnale *CGM* simulato anzichè quello reale. Grazie alla simulazione possiamo ottenere delle bande di confidenza e possiamo quindi verificare se il quinto e il novantacinquesimo percentile e la

mediana provenienti dai dati reali sono al loro interno. In Figura 7.6 sono mostrati i risultati che otteniamo dai dati reali e in Figura 7.7 invece, sono riportati i medesimi risultati (in blu), le bande di confidenza che otteniamo dalla simulazione (in giallo) e in rosso è rappresentata la curva mediana dei dati simulati. Come possiamo notare i risultati non sono ancora del tutto soddisfacenti perchè in alcuni punti le tre curve che rappresentano il quinto e il novantacinquesimo percentile e la mediana della differenza tra il segnale *IG* e il segnale *CGM* provenienti dai dati reali non sono all'interno delle bande di confidenza.

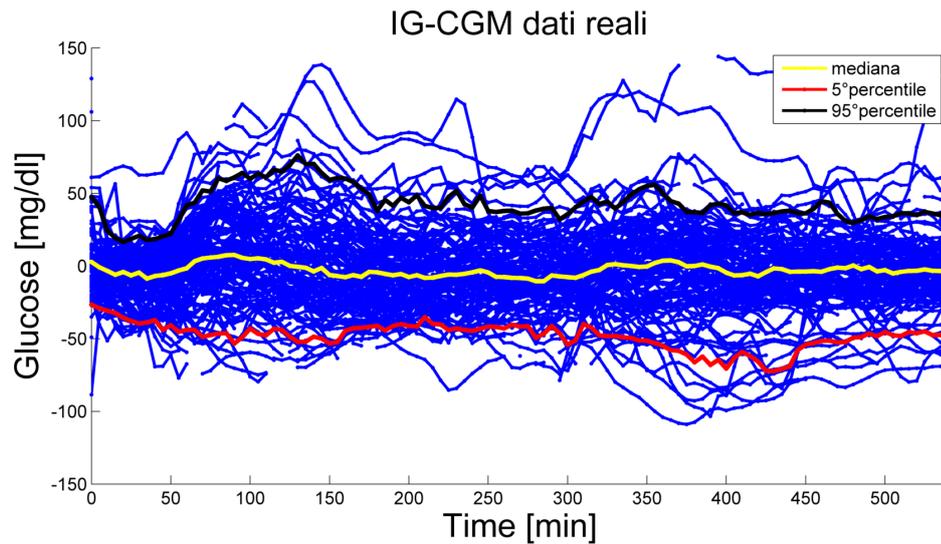


Figura 7.6: Differenza *IG* e *CGM* ottenuta dai dati reali in blu, curva mediana, curva del quinto e del novantacinquesimo percentile rispettivamente in giallo, rosso e nero

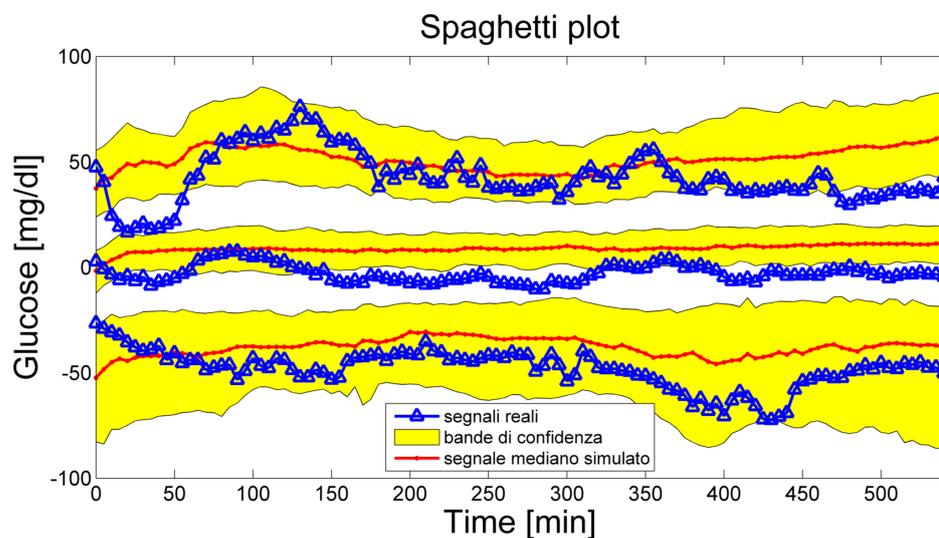


Figura 7.7: Simulazione di Monte Carlo

Risultati più soddisfacenti si potranno ottenere quando si stimerà la distribuzione congiunta dei parametri con un dataset più numeroso, in modo tale da descriverla in maniera più corretta, e si utilizzerà una tecnica di campionamento della stessa più robusta. In questo modo si dovrebbe evitare di utilizzare in fase di simulazione delle combinazioni di parametri poco probabili che restituiscono dei segnali *CGM* simulati poco veritieri.

Capitolo 8

Conclusioni e sviluppi futuri

I sensori minimamente invasivi per il monitoraggio in continua del glucosio hanno permesso una maggiore comprensione delle dinamiche del glucosio e della loro variabilità e la loro applicazione quotidiana in pazienti affetti da diabete di tipo 1 si è dimostrata consentire un miglioramento del controllo glicemico. Inoltre, grazie alla possibilità di misurare in maniera quasi-continua la glicemia per diversi giorni, hanno consentito lo sviluppo di diverse applicazioni innovative, come per esempio algoritmi di controllo a catena chiusa della glicemia. Tuttavia, i sensori CGM presentano ancora una scarsa accuratezza, dovuta a diverse cause, tra cui spiccano errori nella trasduzione del segnale elettrico in concentrazione di glucosio (processo di calibrazione), variazioni nella sensibilità del sensore durante il monitoraggio e rumore di misura. Parallelamente, per testare validità e robustezza delle applicazioni basate su sensori CGM sono stati sviluppati simulatori virtuali di diabete di tipo 1. Affinché questi simulatori consentano di testare queste applicazioni, è necessario che contengano un modello quanto più verosimile dell'errore del sensore CGM. Risulta perciò fondamentale quantificare l'errore di misura dei sensori CGM e capire il contributo dovuto alle diverse cause. Lo scopo di questo elaborato è stato quello di sviluppare quello di fornire un nuovo approccio per la sua modellizzazione dell'errore del sensore CGM basato sull'utilizzo di più sensori in contemporanea nel medesimo soggetto.

8.1 Risultati ottenuti

Abbiamo sviluppato un modello dell'errore del sensore CGM in cui le varie componenti d'errore, dovute alla fisiologia e alla tecnologia, sono identificate in maniera robusta e verosimile grazie alla possibilità di avere più serie temporali CGM misurate in contemporanea nello stesso soggetto. Il modello è

costituito da diversi sottomodelli. Il primo sottomodello descrive la diffusione del glucosio dal plasma all'interstizio ed è un modello bi-compartmentale, il cui unico parametro da stimare è la costante di tempo τ . Abbiamo effettuato sia una stima di τ individuale, considerando cioè ogni traccia in modo indipendente dalle altre, e poi un τ di popolazione, cioè uno unico per ogni soggetto. Nel caso di stima di popolazione abbiamo ottenuto delle stime molto più robuste rispetto al caso individuale. Questo è dovuto al fatto che nella stima individuale in alcuni casi non si riusciva a stimare correttamente il τ , soprattutto a causa della rumorosità della serie di dati, mentre con un approccio di popolazione siamo riusciti a superare questo problema per tutte le tracce che avevamo a disposizione nel dataset, ad eccezione delle tracce del soggetto 5. Il secondo sottomodello serve per descrivere l'errore dovuto alla calibrazione, errori nella sua procedura ed eventuale tempo varianza della sensitività del sensore. Il modello utilizzato si basa su una semplice regressione lineare $IGr(t) = \alpha(t) \cdot IG(t) + \beta(t)$ dove $IGr(t)$ rappresenta il segnale *CGM* che ricostruiamo partendo dai dati *BG* e applicando il modello fisiologico e poi quello di calibrazione, $IG(t)$ è la concentrazione di glucosio interstiziale stimata precedentemente e $\alpha(t)$ e $\beta(t)$ sono i parametri tempo varianti. Da questa formulazione generale, tramite l'approssimazione polinomiale dei parametri tempo varianti, abbiamo ricavato quattro possibili modelli che abbiamo messo in competizione fra loro. Attraverso il Bayesian Information Criterion abbiamo analizzato quale legge di calibrazione risultasse migliore e abbiamo stimato i parametri relativi alla parte di calibrazione. Da questa analisi è emerso come l'inserimento della tempo varianza, sia a livello di guadagno sia a livello di offset del sensore, sia necessaria ai fini di descrivere al meglio il segnale proveniente dai sensori. Dai risultati ottenuti con i dataset a disposizione risulta che anche il modello con solo la tempo varianza nell'offset era in grado di descrivere il segnale *CGM* nella maggior parte dei casi, ma si è preferito utilizzare il modello più complesso per poter descrivere tutti i segnali del dataset, anche quelli affetti da tempo varianza nel guadagno, in modo tale da fornire un modello il più generale possibile. In questo modo siamo stati in grado di stimare il segnale *IGr* a partire dai dati *BG* di riferimento, il quale è stato sottratto al segnale proveniente dal sensore *CGM* per ottenere i residui Res_i , l'ultima componente da modellare. Il terzo sottomodello è relativo al rumore di misura V_i , che è stato modellato come un processo autoregressivo di ordine 2, ordine scelto per tutte le tracce a disposizione perché risultava, secondo il criterio BIC, l'ordine ottimo per la maggior parte dei casi. Tuttavia, prima di effettuare l'identificazione di questo sottomodello, grazie alla ridondanza dei dati data da esperimenti multi-output, cioè esperimenti che utilizzano più sensori in parallelo nel medesimo soggetto, siamo riusciti ad isolare la componente comune C_c per

ciascuno di essi, dovuta ad una subottima modellizzazione degli step precedenti e l'abbiamo modellata a parte utilizzando un modello autoregressivo di ordine 2 perché è risultato, anche in questo caso, l'ordine ottimo per la maggior parte delle tracce secondo l'indice BIC. Modellandoli separatamente si è riusciti a identificare in modo più preciso l'errore di misura V_i che potrà essere utilizzato in sede di simulazione per testare gli algoritmi predittivi e di controllo sia open loop sia close loop del pancreas artificiale, prima che questi vengano testati sui pazienti stessi.

8.2 Uso del modello in simulazione e sviluppi futuri

Il modello derivato utilizzando l'approccio sviluppato in questa tesi è stato più utilizzato per simulare dei profili di dati CGM. I profili di dati CGM simulati sono verosimili, come si è visto sovrapponendo alcune realizzazioni ai dati CGM misurati. Tuttavia, nel loro complesso, i risultati sono stati pienamente soddisfacenti solo in parte. Infatti, nella maggior parte dei casi sono stati estratti dalla distribuzione congiunta delle combinazioni di parametri che hanno portato, partendo da un segnale BG di riferimento, a delle tracce CGM del tutto indistinguibili da quelle reali presenti nel nostro dataset. In alcuni casi invece i risultati non erano congruenti con gli andamenti delle tracce reali e questo è stato determinante nella valutazione finale della simulazione di Monte Carlo. Da un'analisi dei risultati si è giunti alla conclusione che questo fatto, ovvero la generazione di profili CGM non del tutto soddisfacenti, è dovuto principalmente alle piccole dimensioni del dataset che si aveva a disposizione (35 soggetti), che non consentono una caratterizzazione completa della distribuzione congiunta e non ad una errata modellizzazione. Per cui in un prossimo futuro ci si aspetta una migliore e più precisa stima della distribuzione congiunta dei parametri della legge di calibrazione utilizzando dei dataset più ampi ottenendo in questo modo dal suo campionamento delle combinazioni di parametri che ci porteranno sempre a segnali CGM simulati più veritieri. Oppure si potrebbe provare delle tecniche più robuste per campionare dalla distribuzione esistente. Inoltre si potrebbe cercare di descrivere la relazione tra l'errore di misura del sensore e il valore utilizzato per calibrare.

Appendice A

Il Clarke Error-Grid-Analysis e il Continuous Glucose Error-Grid-Analysis

Il Clarke Error Grid Analysis (EGA) è un metodo per la valutazione dell'accuratezza clinica dei valori SMBG rispetto al glucosio plasmatico corrente sviluppato nel 1970. La griglia viene creata mettendo in ascissa i valori del glucosio misurati con la tecnica di riferimento, in ordinata invece i valori ottenuti con la tecnica di cui si vuole valutare l'accuratezza e poi viene divisa in 5 zone:

1. zona A: le misure sono clinicamente accurate e permettono di prendere decisioni terapeutiche corrette;
2. zona B: le misure sono accettabili, ma potrebbero condurre ad una diagnosi di malattia assente e quindi a non trattare il paziente;
3. zona C: le misure potrebbero portare alla correzione di un livello glicemico normale;
4. zona D: le misure potrebbero influenzare il trattamento di livelli glicemici elevati o molto bassi e quindi rappresenta un pericoloso errore nella valutazione della concentrazione;
5. zona E: le misure portano ad un trattamento inaccurato o pericoloso per la salute del paziente.

La limitazione di questo indice di valutazione è che il valore misurato viene comparato punto per punto con il valore del riferimento, senza che venga tenuta in considerazione la velocità di variazione del glucosio o il suo trend. Per

questa sua limitazione non può essere considerato per valutare l'accuratezza dei nuovi dispositivi CGM perchè non tiene conto della sequenza temporale dei dati. Per questo motivo un nuovo metodo di valutazione è stato sviluppato, il CG-EGA, Continuous Glucose Error Grid Analysis, che a differenza dell'EGA esamina le caratteristiche temporali delle coppie di valori misurate con i CGM e con il metodo di riferimento, tenendo conto anche dell'intrinseco ritardo fisiologico. Questo metodo è costituito da due componenti:

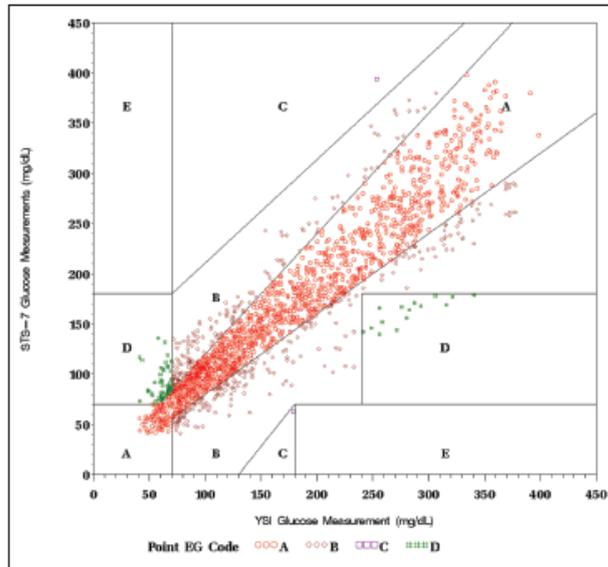
1. il R-EGA (rate-error grid analysis) che valuta l'accuratezza nella determinazione della direzione del trend del glucosio, calcolando, per ogni coppia di valori RBG misurata dal sensore e per ogni coppia SBG misurata in modo tradizionale, la velocità:

$$\frac{RBG(t_2) - RBG(t_1)}{t_2 - t_1} \quad e \quad \frac{SBG(t_2) - SBG(t_1)}{t_2 - t_1}. \quad (A.1)$$

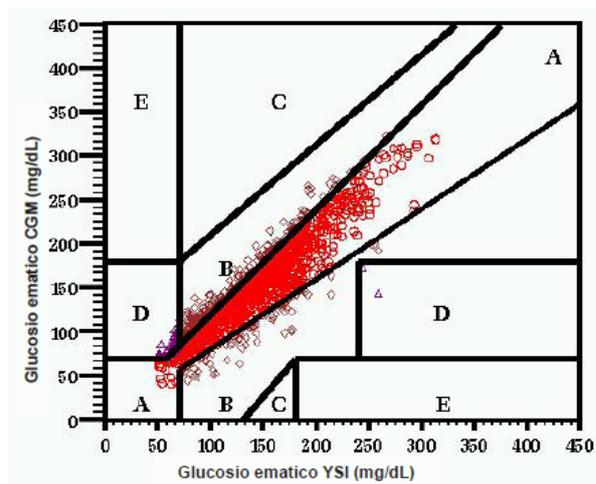
Con le due velocità viene poi realizzato uno scatter plot diviso in 5 zone (Ar, Cr, Dr, Er e Br) che hanno lo stesso significato dell'originale EGA, quindi in base al risultato clinico che si avrebbe se il paziente si comportasse come suggerito dal dispositivo.

2. il P-EGA (point-error grid analysis), che valuta l'accuratezza nella determinazione della corretta posizione dei valori BG realizzando uno scatter plot plottando i dati SBG contro gli RBG; anch'esso viene suddiviso in 5 zone, come nell'EGA tradizionale, solo che in questo caso ci sono delle aree di espansione che tengono conto del ritardo dovuto al fatto che la misura viene effettuata nell'interstizio e sono inoltre aggiustate dinamicamente in base alla velocità di variazione della glicemia.

I risultati stimati dai due componenti vengono poi combinati insieme per dare una'unica valutazione sull'accuratezza nei tre range, ipoglicemico (<70 mg/dl), euglicemico (70 mg/dl-180 mg/dl) e iperglicemico (>180 mg/dl) perchè il metodo riconosce che l'accuratezza di un dispositivo dipende dalla collocazione del valore assoluto della glicemia plasmatica. Infatti in ipoglicemia è un errore molto significativo sbagliare la valutazione della velocità di discesa del glucosio, invece in euglicemia c'è una maggiore tolleranza per questi errori. L'accuratezza stimata, come nell'EGA, si basa sul risultato clinico portato dall'errore del sensore[22][23][28]. Esempi delle griglie dell'CG-EGA sono riportati in Figura A.1



(a) Griglia CG-EGA del dispositivo DexCom Seven Plus[13].



(b) Griglia CG-EGA del dispositivo DexCom G4[12].

Figura A.1: Griglie CG-EGA

Appendice B

Procedimento di smoothing

Riportiamo di seguito la trattazione matematica seguita per il procedimento di smoothing effettuato sui dati. Il modello delle misure lineari è il seguente:

$$y = G \cdot u + v \quad (\text{B.1})$$

indicando con y i dati BG che abbiamo a disposizione, con u la stima del segnale BG continuo che vogliamo ottenere, con v l'incertezza sui dati (incognita che abbiamo stimato a posteriori) e con G la matrice ottenuta cancellando dalla matrice identità tutte le righe corrispondenti agli istanti di tempo presenti nella griglia temporale di CGM, ma non di BG. Considerando che, essendo la stima di un segnale biologico, deve essere regolare e che, essendo i dati affetti da rumore, deve essere lasciato un residuo, si è stimato il segnale \hat{u} continuo, ponendo $\Sigma_v = \sigma^2 B$, tramite

$$\hat{u} = \operatorname{argmin}((y - G \cdot u)^T \cdot B^{-1} \cdot (y - G \cdot u) + \frac{\sigma^2}{\lambda^2} \cdot u^T \cdot F^T \cdot F \cdot u) \quad (\text{B.2})$$

che ha come soluzione in forma chiusa

$$\hat{u} = (G^T \cdot B^{-1} \cdot G + \frac{1}{\gamma^2} \cdot F^T \cdot F)^{-1} \cdot G^T \cdot B^{-1} \cdot y \quad \gamma = \frac{\sigma^2}{\lambda^2} \quad (\text{B.3})$$

dove con F si indica la matrice di Toeplitz triangolare inferiore delle differenze prime calcolata come

$$F = \Delta^m \quad \text{con} \quad \Delta = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots \\ -1 & 1 & 0 & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{bmatrix} \quad (\text{B.4})$$

imponendo m , che rappresenta il grado di continuità della stima, pari a 2 il parametro di regolazione γ è stato calcolato tramite il metodo di consistenza

3. Questo metodo è stato utilizzato perchè permette di determinare γ anche se sia σ^2 sia λ^2 sono incogniti tramite:

$$\frac{WRSS(\gamma)}{n - q(\gamma)} = \gamma \frac{WESS(\gamma)}{q(\gamma)} \quad (\text{B.5})$$

dove

$$WRSS(\gamma) = (y - G \cdot \hat{u})^T \cdot B^{-1} \cdot (y - G \cdot \hat{u}) \quad WESS(\gamma) = \hat{u}^T \cdot F^T \cdot \hat{u} \cdot F \quad (\text{B.6})$$

e

$$q(\gamma^0) = \text{trace}(B^{-1/2} \cdot G \cdot (G^T \cdot B^{-1} \cdot G + \gamma^0 \cdot F^T \cdot F)^{-1} \cdot G^T \cdot B^{-1/2}) \quad (\text{B.7})$$

Una volta stimato γ e \hat{u} si è stimata la varianza a posteriori dell'errore di misura come:

$$\sigma^2 = \frac{WRSS(\gamma)}{n - q(\gamma)} \quad (\text{B.8})$$

Successivamente, utilizzando \hat{u} appena stimato, si è simulato il sistema bicompartimentale plasma/interstizio imponendo inizialmente una costante temporale τ costante per ogni serie temporale plasmatica pari a 12. Dopo di che sono stati stimati i parametri della legge di calibrazione (spiegata nel capitolo precedente), tramite una regressione lineare per ciascuna sequenza di dati a disposizione. Per cui per ciascun sensore indossato da ogni soggetto sono stati stimati i relativi parametri che sono stati utilizzati come punto di partenza per una stima non lineare degli stessi e della costante di tempo τ . I risultati sono riportati nella sezione risultati.

Appendice C

Il test di Anderson

Il test di Anderson è un test statistico che abbiamo utilizzato per verificare se l'errore di predizione, ottenuto descrivendo le componenti con un modello AR, è effettivamente una realizzazione di rumore bianco. Se ciò si verifica, viene confermata la bontà del modello che stiamo utilizzando. Il test si basa sull'ipotesi che l'errore di predizione e_n può essere rappresentato come l'uscita del filtro inverso alimentato in ingresso con la sequenza di dati. Si fissa quindi l'ipotesi che e_n è rumore bianco (ipotesi H_0), si stima il coefficiente di correlazione ρ come:

$$\hat{\rho}_e(k) = \frac{\sum_{n=0}^{N-1-k} e_n \cdot e_{n+k}}{\sum_{n=0}^{N-1} e_n^2} \quad (\text{C.1})$$

poichè si hanno a disposizione solo un numero N finito di campioni di e_n e si valuta la sua descrizione statistica come una distribuzione gaussiana a media nulla e varianza pari a $1/N$. Dopo aver fissato un livello di significatività α si valuta l'intervallo di valori compresi tra $-\beta$ e $+\beta$ in cui cade una frazione dei valori del ρ stimato pari a $(1-\alpha)\%$. Se non più di α stime cadono al di fuori dell'intervallo individuato da β , allora l'ipotesi H_0 è accettata e quindi e_n è una realizzazione di rumore bianco, altrimenti l'ipotesi non è accettata. Un esempio in cui l'ipotesi H_0 è accettata è possibile vederlo nella Figura C.1.

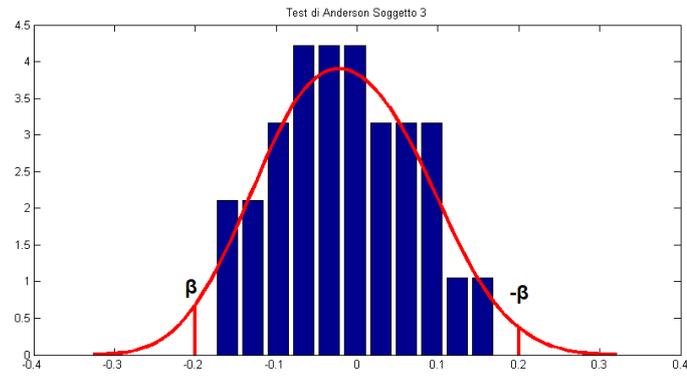


Figura C.1: Esempio di componente comune descritta in modo ottimale dall'AR

Bibliografia

- [1] G.Freckmann A.Baumstark e Al. «System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197». In: *Diabetes technology and therapeutics, Volume 12, No. 3* (2010).
- [2] A.Kamath A.Mahalingam e J.Brauker. «Analysis of time lags and other sources of error of the DexCom SEVEN continuous Glucose Monitor». In: *Diabetes technology and therapeutics, Volume 11, No. 11* (2009).
- [3] Abbott. URL: www.abbottdiabetescare.com.
- [4] Accu-Chek. *Products Accu-Chek*. URL: www.accu-chek.com.
- [5] D.Deiss J.Bolinder J.P. Riveline et Al. «Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using Real-Time continuous glucose monitoring». In: *Diabetes care, 29(12): 2730-2732* (2006).
- [6] G.M.Steil K.Rebrin F.Hariri S.Jinagonda et Al. «Interstitial fluid glucose dynamics during insulin-induced hypoglycaemia». In: *Diabetologia, 48: 1833-1840* (2005).
- [7] J.R.Castle A.Pitts K.Hanavan R.Muhly et Al. «The accuracy benefit of multiple amperometric glucose sensors in people with type 1 diabetes». In: *Diabetes Care 35:706-710* (2012).
- [8] Tamborlane Beck Bode Buckingham et Al. «Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes». In: *New England journal of medicine; 359: 1464-1476* (2008).
- [9] Marc Breton e Boris Kovatchev. «Analysis, modeling, and simulation of the accuracy of Continuous Glucose Monitors». In: *Journal of diabetes science and technology, 2(5):853-862* (2008).
- [10] P.Rossetti J.Bondia J.Vehi C.G.Fanelli. «Estimating plasma glucose from interstitial glucose: the issue of calibration algorithms in commercial Continuous Glucose Monitoring devices». In: *Sensors, 10, 10936-10952* (2010).

- [11] D.J.Lunn C.Wei e R.Hovorka. «Fitting dynamic models with forcing functions: application to continuous glucose monitoring in insulin therapy». In: *Statistics in medicine* (2011).
- [12] DexCom. *Dexcom G4 UsersGuide*. 2012.
- [13] DexCom. *Dexcom SEVEN Plus UsersGuide*. 2011.
- [14] DexCom. *Seven Plus and G4 Platinum*. URL: www.dexcom.com.
- [15] Food e Drug Administration. *Summary of safety and effectiveness data: Dexcom G4 Platinum*. URL: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120005b.pdf.
- [16] Food e Drug Administration. *Summary of safety and effectiveness data: Medtronic Guardian RT*. URL: www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05m0454/05m-0454-aav0001-03-SSED-vol1.pdf.
- [17] K.Rebrin G.M.Steil. «Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements?». In: *Diabetes technology and therapeutics, Volume 2, No. 3: 461-472* (2000).
- [18] K.Rebrin G.M.Steil. «Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring». In: *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 277:E561-E571* (1999).
- [19] A.Facchinetti G.Sparacino e C.Cobelli. «Modeling the error of Continuous Glucose Monitoring sensor data: critical aspects discussed through simulation studies». In: *Journal of diabetes science and technology, 4(1):4-14* (2010).
- [20] M.S. Geoffrey McGarraugh. «The chemistry of commercial Continuous Glucose Monitors». In: *Diabetes technology and therapeutics, Volume 11, Supplement 1* (2009).
- [21] J.Castle e K.Ward. «Amperometric glucose sensors: sources of error and potential benefit of redundancy». In: *Journal of diabetes science and technology, 4(1): 221-225* (2010).
- [22] William L.Clarke. «The original Clarke Error Grid Analysis (EGA)». In: *Diabetes technology and therapeutics, Volume 7, No. 5* (2005).
- [23] W.L.Clarke S.Anderson L.Farhy e Al. «Evaluating the clinical accuracy of two continuous glucose sensors using Continuous Glucose-Error Grid Analysis». In: *Diabetes care, 28(10):2412-2417* (2005).
- [24] Abbott Laboratories. *Freestyle Navigator*. URL: www.abbott.com.
- [25] Medtronic. *Guardian Real Time*. URL: www.medtronic.com.

- [26] H.Zisser T.S.Bailey e Al. «Accuracy of error of the SEVEN continuous Glucose Monitoring system: comparison with frequently sampled venous glucose measurements». In: *Journal of diabetes science and technology*, 3(5):1146-1154 (2009).
- [27] W.L.Clarke e B.Kovatchev. «Continuous Glucose sensors: continuing questions about clinical accuracy». In: *Journal of diabetes science and technology*, 1(5):669-675 (2007).
- [28] B.P.Kovatchev D.J.Cox L.A.Gonder-Frederick W.L.Clarke. «Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors». In: *Diabetes care*, 27(8):1922-1928 (2004).
- [29] D.Barry Keenan John J.Mastrototaro Gayane Yoskanyan e Garry M.Steil. «Delays in minimally invasive Continuous Glucose Monitoring devices: a review of current technology». In: *Journal of Diabetes Science and technology*; 3(5207-1214):1 (2009).
- [30] fda. *Approval Seven Plus*. URL: www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/ucm318105.htm.
- [31] Juvenile diabetes research foundation continuous glucose monitoring study group. «The effect of Continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes». In: *Diabetes care*; 32: 1378-1383 (2009).
- [32] heath.nytimes. *Finger Stick*. URL: www.heath.nytimes.com.
- [33] idf.org. *Diabetes atlas*. URL: www.idf.org.
- [34] istat. *Il diabete in Italia*. URL: www.istat.it.