



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTA' DI INGEGNERIA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

**FILTRAGGIO BAYESIANO ON-LINE
PER IL MIGLIORAMENTO DEI
SISTEMI DI GENERAZIONE DI
ALLARMI IPO/IPERGLICEMICI IN
DISPOSITIVI PER IL MONITORAGGIO
IN CONTINUA DEL GLUCOSIO**

Relatore: *Prof. Giovanni Sparacino*

Correlatore: *Ing. Andrea Facchinetti*

Laureando: *Federico Calore*

Anno Accademico 2010 / 2011

Ai miei genitori

Indice

Sommario	v
1. Il diabete e la sua terapia	1
1.1. Cenni storici	1
1.2. Il diabete mellito	3
1.2.1. Definizione	4
1.2.2. Diagnosi e classificazione del diabete	4
1.2.2.1. Diabete mellito di tipo 1	5
1.2.2.2. Diabete mellito di tipo 2	6
1.2.3. Complicanze connesse al diabete	6
1.3. Il monitoraggio glicemico nella terapia del diabete	8
1.3.1. <i>Self Monitoring of Blood Glucose</i> (SMBG)	8
1.3.2. <i>Continuous Glucose Monitoring</i> (CGM)	9
1.4. Problemi aperti	11
1.4.1. Problemi di calibrazione	12
1.5. Scopo della tesi	14
2. Generazione di allarmi ipo/iperglicemici basati su sensori CGM.....	15
2.1. Sistemi di generazione di allarmi: principi	15
2.2. Stato dell'arte	16
2.2.1. Definizione di un evento di allarme	17
2.2.2. Variazione dell'intervallo di confidenza	18
2.2.3. Margine d'errore.....	18
2.2.4. Considerazioni riassuntive.....	19
2.3. Limiti attuali e margini di miglioramento	19
2.4. Il segnale glicemico.....	20

3.	Database	23
3.1.	Introduzione.....	23
3.2.	Menarini Glucoday System®	24
3.3.	Abbott Freestyle Navigator CGM®	25
3.4.	Dexcom Seven Plus CGM®	26
3.5.	Serie di riferimento.....	27
4.	Metodologia di valutazione per sistemi di generazione di allarmi	29
4.1.	Introduzione.....	29
4.2.	Evoluzione dello smoothing bayesiano	30
4.3.	Curve ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)	32
4.3.1.	Metodo di valutazione	33
4.3.2.	Criteri per la generazione degli allarmi	33
4.4.	Confronto tra serie filtrate e CGM	36
4.4.1.	Accorgimenti per la valutazione degli allarmi generati.....	37
4.5.	Obiettivi dell'analisi e parametri critici.....	40
5.	Risultati	43
5.1.	Risultati sul database Menarini.....	43
5.1.1.	Risultati con pesatura uniforme	47
5.1.2.	Risultati con altri schemi di pesatura.....	49
5.1.2.1.	Pesatura con potenze di due.....	49
5.1.2.2.	Pesatura al variare del numero di pesi non unitari.....	51
5.1.2.3.	Pesatura al variare del valore dei pesi.....	55
5.1.2.4.	Pesatura al variare del numero e del valore dei pesi.....	57
5.1.3.	Pesatura migliore	60
5.2.	Risultati sul database Abbott.....	63
5.2.1.	Risultati con pesatura uniforme	63
5.2.2.	Risultati con altri schemi di pesatura.....	66
5.3.	Risultati sul database Dexcom.....	69

5.3.1. Risultati sul database Dexcom originale	69
5.3.2. Risultati sulle serie ricalibrate	72
5.4. Analisi complessiva dei risultati	74
6. Conclusioni e sviluppi futuri.....	77
6.1. Considerazioni conclusive	77
6.2. Sviluppi futuri	80
Appendice A.....	81
A.1. Filtro bayesiano	84
A.1.1. Cambio di coordinate.....	90
A.2. Dettagli implementativi	85
Bibliografia

Sommario

Il diabete è una patologia in crescente diffusione in tutto il mondo. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, il numero di diabetici dovrebbe passare dai circa 200 milioni attuali a oltre 350 milioni nel 2030. Proprio per l'entità della sua diffusione, il diabete ha una notevole rilevanza, sia dal punto di vista clinico, sia dal punto di vista economico-sociale. Dal punto di vista clinico, le complicanze a lungo termine, dovute in particolare alle iperglicemie, possono essere altamente invalidanti, dando luogo principalmente a disturbi del sistema cardiocircolatorio, provocando infarti, ictus, ma anche patologie legate alla circolazione periferica, come retinopatie, nefropatie e neuropatie. Nel breve termine, i rischi maggiori sono legati alle ipoglicemie, che possono dare luogo a situazioni critiche per la salute del paziente e ad esiti addirittura letali. Dal punto di vista economico-sociale, invece, è indubbio che il trattamento e la cura del diabete costituiscono una delle voci più ingenti nella spesa sanitaria.

Il diabete è un disturbo metabolico cronico che consiste in un difetto del sistema di regolazione glucosio-insulina e può essere causato dalla mancanza di produzione di insulina per opera delle β -cellule del pancreas (diabete di tipo 1), oppure da una riduzione dell'azione insulinica (diabete di tipo 2). Attualmente la terapia convenzionale del diabete si basa principalmente su dieta, esercizio fisico e somministrazione di insulina. La terapia è comunemente regolata mediante misurazioni della glicemia plasmatica per mezzo di prelievi con apparecchi pungi-

dito (SMBG, *Self Monitoring of Blood Glucose*). Nonostante questo approccio consenta di ottenere misurazioni piuttosto accurate, esso non permette un costante monitoraggio del livello glicemico e quindi non è del tutto efficace nella prevenzione di episodi potenzialmente pericolosi.

Nei primi anni di questo millennio sono stati introdotti sul mercato i dispositivi CGM (*Continuous Glucose Monitoring*), che costituiscono una nuova frontiera nel campo del controllo della terapia del diabete. I dispositivi CGM sono apparecchi mini-invasivi e “*wearable*”, consentono il monitoraggio della glicemia in modo quasi costante e sono potenzialmente in grado di segnalare episodi ipo/iperglicemici in tempo reale, se non addirittura in anticipo, grazie all’uso di tecniche di predizione. Tuttavia, le prestazioni di questi dispositivi nella generazione di allarmi ipo/iperglicemici sono ancora abbastanza limitate e la percentuale di falsi allarmi è piuttosto elevata (stimata fino al 50% [2,3]). Una delle principali cause della generazione inefficiente degli allarmi consiste nel rumore di misura di cui il segnale acquisito è inevitabilmente affetto. Al fine di garantire misurazioni più precise, si possono introdurre procedure di filtraggio (*denoising*) in tempo reale.

Lo scopo di questa tesi è verificare e quantificare il miglioramento delle prestazioni dei sistemi per la generazione di allarmi ipo/iperglicemici nei dispositivi CGM attraverso l’applicazione in tempo reale di un metodo di filtraggio bayesiano del segnale glicemico di recente sviluppo [8]. In particolare, si sfrutta il fatto che il metodo è in grado di aumentare la qualità del segnale, incrementando il SNR, e di fornire contestualmente una stima della precisione dei campioni glicemici filtrati, parametro utile per valutare se generare o meno un allarme. Il metodo sarà implementato in Matlab 7.9 e la sua performance ai fini della generazione degli allarmi sarà valutata su tre dataset ottenuti da altrettanti modelli CGM di case produttrici diverse (*DexCom Seven Plus CGM*[®] - Dexcom, il *FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor*[®] - Abbott e il *Glucoday System*[®] - Menarini). In particolare, si dimostrerà che la percentuale di falsi allarmi generati dopo l’applicazione del *denoising* sarà assai minore della percentuale di falsi allarmi generati con il segnale CGM non filtrato. In particolare, si potrà ottenere un

miglioramento anche del 12% in sensitività, specie se il metodo di *denoising* sarà calibrato in modo da pesare opportunamente gli ultimi campioni della serie temporale acquisita.

La tesi si articolerà in 6 capitoli.

Nel Capitolo 1 verranno descritti vari aspetti legati al diabete: dalla diffusione e i problemi socio-economici che ne derivano, alla terapia convenzionale e le metodologie per il monitoraggio glicemico, passando per le complicanze cliniche a lungo termine.

Nel Capitolo 2 verrà fornita una presentazione delle caratteristiche dei dispositivi CGM attualmente in commercio e delle loro limitazioni, con particolare riferimento ai sistemi di generazione di allarmi e alle problematiche di filtraggio del segnale per la riduzione del rumore. Inoltre, si riporteranno dei risultati riguardanti alcuni recenti studi sulla generazione di allarmi glicemici con sistemi CGM.

Nel Capitolo 3 verranno presentati i dataset utilizzati per la validazione del metodo, con esempi grafici e valutazioni sulle diverse caratteristiche dei segnali CGM, come per esempio l'evidente variabilità di SNR tra serie ottenute con dispositivi diversi.

Nel Capitolo 4 verrà descritta l'evoluzione del filtro bayesiano per consentirne l'applicazione in tempo reale e verranno illustrati i criteri di valutazione degli allarmi generati, i parametri che ne influenzano la qualità. Infine, si illustrerà come avverrà il confronto fra le serie CGM filtrate, le serie CGM originali e delle serie di riferimento.

Nel Capitolo 5 verranno illustrati i risultati ottenuti con i tre diversi dataset e con diversi schemi di pesatura dei segnali CGM.

Nel Capitolo 6 verranno infine riportate alcune considerazioni conclusive sullo studio compiuto e i possibili sviluppi futuri.

Capitolo 1

Il diabete e la sua terapia

1.1 Cenni storici

La prima evidenza storica della condizione patologica del diabete riconosciuta in campo medico è riportata nel papiro egizio di Elbers, risalente al 1550 a.C., contenente una serie di innumerevoli ricette mediche per la cura di determinati sintomi della malattia. Il termine greco *diabetes* compare per la prima volta nel III secolo a.C. e significa letteralmente “passare attraverso”, proprio per indicare il passaggio attraverso il corpo di una ingente quantità d’acqua. In latino il termine *diabetes* prende il significato di “sifone”, ovvero tubo per il passaggio di acqua o vino [16].

La prima completa trattazione sul diabete compare solamente nel II secolo d.C. ad opera del romano Areteo di Cappadocia, in cui si ravvisa la descrizione della patologia: “*inestinguibile è la sete; e seppur si beva copiosamente, la quantità delle urine è sempre superiore della bevanda*”. La scoperta del sapore dolce dell’urina si fonda sull’antica tradizione medica indiana, seguita da continui rimaneggiamenti fino al VII secolo d.C. Numerosi testi indiani affermano infatti che alcuni insetti vengono attratti dall’urina di persone che presentano determinati disturbi, quali la “flaccidità

della carne”, la “secchezza in gola”, “l’eccesso di urina” e la “straordinaria sete”; mentre in altri testi viene confermato che questi insetti sono straordinariamente propensi al dolce [16].

Per avere conferma di quanto affermato dalla medicina indiana bisogna però attendere fino al 1674, quando Thomas Willis, Professore ad Oxford, conferma il sapore dolce dell’urina diabetica. Da allora inizia ad affermarsi il termine “diabete mellito” (dal termine latino per il miele). Solo nel 1776 Mathew Dobson scopre che il gusto dolciastro dell’urina è dovuto a una sostanza zuccherina (“*saccharine matter*”) in essa contenuta. E’ così che negli anni successivi nascono i primi saccarometri a fermentazione, che dalla quantità di CO₂ sviluppata nella fermentazione dello zucchero, ne stimano il contenuto urinario. Nel XIX secolo, il chimico francese Michel Eugène Chevreul precisa che la sostanza zuccherina descritta da Dobson è glucosio. Da allora lo zucchero verrà di fatto demonizzato nella dieta dei diabetici [16].

Nel 1889, il medico Oscar Minkowski, dopo alcuni esperimenti di rimozione totale del pancreas nel cane, intuisce che questo organo ha una funzione primaria nella regolazione glicemica e che la sua assenza induce i sintomi tipici del diabete. Si deve al medico Paul Langerhans il merito di aver scoperto per primo alcuni “mucchietti rotondeggianti” di cellule pancreatiche, che verranno successivamente riconosciute come sedi di produzione per la secrezione interna di una sostanza battezzata come “insulina” e capace di ridurre la concentrazione ematica di glucosio [16].

Nel 1921 a Toronto, un gruppo di ricerca formato da Frederick Grant Banting, Charles Herbert Best e successivamente Rickard Macleod ottiene un estratto di pancreas degenerato, denominato “*Isletin*”, che consente di trattare il cane diabetico provocando una evidente caduta della glicemia. Grazie anche all’intervento del biochimico James Collip, si ottiene il perfezionamento del metodo estrattivo e la purificazione del composto, tanto che viene ritenuto pronto per la sperimentazione sull’uomo. Nel 1923, gli straordinari risultati ottenuti nella cura del diabete portano Banting e Macleod a ricevere il premio Nobel per la medicina. L’entusiasmo per

essere finalmente riusciti a trovare una strada per la cura viene ben presto frenato quando a partire dagli anni Cinquanta si cominciano ad accettare le complicanze neurovascolari (retinopatia e nefropatia), che si sviluppano nel diabete di lunga durata, anche a seguito del trattamento con insulina [16].

1.2 Il diabete mellito

Il diabete mellito è una delle malattie metaboliche più diffuse nel mondo. Si pensi che dalle stime dell'*American Diabetes Association* a tutto il 2007, solo negli Stati Uniti, il numero di diabetici ammontava a 23.6 milioni di persone (il 7.8% della popolazione), con un tasso di crescita di 1.6 milioni all'anno [18].

Prevalence of diabetes

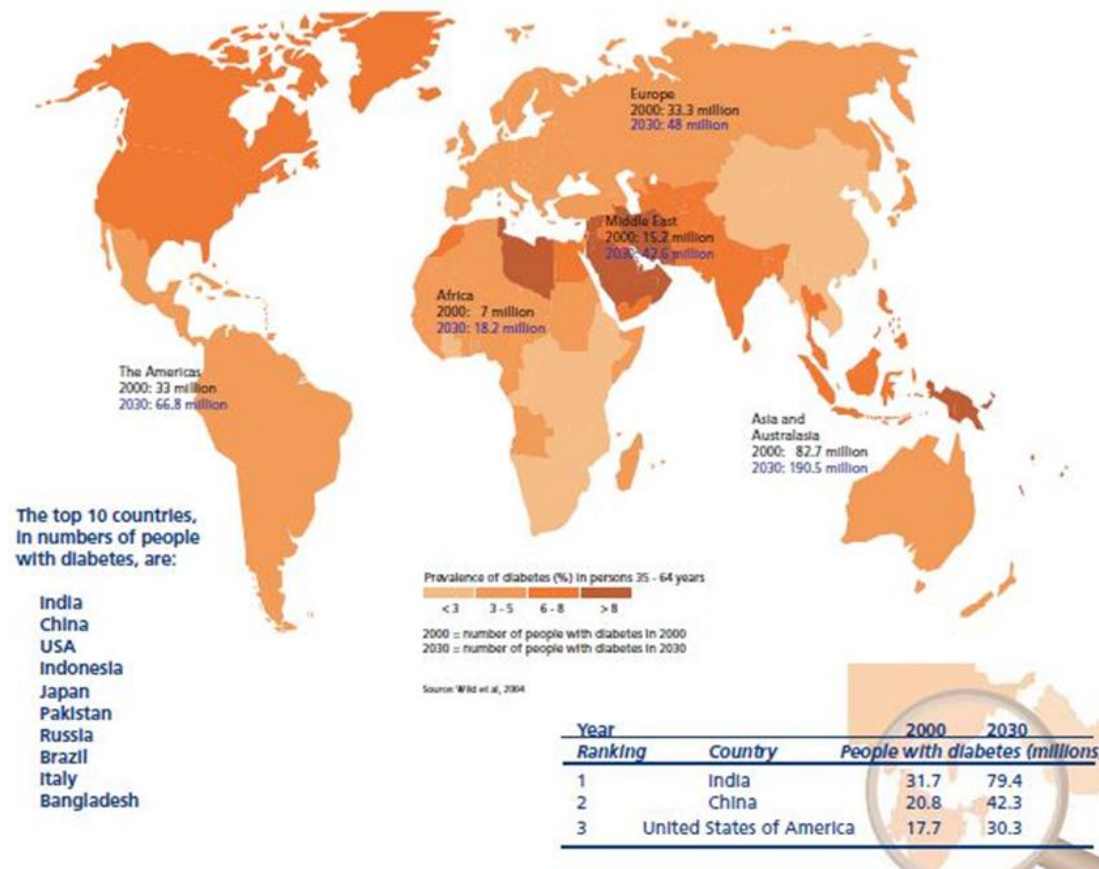


Figura 1.1: Distribuzione del diabete nel mondo (<http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/mapdiabprev.pdf>).

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'Italia si trova al nono posto nella classifica mondiale per numero di persone diabetiche: circa 4.2 milioni nel 2000, che si stima possano diventare 5.3 milioni nel 2030 [17]. La Figura 1.1 mostra la diffusione del diabete nel mondo, evidenziando le aree a maggior densità di malati. Si calcola che nel mondo, il numero totale di diabetici dovrebbe passare da quota 171 milioni a 366 milioni nel 2030 [17].

1.2.1 Definizione

Il diabete mellito consiste in un disordine metabolico caratterizzato da un patologico aumento della concentrazione di glucosio nel sangue, risultante da difetti della secrezione insulinica, dell'azione insulinica o da entrambe le cose. L'insulina è un ormone secreto dalle isole di Langerhans del pancreas ed è indispensabile per il metabolismo degli zuccheri. La malattia è spesso asintomatica o si manifesta in maniera non marcata, di conseguenza, ben prima che venga fatta la diagnosi, possono verificarsi modificazioni patologiche e funzionali causate dall'iperglicemia. I sintomi includono tra gli altri: sete eccessiva (polidipsia), eccessiva orinazione (poliuria), annebbiamento della visione e perdita di peso.

1.2.2 Diagnosi e classificazione del diabete

La diagnosi del diabete viene effettuata mediante l'analisi della concentrazione di glucosio nel sangue. Secondo le ultime linee guida *dell'American Diabetes Association* [17], si può svolgere con tre differenti test:

Test 1: **FPG: Fasting Plasma Glucose Test**

Glicemia a digiuno.

Test 2: **Casual Plasma Glucose Test**

Glicemia casuale, ovvero rilevata in qualsiasi momento della giornata.

Test 3: **OGTT: Oral Glucose Tolerance Test**

Test di tolleranza orale al glucosio: somministrazione orale di 75 g di glucosio e successiva analisi della curva glicemica generata con un monitoraggio di 2 ore e campionamento ogni 30 minuti.

In Tabella 1.1 si riportano i valori di riferimento per la diagnosi del diabete secondo le linee guida descritte dall'ADA nel notiziario del 1997 [17,18]. Un parametro importante per la diagnosi e il trattamento del diabete è il test dell'emoglobina glicata HbA1c. Questo semplice esame di laboratorio mostra la media della quantità di glucosio nel sangue negli ultimi 3 mesi circa. Infatti, il glucosio può legarsi all'emoglobina nei globuli rossi e vi rimane per l'intera durata della vita del globulo rosso, ovvero circa 3 mesi. Diversi studi hanno dimostrato che mantenere un basso livello di HbA1c può ritardare o prevenire lo sviluppo di complicanze a lungo termine.

	FPG	Causal Plasma Glucose Test	OGTT
Diabete	Glicemia > 126 mg/dl	Glicemia > 200 mg/dl in un paziente che presenta sintomi tipici del diabete (poliuria, polidipsia, perdita di peso)	Glicemia > 200 mg/dl due ore dopo la somministrazione del glucosio
Alterata Omeostasi Glicemica	Glicemia compresa tra 110 e 126 mg/dl	-	Glicemia compresa tra 140 e 200 mg/dl
Normale	Glicemia < 110 mg/dl	-	Glicemia < 140 mg/dl

Tabella 1.1: Tabella di riferimento per la diagnosi del diabete (www.who.int/diabetes).

Segue una breve descrizione delle due forme principali di diabete: il diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

1.2.2.1 Diabete mellito di tipo 1

Nel diabete di tipo 1, in seguito ad eventi non ancora del tutto noti, le cellule β pancreatiche, responsabili della produzione di insulina, sono soggette ad un processo di distruzione autoimmune. Quando il numero di cellule non è più sufficiente per produrre la quantità necessaria di insulina, il livello di glicemia si alza perché i tessuti non assorbono più glucosio e l'organismo è costretto a cercare altri modi per produrre energia, per esempio dagli acidi grassi. Questa situazione, se non corretta in tempo,

può portare alla chetoacidosi, ovvero alla produzione eccessiva di corpi chetonici (per esempio acetone) e può aggravarsi fino al coma. Inoltre, il glucosio viene eliminato con le urine, senza essere utilizzato, determinando un aumento del volume urinario, un conseguente bisogno di bere e perdita di peso. Il diabete di tipo 1 deve essere trattato mediante la somministrazione esogena di insulina, al fine di indurre i tessuti ad utilizzare glucosio e di riportare la glicemia a livelli normali [18].

1.2.2.2 Diabete mellito di tipo 2

Il diabete mellito di tipo 2 costituisce circa il 90% del numero totale dei casi di diabete e si verifica con più frequenza nei soggetti anziani e obesi. A differenza del diabete di tipo 1, non è di natura autoimmune, ma è caratterizzato da un'alterazione della produzione di insulina, da una riduzione dell'attività insulinica e da un'eccessiva produzione epatica di glucosio. Nelle fasi iniziali della malattia la resistenza insulinica viene compensata da una maggior produzione di insulina da parte delle β cellule, consentendo al livello di glicemia di rimanere nella norma. Alla lunga, la resistenza insulinica e l'iperinsulinismo compensatorio aumentano a tal punto che le cellule pancreatiche non riescono più a sostenere la sovrapproduzione, fino a giungere ad uno stato di "stallo", in cui si assiste ad una scarsa produzione di insulina, ad un incremento del rilascio epatico di glucosio e all'insorgere della patologia [18].

1.2.3 Complicanze connesse al diabete

In particolare, nel breve periodo i rischi maggiori sono legati ad eventuali episodi di ipoglicemia, che nei casi più gravi possono risultare anche letali [21]. Si distinguono casi di:

- *Ipoglicemia lieve*: con glicemia compresa tra 55 e 70 mg/dl. I sintomi sono pallore, sudorazione, tremore, palpitazioni, tachicardia, formicolii e fame e sono dovuti alla risposta ormonale che l'organismo mette in atto per riequilibrare il livello di glicemia.

- *Ipoglicemia moderata*: con glicemia compresa tra 40 e 55 mg/dl. La diminuzione della concentrazione di glucosio inizia ad avvertirsi a livello cerebrale. I sintomi sono sonnolenza, diminuzione della concentrazione, irritabilità, diminuzione della vista, confusione, stanchezza e mal di testa.
- *Ipoglicemia grave*: glicemia al di sotto di 40 mg/dl. La condizione si manifesta tramite stato soporoso-confusionale e se non trattata tempestivamente può sfociare in perdita di coscienza, convulsioni e coma. A differenza degli stati precedenti, in stato di ipoglicemia grave è necessario l'intervento di un'altra persona per provvedere alla somministrazione di glucosio.

L'iperglicemia è invece la principale causa di complicanze a lungo termine. Infatti, le persone affette da diabete hanno una maggior incidenza di incorrere in malattie del sistema cardiovascolare rispetto ad un soggetto non diabetico. Queste patologie costituiscono una delle maggiori cause di morte prematura nel mondo, in quanto si traducono in un aumento del rischio di infarti del miocardio, ictus cerebrale, ulcere e amputazioni di arti inferiori [21]. Inoltre, a causa delle alterazioni indotte nell'organismo, col tempo, il diabete favorisce l'insorgenza di complicanze microvascolari, quali retinopatie, nefropatie e neuropatie, che hanno un forte impatto sia sulla vita del malato, sia a livello socio-economico.

Alla luce di quanto detto finora, risulta più che mai necessario lo sviluppo di metodologie automatizzate per il controllo terapeutico della patologia, al fine di migliorare le condizioni di vita dei malati, limitare le complicanze a lungo termine e, non ultimo, arginare i costi sociali derivanti dalla cura dei pazienti.

1.3 Il monitoraggio glicemico nella terapia del diabete

1.3.1 *Self Monitoring of Blood Glucose (SMBG)*

La terapia convenzionale del diabete è principalmente basata su dieta, farmaci, esercizio fisico e somministrazione di insulina, regolati secondo l'automonitoraggio del glucosio plasmatico (*Self Monitoring Blood Glucose - SMBG*), con misurazioni pungi-dito che avvengono 3-4 volte al giorno [8,15]. L'analisi SMBG è molto utile per valutare l'efficacia e l'adeguatezza del protocollo terapeutico. In particolare, le misurazioni consentono di abbassare la percentuale di HbA1c agendo sulla terapia insulinica; permettono di avere una conferma immediata di eventuali stati di iperglicemia o, peggio, di ipoglicemia e quindi di prendere le relative contromisure; infine spingono il paziente a condurre una vita più salutare, facendogli prendere coscienza dei rischi della malattia e del suo trattamento attraverso una metodica di auto-monitoraggio [15].

Ciononostante, la regolazione della terapia mediante SMBG non rappresenta la soluzione definitiva per il controllo metabolico nei pazienti diabetici, dal momento che, a causa delle ampie variazioni glicemiche che si registrano nell'arco della giornata in relazione all'attività fisica, alla dieta e alla terapia insulinica somministrata, la concentrazione di glucosio supera spesso le soglie di allarme (70-180 mg/dl) [8]. Inoltre, si noti che con il controllo tramite SMBG non è possibile rilevare stati di ipoglicemia quando il paziente è impossibilitato a effettuare misurazioni, per esempio quando sta dormendo. Questo può risultare molto pericoloso specialmente nei casi di ipoglicemia notturna [5]. Infine, un aspetto non secondario è che nonostante le misurazioni non risultino particolarmente dolorose, comportano pur sempre un certo disagio per il paziente.

1.3.2 *Continuous Glucose Monitoring (CGM)*

Negli ultimi anni la ricerca si è volta allo sviluppo di sensori per il monitoraggio continuo della glicemia (*Continuous Glucose Monitoring – CGM*) che si ritiene possano consentire un miglioramento nella terapia quotidiana del diabete. Questi dispositivi permettono di misurare la concentrazione di glucosio nell'arco di diversi giorni (anche 2 settimane), in maniera quasi continua, per esempio con misurazioni glicemiche a distanza di un minuto l'una dall'altra [15].

I sistemi CGM sono pensati per ridurre al minimo l'invasività e sono quasi sempre trasportabili. Per questo possono essere utilizzati dai pazienti nella vita quotidiana. Il grande vantaggio è quello di poter monitorare la glicemia in tempo reale e quindi di poter generare un allarme ogniqualvolta si oltrepassi le normali soglie ipo/iperglicemiche [9,21]. Inoltre, un ulteriore sviluppo potrebbe consentire la predizione di questo genere di eventi prima che essi si verificino, per esempio con un preavviso di 20-30 minuti. In tal modo il paziente avrebbe la possibilità di intervenire opportunamente e con anticipo per la regolazione della propria glicemia [12,23].

Attualmente esistono diversi dispositivi CGM in commercio, ma tutti condividono caratteristiche comuni. In particolare, ogni sistema CGM è costituito da un sensore della glicemia, solitamente posto sulla pelle dell'addome e connesso ad un



Figura 1.2: Sistema CGM: A. apparecchio centrale; B. pompa per l'insulina; C. sensore glicemia; D. trasmettitore.

trasmettitore, e da un apparecchio centrale che comunica costantemente con il sensore e che può essere facilmente trasportato [4]. Una configurazione tipica di un dispositivo CGM è riportata in Figura 1.2. Il dispositivo centrale può avere molteplici funzioni. Prima di tutto, il display consente di vedere il valore di glicemia del paziente in tempo reale, il

grafico del segnale glicemico fino a quel momento acquisito ed eventualmente il trend di salita o di discesa della glicemia, con diversi accorgimenti grafici a seconda del tasso di salita/discesa. Per esempio, cambiamenti rapidi di glicemia possono essere visualizzati con frecce più o meno ripide.

Molti dispositivi CGM possono essere collegati ad un sistema di monitoraggio remoto, dove i dati vengono memorizzati per successive analisi e possono anche essere utilizzati per un eventuale intervento a distanza sulla terapia del paziente [4]. Per ottenere un sistema più automatizzato, oltre alla funzione di monitoraggio del glucosio in tempo reale, alcuni apparecchi possono combinare anche una pompa di insulina, tentando così di svolgere la funzione di un vero e proprio pancreas artificiale [24]. In aggiunta, alcune case produttrici implementano degli algoritmi di predizione per prevedere eventuali eventi pericolosi per la salute del paziente [4].



Figura 1.3: Dexcom Seven Plus CGM® - Dexcom (<http://www.advancedtherapeuticsuk.com/dexcom-seven-plus>).



Figura 1.4: FreeStyle Navigator® - Abbott (<http://www.diabetescaregroup.info/freestylenavigator/>) a sinistra e Menarini Glucoday System® - Menarini (<http://www.bouclonslediabete.org/technol>) a destra.

Nelle Figure 1.3 e 1.4 si riportano le immagini di tre dispositivi CGM diversi, in particolare il *DexCom Seven Plus CGM*®, il *FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor*® e il *Glucoday System*®. Tutti e tre i dispositivi dispongono di una funzione di generazione di allarmi, ma sono sviluppati con tecnologie differenti, specialmente per quanto riguarda il sensore glicemico [3,13,14]. Nei prossimi capitoli verranno utilizzate le serie glicemiche acquisite con tutti e tre i prodotti per testare le performance del nuovo metodo di generazione di allarmi.

1.4 Problemi aperti

Una generazione efficiente di allarmi può rivelarsi di estrema importanza nel breve termine, per esempio per la prevenzione di ipoglicemie notturne [5]. Sfortunatamente, le performance dei sistemi di allarme implementati nei dispositivi CGM commerciali sono ancora piuttosto scadenti e anche se in letteratura non esistono ancora metodi di valutazione degli allarmi universalmente riconosciuti, si può affermare che attualmente la percentuale di falsi allarmi ipoglicemici varia da 55% a 75% e quella di allarmi iperglicemici varia da 75% a 85% [1,2,3].

La probabilità di generare falsi positivi o falsi negativi dipende ovviamente dalla qualità del sensore che misura la concentrazione di glucosio e che fornisce un segnale inevitabilmente affetto da molteplici fonti di rumore. Tra queste si ricordano

la componente di rumore dovuta alla non perfetta calibrazione dello strumento, quella legata all'aspetto tecnologico (fisica, chimica ed elettronica del sensore) e infine, la componente legata al rumore di misura, che prevale sul segnale vero alle alte frequenze [8,25].

Per generare opportunamente allarmi è quindi necessario tenere in considerazione almeno due aspetti fondamentali. Prima di tutto, anche assumendo che il sensore CGM sia perfettamente calibrato, il segnale acquisito è inevitabilmente affetto da rumore di misura. Si noti che il rapporto segnale rumore (SNR) varia sia a seconda del sensore usato, sia all'interno della stessa serie CGM [9]. Questo richiede lo sviluppo di metodologie di filtraggio in tempo reale in grado di valutare il SNR delle serie CGM e di incrementarlo. Il secondo aspetto riguarda la generazione di allarmi a seconda di criteri volti a minimizzare il rischio di generare falsi allarmi.

1.4.1 Problemi di calibrazione

Un aspetto importante sul funzionamento degli apparecchi CGM riguarda la calibrazione del segnale glicemico, ovvero la conversione da un segnale elettrico a un segnale glicemico. Al fine di ridurre l'invasività, il sensore CGM è spesso posto nel sottocute, ovvero nella zona interstiziale tra le cellule e i vasi sanguigni. Per questo motivo, è necessario stimare il valore del glucosio plasmatico (BG) a partire da misurazioni del glucosio interstiziale (IG).

Nella generazione del segnale glicemico devono quindi essere presi in considerazione due importanti aspetti: la conversione delle variazioni chimico-fisiche rilevate dal sensore e proporzionali al livello di glicemia interstiziale in un segnale elettrico e le dinamiche esistenti tra glicemia interstiziale stessa e glicemia plasmatica, parametro che, in ultima analisi, si è interessati a misurare. Per effettuare la calibrazione sono necessarie delle misurazioni SMBG, in genere prelevate quando il segnale acquisito risulta relativamente stabile. Poiché nel corso del suo utilizzo il sensore tende a degradarsi, è necessario ripetere la calibrazione più volte, fino a che non si rende necessaria la sua definitiva sostituzione dopo un tempo che può variare da 2 a 7 giorni, a seconda della tipologia.

Una delle tecniche di calibrazione più usate è quella proposta in [7], dove la relazione di calibrazione è ottenuta mediante una regressione lineare tra una coppia di

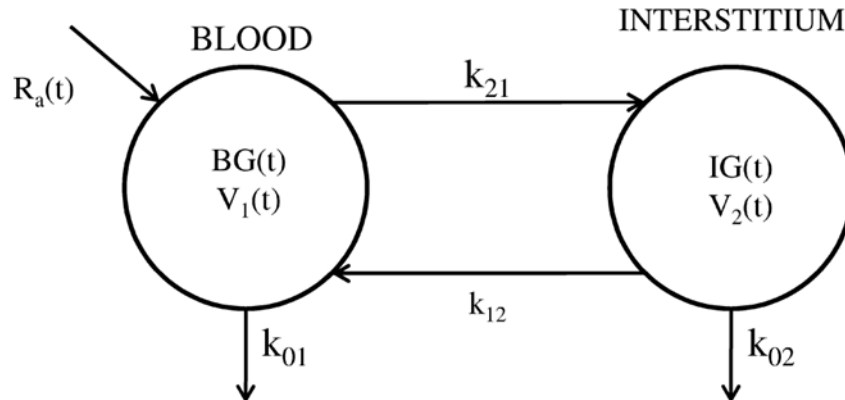


Figura 1.5: Modello bicompartimentale che descrive la cinetica esistente tra glucosio interstiziale (IG) e glucosio plasmatico (BG).

misurazioni BG e CGM, relative agli stessi istanti di campionamento. Il metodo funziona solo in modalità retrospettiva, ovvero effettuando la calibrazione a partire da tutte le misurazioni BG a disposizione, anche quelle relative a istanti molto precedenti al momento della calibrazione. E' evidente che misurazioni plasmatiche relative a istanti così lontani hanno una rilevanza relativa ai fini della calibrazione del segnale. Inoltre, questo tipo di calibrazione non tiene in considerazione il progressivo degrado a cui va inevitabilmente incontro il sensore CGM e nemmeno le distorsioni introdotte dalle dinamiche esistenti tra glicemia interstiziale e plasmatica, aspetti importanti per una calibrazione accurata [6]. La relazione BG-IG può essere esemplificata tramite il modello bicompartimentale riportato in Figura 1.5.

La dinamica del glucosio interstiziale può pertanto essere descritta tramite l'equazione differenziale del primo ordine:

$$\dot{IG}(t) = -\frac{1}{\tau}IG(t) + \frac{g}{\tau}BG(t) \quad (1)$$

dove g rappresenta il "guadagno statico" del sistema, mentre τ è la costante di tempo, che varia per ogni individuo. Il sistema agisce quindi come un filtro passa-basso, introducendo una distorsione in fase e in ampiezza tra glucosio plasmatico e interstiziale. Ultimamente è stato sviluppato un nuovo metodo di calibrazione basato

su Filtro di Kalman Esteso (EKF) [6] che, prendendo in considerazione le misurazioni SMBG, la dinamica BG-IG descritta dall'equazione (1) e un modello che descrive come varia la precisione del sensore in funzione del tempo, migliora notevolmente la qualità del segnale CGM.

1.5 Scopo della tesi

Lo scopo di questa tesi è verificare e quantificare il miglioramento delle prestazioni dei sistemi per la generazione di allarmi ipo/iperglicemici nei dispositivi CGM attraverso l'applicazione in tempo reale di un metodo di filtraggio bayesiano del segnale glicemico di recente sviluppo [8]. In particolare, si sfrutta il fatto che il metodo è in grado di aumentare la qualità del segnale, incrementando il SNR, e di fornire contestualmente una stima della precisione dei campioni glicemici filtrati, parametro utile per valutare se generare o meno un allarme

Nel prossimo Capitolo si descriveranno più approfonditamente i sistemi di generazione di allarmi basati sui dispositivi CGM attualmente in commercio con particolare riferimento alle loro prestazioni, limitazioni e al filtraggio del segnale glicemico.

Capitolo 2

Generazione di allarmi ipo/iperglicemici basati su sensori CGM

2.1 Sistemi di generazione di allarmi: principi

Molti dispositivi CGM in commercio, come per esempio il *DexCom Seven Plus CGM*[®], il *FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor*[®] e il *Glucoday System*[®] [3,13,14], integrano una funzione di allarme quando vengono oltrepassate delle soglie di attenzione [26,27,28]. I settaggi per la generazione di allarmi sono personalizzabili a seconda del caso specifico [4]. Ogni allarme può essere settato per segnalare sia eventi ipoglicemici che iperglicemici, oppure solo per gli eventi ipoglicemici; può essere attivato solo in determinati momenti della giornata e può avere diverse soglie di allarme a seconda dell'ora, in modo da venire incontro alle necessità del paziente nell'arco di tutte le 24 ore [4]. Inoltre, ogni allarme ha un'opzione di ripetizione che determina la frequenza con la quale l'allarme suonerà per lo stesso evento [4,26,27,28]. Esistono anche dispositivi che generano allarmi "silenziosi", per esempio a vibrazione, come per i telefoni cellulari [4].

2.2 Stato dell'arte

La possibilità di generare allarmi in tempo reale è sicuramente una delle caratteristiche più interessanti dei dispositivi CGM. Tuttavia, le modalità di segnalazione di eventi dannosi per la salute del paziente e la valutazione dell'affidabilità degli allarmi sono aspetti che richiedono particolare attenzione. In alcuni studi si è cercato di elaborare delle linee guida per la generazione e la valutazione degli allarmi con dispositivi CGM [1,2,3].

Innanzitutto, si pone una distinzione tra “soglia di attenzione”, ovvero il valore glicemico oltre il quale si passa in una condizione non fisiologica (di norma al di fuori dell'intervallo 70-180 mg/dl), e “soglia di allarme”, ossia il livello glicemico oltre il quale il dispositivo genera un allarme. In questi studi si ritiene infatti che variando la soglia di allarme si possa ottenere il giusto compromesso tra allarmi veri e falsi. In questo modo si introducono delle “aree grigie”, ovvero delle situazioni in cui viene segnalato un allarme non propriamente vero, ma che in pratica risulta utile per scongiurare eventi glicemici. Per esempio, nell'ipotesi di evento ipoglicemico, si consideri il caso in cui la glicemia vera sia al di sopra della soglia di attenzione, ad esempio a 85 mg/dl, la soglia di allarme sia fissata a 80 mg/dl e il dispositivo CGM misuri 75 mg/dl, così come illustrato in Figura 2.1. L'apparecchio genererebbe un falso allarme dato che nella realtà il paziente non si trova in ipoglicemia. Tuttavia, specialmente se negli istanti antecedenti l'allarme generato il segnale aveva un trend discendente, può verificarsi che a distanza di pochi minuti la glicemia del paziente scenda velocemente al di sotto dei 70 mg/dl e quindi che si cada nella zona di allarme

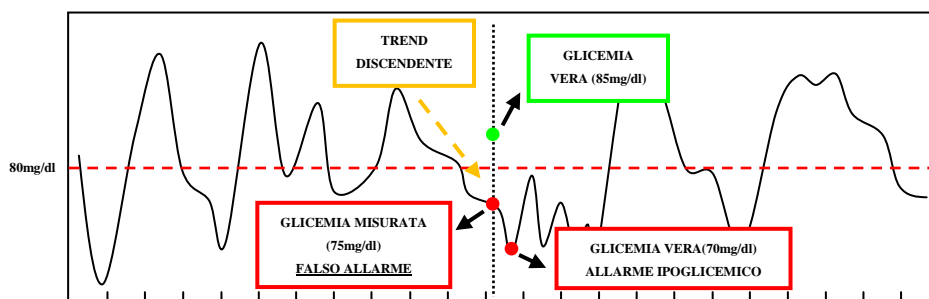


Figura 2.1: Esempio di falso allarme ipoglicemico con implicazione clinica.

ipoglicemico. Si osservi che in questo caso particolare, se il paziente fosse intervenuto per regolare la sua glicemia al momento dell'allarme, la segnalazione dell'evento ipoglicemico avrebbe avuto un'implicazione clinica, dato che avrebbe permesso di scongiurare una situazione pericolosa con anticipo.

Questo genere di esempi, seppur concettuali rendono l'idea di come l'interpretazione del livello glicemico possa risultare molto più complessa di quanto non ci si possa aspettare.

2.2.1 Definizione di un evento di allarme

In [1,2,3] la valutazione degli allarmi viene effettuata mediante un confronto tra segnale CGM e misurazioni di glicemia plasmatica prelevate ogni 15 minuti, usate come riferimento. I tre studi definiscono un evento glicemico con sfumature leggermente diverse, ma sono piuttosto concordi nel considerare la presenza di un evento quando si verificano ripetute misurazioni di glicemia plasmatica oltre le soglie di attenzione. In particolare, [1] e [2] considerano la fine di un evento quando, dopo molteplici misurazioni oltre la soglia, si verificano almeno due misurazioni entro i limiti glicemici, così come illustrato in Figura 2.2.

In [3] invece, due escursioni consecutive oltre la soglia vengono considerate come un unico evento se si verificano a distanza di 30 minuti al massimo l'una dall'altra (vedi Figura 2.3). Vengono inoltre introdotti degli intervalli di confidenza di ± 30 o ± 15 minuti all'inizio di un evento glicemico, entro i quali deve essere generato un allarme, altrimenti l'evento viene considerato come non segnalato. Allarmi generati al di fuori degli intervalli di confidenza vengono classificati come falsi

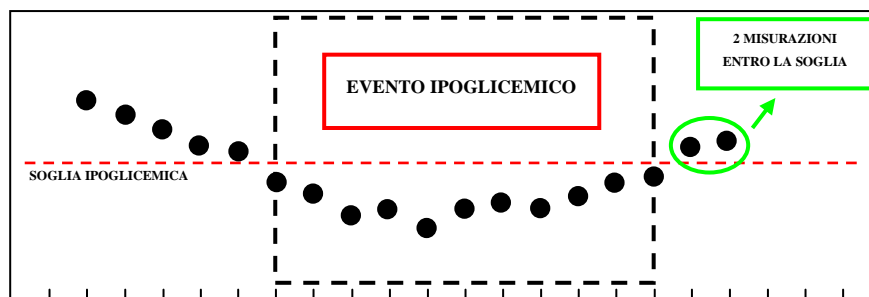


Figura 2.2: Definizione di un evento ipoglicemico.

allarmi.

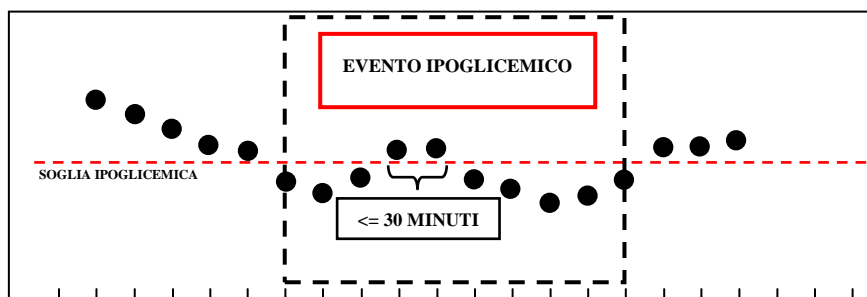


Figura 2.3: Definizione di un evento ipoglicemico.

2.2.2 Variazione dell'intervallo di confidenza

I risultati di [1] dimostrano che con un intervallo di confidenza di ± 15 minuti la percentuale di segnalazioni corrette passa da 54%, con una soglia di allarme fissata a 70 mg/dl, a 95%, con una soglia fissata a 100 mg/dl e da 64% a 97% con un intervallo di ± 30 minuti. Se è vero che considerare una soglia di allarme a 100 mg/dl consente di individuare quasi tutti gli eventi pericolosi, è altrettanto vero che l'utilizzo di una soglia più alta determina un considerevole incremento del numero di allarmi generati (da 176 a 449), ma soprattutto, del numero di falsi allarmi, con conseguente disagio per il paziente. Considerazioni analoghe vengono fatte anche per eventi iperglicemici: stavolta la percentuale di segnalazioni corrette aumenta al diminuire della soglia di allarme iperglicemico da 180 a 165 mg/dl. In questo caso però, il numero di allarmi non cambia sensibilmente al variare delle soglie.

2.2.3 Margine d'errore

In aggiunta all'intervallo di confidenza, in [2] è stato introdotto anche un margine di errore nella lettura della glicemia da parte del sensore CGM, che è stato quantificato in ± 15 mg/dl. Per esempio, nel caso di evento ipoglicemico, se la soglia di allarme viene fissata a 70 mg/dl, un allarme ipoglicemico generato dal dispositivo CGM verrà considerato accurato solo se il valore di glucosio plasmatico sarà compreso tra 55 e 85 mg/dl. Al contrario, un allarme generato quando la glicemia plasmatica è superiore a 85 mg/dl oppure inferiore a 55 mg/dl sarà considerato come

un falso allarme. I risultati dimostrano che con un intervallo di confidenza di ± 15 minuti la percentuale di eventi ipoglicemici segnalati è del 54%, mentre con un intervallo di ± 30 minuti la percentuale sale a 64%. La percentuale di falsi allarmi è circa il 35% del totale degli allarmi.

2.2.4 Considerazioni riassuntive

Nonostante l'introduzione del margine di tolleranza sulle misurazioni CGM le percentuali di allarmi veri rimangono ancora piuttosto scarse e i falsi allarmi sono ben un terzo del totale. Da questi studi si deduce comunque che gli elementi più usati in letteratura per la valutazione degli allarmi sono l'introduzione di un intervallo di confidenza di qualche minuto e di un margine di errore nella lettura del valore glicemico. Il limite maggiore di questa modalità di valutazione è che il margine d'errore usato è fissato a priori e rimane costante per tutta l'analisi. Anche in questa tesi sarà utilizzato una sorta di margine di errore, ma in questo caso esso deriverà dall'affidabilità della singola misura acquisita e quindi sarà variabile nel corso di tutta la valutazione.

2.3 Limiti attuali e margini di miglioramento

Alcuni studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dei dispositivi CGM nell'abbassare la concentrazione di emoglobina glicata, minimizzare il rischio di ipoglicemie e ridurre la variabilità glicemica [4]. Nonostante i comprovati vantaggi portati dal loro utilizzo nella gestione della terapia per il diabete, i sistemi CGM non sono però sempre graditi dai pazienti, tanto che molti di loro smettono di usarli o non li usano con la necessaria costanza. I motivi di questo abbandono sono principalmente due: il disagio di dover trasportare il dispositivo durante tutte le 24 ore, e l'insoddisfazione sull'uso dello strumento risultante dai numerosi falsi allarmi, spesso frutto di una errata interpretazione delle misure glicemiche, di un non adeguato insegnamento dei settaggi dello strumento e del metodo di calibrazione [4].

Proprio la personalizzazione dei settaggi è un aspetto fondamentale per la buona riuscita della terapia e l'utilizzo duraturo del dispositivo. Le soglie di allarme dovrebbero infatti essere fissate caso per caso in base al numero di allarmi che verosimilmente il sistema genererà, ma anche in base alla collaborazione con cui il paziente stesso affronta ogni allarme. Inoltre, non è raro che i pazienti sopravvalutino le caratteristiche dei sistemi CGM e non comprendano pienamente l'importanza delle continue misurazioni pungi-dito per la calibrazione e la conferma di eventuali episodi glicemici, pensando di utilizzare uno strumento pienamente automatizzato e quasi infallibile [4]. Tuttavia, proprio a causa della non perfetta accuratezza del sensore, le segnalazioni devono sempre essere confermate tramite una misurazione SMBG prima di poter intervenire. Allo stato attuale, l'adozione dei dispositivi CGM è quindi complementare alla terapia convenzionale tramite SMBG e risente sensibilmente dei limiti del sensore.

2.4 Il segnale glicemico

Come già accennato nel paragrafo 1.4, il SNR di un segnale glicemico acquisito tramite un dispositivo CGM varia sia a seconda del sensore, sia all'interno del segnale stesso [9]. Pertanto, il filtraggio del segnale glicemico per la riduzione del rumore è un aspetto fondamentale ai fini del miglioramento della generazione di allarmi. Di norma, i produttori di dispositivi CGM non divulgano i dettagli di come il segnale glicemico viene elaborato e filtrato. Tuttavia, si può presumere da alcuni brevetti che il filtraggio di segnali CGM in applicazioni commerciali sia basato su filtri a media mobile (MA) [8]. Il punto debole di questo metodo di filtraggio è che tutte le serie temporali sono trattate allo stesso modo, a prescindere dalle possibili variazioni di SNR, causate dalla variabilità dei sensori e dei soggetti in esame. Di conseguenza, un filtro con parametri fissi, come quello a media mobile, non è pienamente indicato per la riduzione del rumore dei dati CGM [8,9].

In questa tesi verrà adottato un nuovo metodo di filtraggio in tempo reale delle serie CGM basato su stima bayesiana, che consentirà di ottenere una stima

dell'affidabilità di ogni singola misurazione di glicemia acquisita con il sensore CGM. Per i dettagli del filtro si rimanda all'Appendice A.

Nel prossimo Capitolo verranno illustrati degli esempi delle serie glicemiche a cui verranno successivamente applicate le metodiche per la generazione di allarmi, ai fini di mostrare l'effettiva variabilità del segnale glicemico e l'importanza dell'applicazione di un filtro per la riduzione del rumore.

Capitolo 3

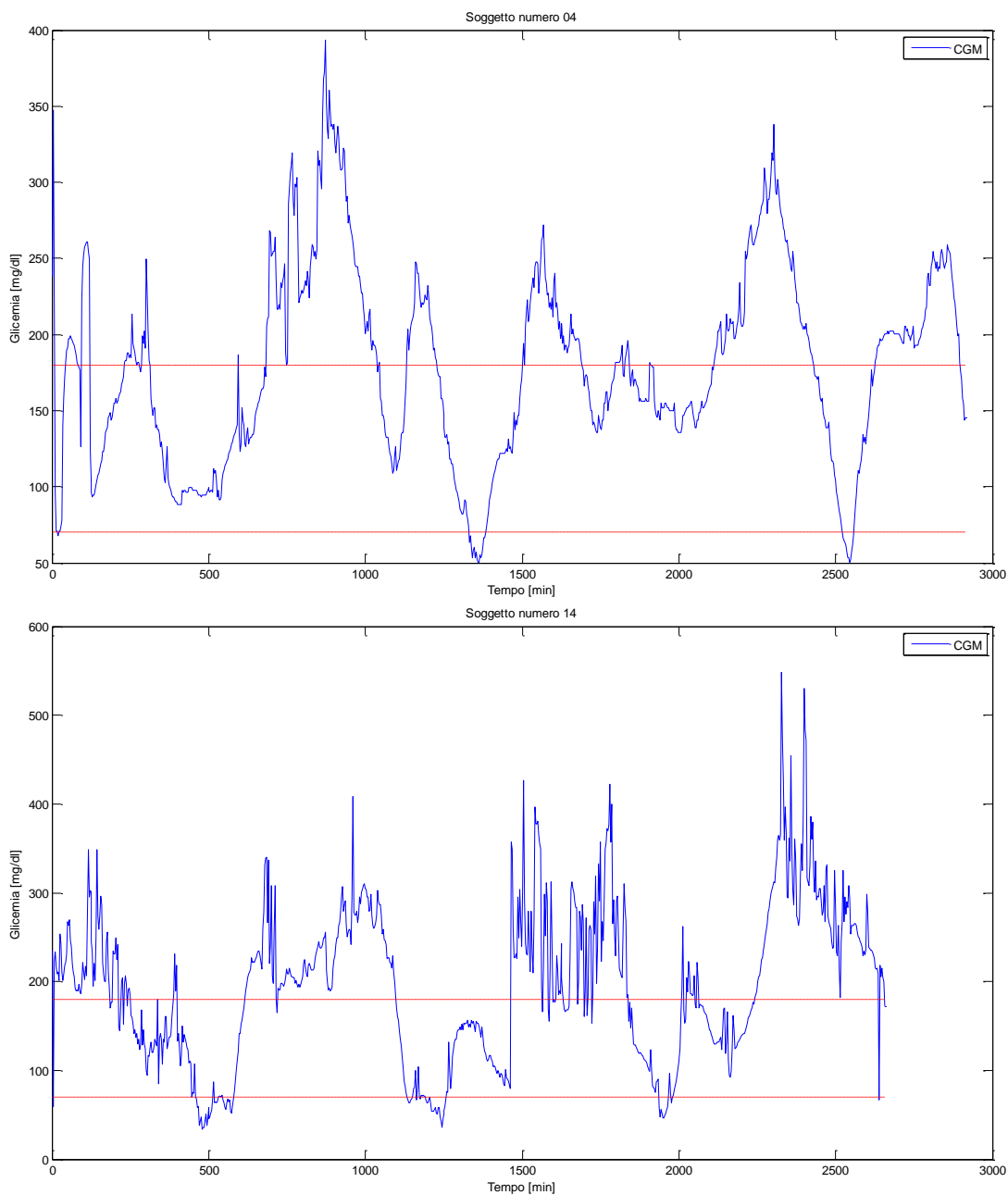
Database

3.1 Introduzione

Al fine di testarne la validità, il metodo di filtraggio, di generazione di allarmi e i criteri di valutazione degli allarmi che saranno illustrati nel prossimo Capitolo sono stati applicati a tre dataset, ottenuti da altrettanti modelli CGM commercializzati da produttori diversi. Si ritiene che effettuare la validazione su segnali della stessa natura, ovvero su segnali glicemici, ma con caratteristiche piuttosto differenti in pratica, possa dimostrare l'effettiva efficacia e la flessibilità delle metodologie usate. I dataset provengono da studi clinici effettuati con i dispositivi *Glucoday System*[®] di *Menarini Diagnostics* [13], *FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor*[®] di *Abbott Laboratories* [14] e *DexCom Seven Plus CGM*[®] di *DexCom* [3]. Nei prossimi paragrafi verranno riportati alcuni esempi rappresentativi provenienti da ciascun dataset, al fine di evidenziare alcune peculiarità, come per esempio i diversi rapporti segnale-rumore che si riscontrano fra serie appartenenti a dataset diversi, fra serie acquisite con dispositivi dello stesso tipo, ma anche all'interno di uno stesso soggetto.

3.2 Menarini Glucoday System®

Il dataset Menarini è costituito da 29 serie glicemiche della durata media di 44 ore, con un passo di campionamento delle misurazioni di 3 minuti.



3.1: Esempio di serie glicemiche ottenute con il Menarini Glucoday System®.

In Figura 3.1 si riportano due esempi rappresentativi delle serie. Nel grafico in alto è interessante notare l'andamento pseudo-periodico della glicemia nell'arco di circa 48 ore, mentre nel grafico in basso si può osservare la variabilità del rapporto segnale rumore all'interno della stessa acquisizione. In particolare, si osservi per esempio come il segnale passi da una condizione di buona regolarità nell'intervallo 1200-1500 minuti, a uno stato di irregolarità nell'intervallo 1500-2000 minuti.

3.3 Abbott Freestyle Navigator CGM[®]

Il database Abbott è formato da 61 serie glicemiche della durata media di 29 ore di acquisizione, con un passo di campionamento di 1 minuto. La Figura 3.2 mostra un esempio di acquisizione ottenuto con il Freestyle Navigator CGM[®]. Si osservi che, rispetto alle serie ottenute in precedenza, in questo caso il segnale è molto più regolare e le oscillazioni rumorose sono molto meno marcate.

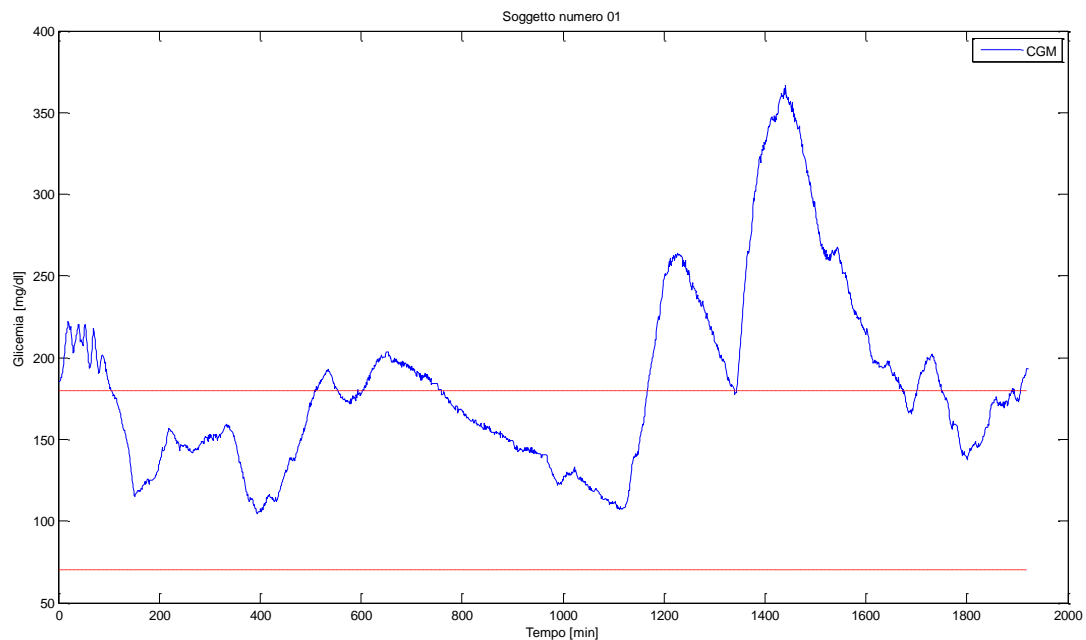


Figura 3.2: Esempio di serie glicemica ottenuta con Abbott Freestyle Navigator CGM[®].

E' quindi presumibile che l'applicazione di metodiche per la riduzione del rumore non possano comportare grandi miglioramenti su segnali già di per sé piuttosto regolari come questo.

3.4 DexCom Seven Plus CGM[®]

Il database Dexcom era composto inizialmente da 64 serie glicemiche, campionate a 5 minuti e con una durata media di circa una settimana. Data la mole di dati e alcuni “buchi” nell'acquisizione delle serie tali da renderle inutilizzabili per il filtraggio, si è reso necessario eseguire una selezione e, in alcuni casi, una divisione del segnale in modo da ottenere due serie distinte. Alla fine della procedura, il database si è ridotto a 63 serie della durata media di 5 giorni. La Figura 3.3 riporta un esempio di serie CGM in cui risulta evidente la grande variabilità del segnale.

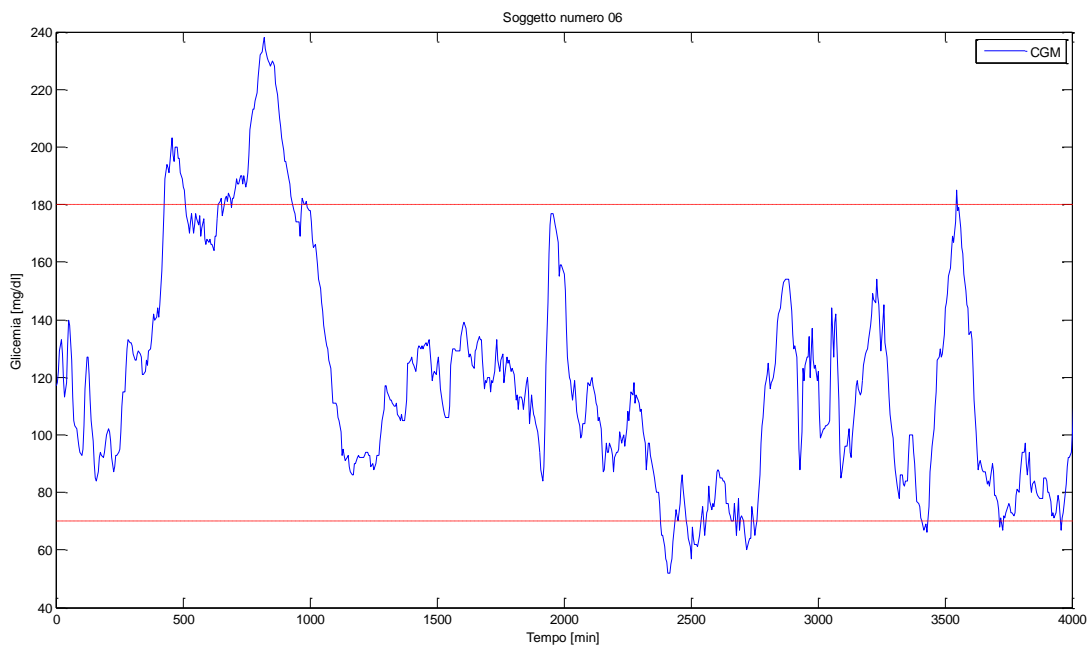


Figura 3.3: Esempio di serie glicemica ottenuta con il DexCom Seven Plus CGM[®].

3.5 Serie di riferimento

Per poter effettuare una valutazione esatta degli allarmi generati con le serie filtrate e le serie CGM sarebbe necessario disporre dei profili veri di glicemia. Questo non è però possibile senza disporre di ripetute misurazioni plasmatiche dei pazienti. Le serie usate per il confronto sono pertanto state derivate dalle serie CGM stesse tramite un filtro passa-basso di Butterworth. La scelta dell'utilizzo di una metodologia di filtraggio *off-line* differente da quella utilizzata per il filtraggio in tempo reale è dettata dalla necessità di evitare possibili fenomeni di polarizzazione delle serie filtrate, che influenzerebbero il confronto.

La scelta dei parametri del filtro di Butterworth è stata ottenuta in seguito a numerosi tentativi, sulla base del miglior compromesso tra aderenza ai dati e regolarità del segnale di riferimento. Si è osservato che i risultati migliori si ottengono con un filtro di ordine 5 e frequenza di taglio 0.1rad/s.

In Figura 3.4 viene riportato un esempio di serie di riferimento.

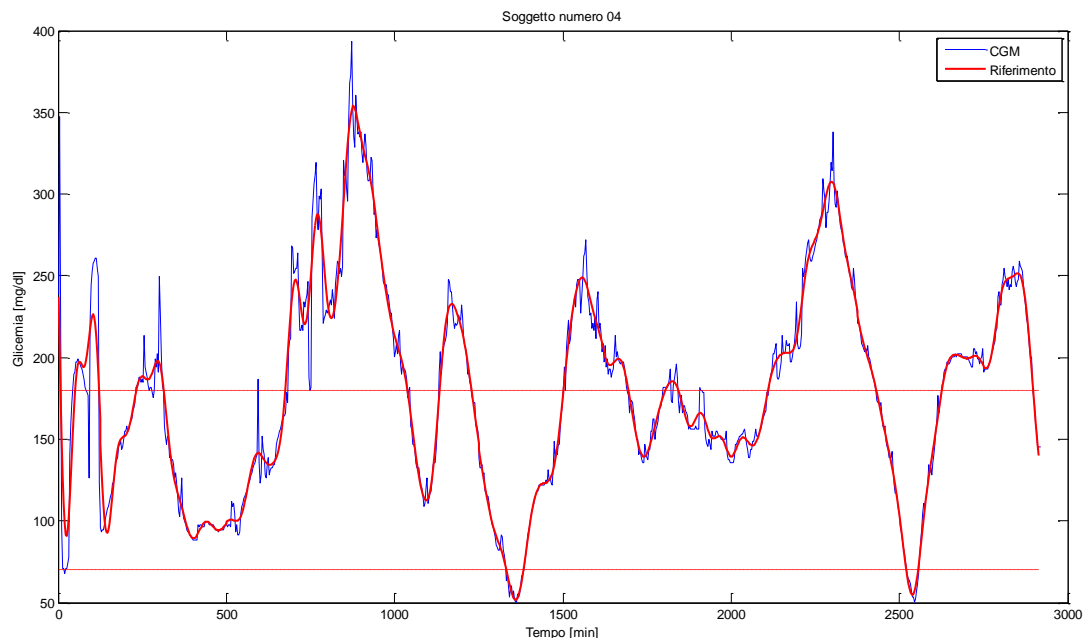


Figura 3.4: Esempio serie di riferimento ottenuta mediante filtro passa-basso di Butterworth di ordine 5 e frequenza di taglio 0.1rad/s.

Capitolo 4

Metodologia di valutazione per sistemi di generazione di allarmi

4.1 Introduzione

In questo Capitolo verranno descritte metodologie utilizzabili per la valutazione di eventi ipo/iperglicemici. Dal punto di vista applicativo, è stato necessario introdurre alcune importanti ipotesi preliminari. Prima di tutto, è stato assunto che le serie ottenute come riferimento siano effettivamente i profili veri di glicemia dei vari soggetti, tralasciando tutte le problematiche riguardanti la calibrazione del sensore e i ritardi legati alla misura della glicemia interstiziale. Inoltre, è stato ipotizzato che la stima puntuale ottenuta con il filtro possa essere descritta tramite una variabile aleatoria gaussiana, con valor medio e deviazione standard forniti dal filtro stesso (vedi Appendice A) e che le serie CGM siano affette dalla sola componente del rumore di misura.

4.2 Evoluzione dello smoothing bayesiano

Nonostante gli accorgimenti adottati per ridurre la complessità computazionale della stima bayesiana tramite il cambio di coordinate (Appendice A), il filtraggio in tempo reale delle serie CGM originali con questo metodo rimane non realizzabile. Infatti, il tempo di calcolo della stima aumenta con l'aumentare della dimensione della serie, e quindi con la durata dell'acquisizione, fino a superare il tempo che intercorre tra l'acquisizione di un campione e il successivo.

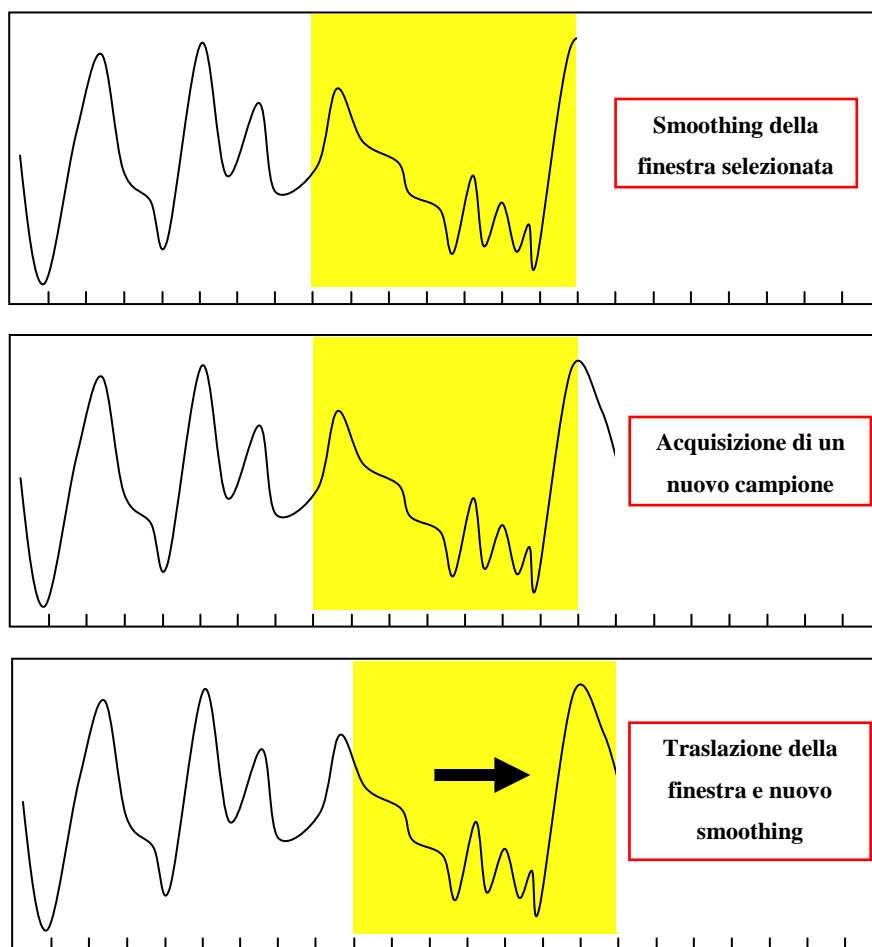


Figura 4.1: Applicazione on-line della sliding window a una serie CGM.

Per superare il problema si è pertanto deciso di eseguire lo smoothing su finestre di acquisizione relativamente brevi, che implicano tempi di calcolo piuttosto rapidi e un'accuratezza della stima abbastanza buona. L'algoritmo per l'applicazione del filtro on-line applica quindi lo smoothing bayesiano su una finestra mobile ("sliding window") che trasla di un campione in avanti ad ogni nuovo campione acquisito dal sensore, così come mostrato in Figura 4.1. Nonostante il filtro venga applicato su tutta la finestra selezionata, l'algoritmo restituisce in uscita solo la stima e la deviazione standard dell'ultimo campione della finestra mobile, cioè del nuovo campione acquisito dal sensore. In pratica, il filtro si serve dei campioni della finestra per ottenere una stima attendibile del solo ultimo campione.

Si può facilmente intuire che maggiore sarà la lunghezza della finestra, maggiore sarà l'informazione a disposizione e più accurata sarà la stima ottenuta. Bisogna comunque tenere in considerazione i problemi riguardanti la complessità computazionale legati alla lunghezza eccessiva della finestra, che annullerebbero i vantaggi del nuovo metodo. Si è visto che la durata della finestra di smoothing che garantisce un buon compromesso tra accuratezza della stima e tempi di calcolo varia da 2 a 6 ore, a seconda del passo di campionamento (da 120 a 72 campioni). All'inizio dell'acquisizione è necessario collezionare i campioni della finestra iniziale (intervallo di "burn-in") prima di iniziare il filtraggio, come illustrato in Figura 4.2.

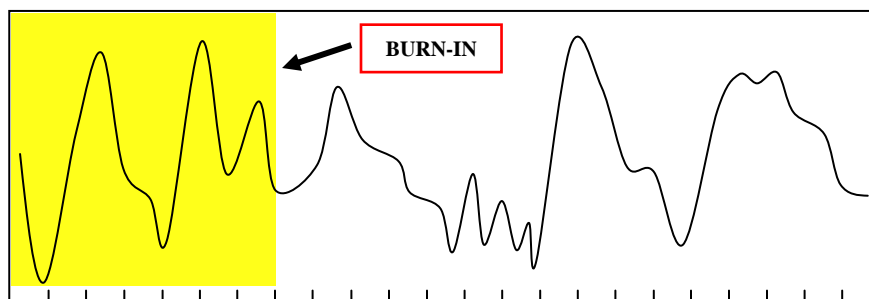


Figura 4.2: Intervallo di burn-in all'inizio dell'acquisizione.

4.3 Curve ROC (*Receiver Operating Characteristic*)

Le curve ROC vengono usate nella teoria della decisione per valutare le prestazioni di un classificatore binario. In questa trattazione costituiscono uno strumento per il confronto oggettivo degli allarmi generati con serie CGM e serie filtrate. Una curva ROC consiste in un grafico cartesiano in cui gli assi rappresentano i valori percentuali di sensibilità e specificità. Tali valori sono legati alla capacità di decisione del classificatore: in particolare, più sono elevati, minore è l'errore del classificatore.

In un classificatore binario si definiscono due stati (classi) in base ai quali vengono suddivisi i dati delle serie. In particolare, sono stati determinati uno stato di “allarme” e di “non allarme”, per indicare rispettivamente quando il valore glicemico oltrepassa una soglia di allerta e quando invece rientra in una condizione fisiologica di normalità. Pertanto, considerando sia gli allarmi ipoglicemici che gli allarmi iperglicemici, in totale si contano quattro stati: “allarme ipoglicemico”, “allarme iperglicemico”, “non allarme ipoglicemico” e “non allarme iperglicemico”. Si osservi che gli ultimi due stati sono coincidenti in quanto esprimono la condizione di normalità. Anche se potrebbe risultare più immediato fondere i due stati coincidenti e adottare un classificatore a 3 classi, per semplicità si preferisce usare un classificatore binario ed eseguire le analisi sugli eventi ipoglicemici ed iperglicemici in maniera indipendente.

In pratica, per ogni analisi, una volta definiti i due stati di allarme e non allarme, si possono calcolare i valori di specificità e sensibilità in base alle seguenti equazioni:

$$\text{Sensibilità} = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$\text{Specificità} = \frac{TN}{TN + FP}$$

dove TP = *True Positive*, TN = *True Negative*, FP = *False Positive* e FN = *False Negative* indicano il numero di eventi che vengono classificati in modo corretto o errato negli stati d'allarme o di non allarme.

Dalle definizioni si deduce che la sensibilità indica il rapporto tra il numero di eventi di allarme che il classificatore riconosce, sul numero totale di eventi di allarme veri; mentre la specificità indica il rapporto tra il numero di eventi di non allarme riconosciuti dal classificatore, sul numero totale di eventi di non allarme veri. In pratica, la prima è una misura di quanto accuratamente il classificatore riconosce situazioni d'allarme, mentre la seconda rappresenta l'accuratezza nel riconoscere la condizione di normalità.

4.3.1 Metodo di valutazione

Per la valutazione degli allarmi generati e il confronto tra le serie filtrate al variare della soglia di probabilità α e le serie CGM "grezze", ovvero non filtrate, nel calcolo delle curve ROC si è scelto di eseguire un'analisi "di popolazione" ed un'analisi "globale". Nel caso dell'analisi di popolazione, una volta fissato un dato valore per il parametro α , per ogni soggetto vengono valutati gli allarmi generati tramite il calcolo di sensibilità e specificità. Dopodiché, i valori ottenuti vengono pesati sul numero di eventi di ogni singolo soggetto. L'operazione viene ripetuta sia per gli eventi ipoglicemici, che per quelli iperglicemici.

Nel caso dell'analisi globale invece, fissato un dato valore per α , l'intero database viene considerato come un unico "grande soggetto", con un numero totale di eventi ipo/iperglicemici pari alla somma di tutti gli eventi dei singoli soggetti. I valori di sensibilità e specificità vengono così calcolati sulla "globalità" dei soggetti e non sulla loro media.

4.3.2 Criteri per la generazione degli allarmi

Per la classificazione dei valori glicemici nei due stati sono state stabilite due soglie di allarme, una per gli eventi iperglicemici fissata a 180mg/dl e una per quelli ipoglicemici a 70mg/dl. In linea di principio, quando la misurazione glicemica oltrepassa una delle due soglie il classificatore riconosce un evento ipo/iperglicemico e viene generato un allarme. Questo accade in particolare quando si prendono in considerazione le serie CGM originali e le serie glicemiche di riferimento, dove ogni

campione corrisponde effettivamente a un valore di glicemia. In Figura 4.3 si riporta un esempio di andamento glicemico di una serie di riferimento, dove si evidenziano

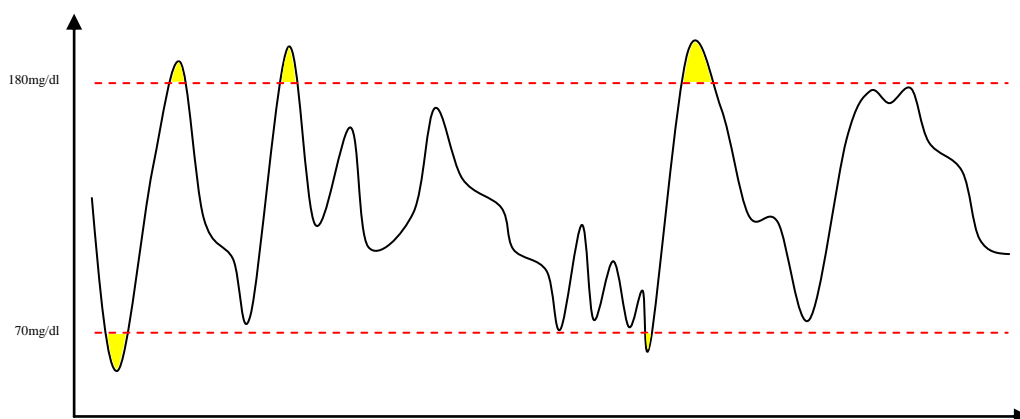


Figura 4.3: Esempio di serie glicemica. In evidenza gli eventi ipo/iperglicemici.

gli eventi di ipoglicemia e iperglicemia.

Nel caso delle serie filtrate invece, i campioni non corrispondono propriamente ai valori esatti di glicemia, ma costituiscono le medie delle variabili aleatorie gaussiane in uscita dal filtro (Appendice A). Avendo a disposizione anche le deviazioni standard di tali variabili aleatorie, e quindi la loro descrizione statistica completa, è possibile fissare una certa “soglia di probabilità” α , in base alla quale solo i campioni con probabilità di oltrepassare una soglia d’allarme glicemico maggiore di α danno luogo alla generazione di un allarme.

Per esempio, fissata una soglia di probabilità α di 0.3, se durante l’acquisizione on-line il valor medio della variabile aleatoria in uscita dal filtro nell’istante corrente è 80mg/dl e la sua deviazione standard è 10mg/dl, la probabilità che nell’istante considerato la glicemia assuma valore 70mg/dl è 0.16 e pertanto non verrà generato un allarme. Al contrario, se il valor medio è 75mg/dl e la deviazione standard rimane 10mg/dl, la probabilità che la glicemia assuma valore 70mg/dl sale a 0.31 e quindi verrà generato un allarme.

Nel caso delle serie filtrate, il calcolo di sensitività e specificità viene effettuato per diversi valori di α generando una serie di punti costituenti una curva

ROC. Nel caso delle serie CGM invece, i valori di sensitività e specificità che si ottengono sono indipendenti dal parametro α , pertanto la curva degenererà in un solo punto.

La scelta della soglia di probabilità α influisce significativamente sulla generazione degli allarmi e costituisce quindi un aspetto molto delicato che merita particolare attenzione. Infatti, come verrà illustrato dettagliatamente nei prossimi paragrafi, si può intuire come una scelta sbagliata del parametro possa comportare da un lato un aumento del numero di falsi allarmi, dall'altro una diminuzione del numero di allarmi veri. In Figura 4.4 si riporta un esempio grafico della probabilità di incorrere in un evento ipoglicemico al generico istante t .

Il grafico illustra i valori medi delle variabili aleatorie in uscita dal filtro nel tempo passato e la densità di probabilità della variabile aleatoria all'istante corrente, dove si evidenzia la probabilità che la glicemia oltrepassi la soglia ipoglicemica. Si noti che, ferme restando le ipotesi fin qui fatte, si è ottenuto un metodo in grado non solo di classificare le misurazioni nello stato di allarme o di normalità, ma anche di fornire la probabilità che la classificazione eseguita sia corretta.

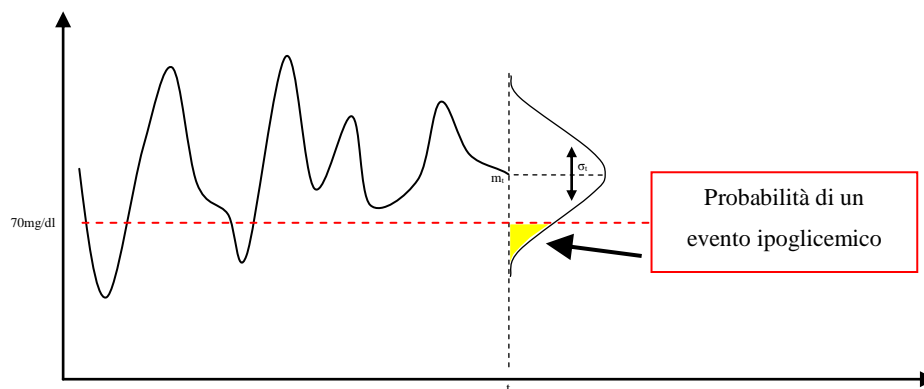


Figura 4.4: Probabilità che il valore glicemico filtrato sia inferiore alla soglia di ipoglicemia.

4.4 Confronto tra serie filtrate e CGM

Lo scopo ultimo dell'introduzione del filtro bayesiano nell'acquisizione on-line della glicemia è la riduzione del numero di falsi allarmi generati.

Le Figure 4.5 e 4.6 mostrano degli esempi in cui la riduzione del rumore di misura ad opera del filtro consente di ottenere profili CGM filtrati più aderenti ai profili glicemici di riferimento rispetto alle serie CGM di partenza. Questo consente di evitare la generazione di allarmi dove non dovrebbero esserci e quindi si traduce numericamente in un aumento in media dei valori di sensibilità e specificità delle serie CGM filtrate rispetto a quelli delle serie CGM originali.

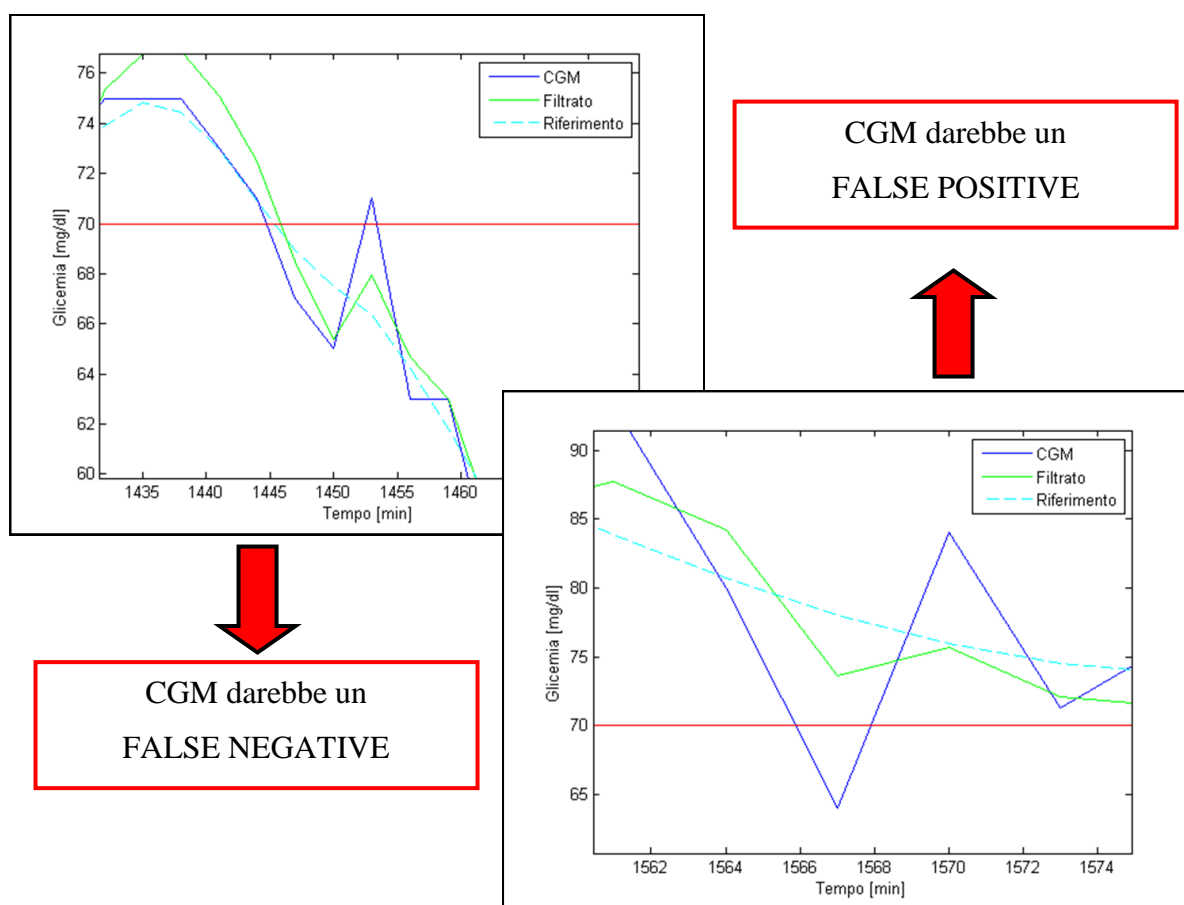


Figura 4.5: Esempi di classificazione errata a partire da serie CGM nel caso ipoglicemico. Le serie filtrate, essendo meno rumorose, consentono di ridurre il numero di falsi allarmi.

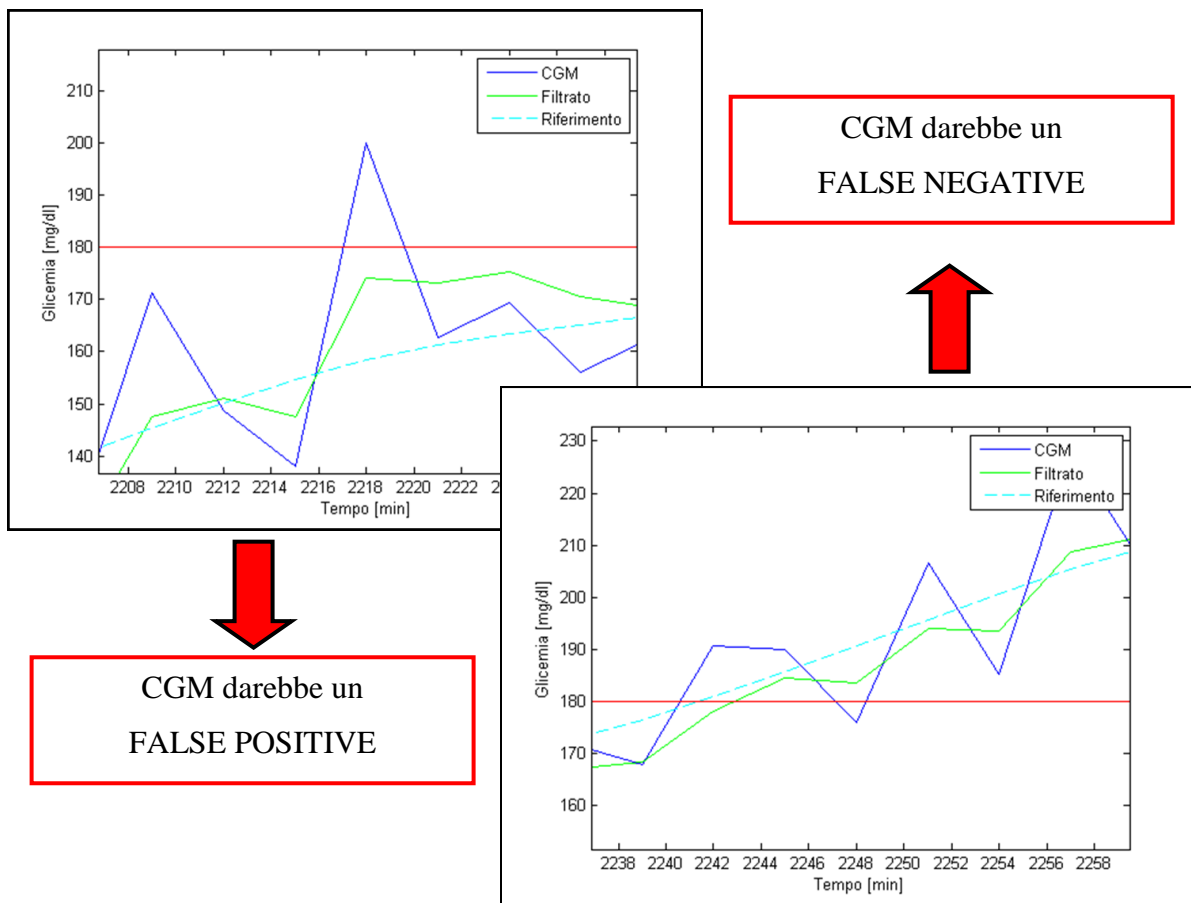


Figura 4.6: Esempi di classificazione errata a partire da serie CGM nel caso iperglicemico. Le serie filtrate, essendo meno rumorose, consentono di ridurre il numero di falsi allarmi.

4.4.1 Accorgimenti per la valutazione degli allarmi generati

Il calcolo dei valori di sensitività e specificità varia sensibilmente a seconda delle modalità di conteggio degli eventi corrispondenti agli stati di allarme e di non allarme. Dal punto di vista implementativo, si noti infatti che, nel caso più semplice, si potrebbe considerare ogni campione delle serie come un singolo evento. Tuttavia, dato il numero elevato di campioni componenti le serie, in questo modo si avrebbe che il numero di eventi veri sarebbe di molto superiore rispetto al numero di eventi falsi, determinando valori di sensitività e specificità inverosimilmente elevati.

Onde evitare risultati falsati ed eliminare eventuali ambiguità, si è quindi preferito definire con precisione cosa si intende per “evento”. Pertanto si è stabilito che è in atto un evento ipo/iperglicemico e ci si trova quindi in uno stato di allarme, dal momento in cui il valore di glicemia attraversa una delle soglie di allarme fino a quando rientra nel range di normalità. Analogamente, si è deciso che finché il valore di glicemia rimane nell’intervallo fisiologico è in atto un evento legato allo stato di non allarme. In questo modo, il numero di eventi sarà indipendente dalla durata degli eventi stessi e quindi dal numero di campioni di cui essi sono composti. Un esempio grafico degli eventi appena descritti è mostrato in Figura 4.7.

Nonostante le definizioni descritte siano ragionevoli dal punto di vista teorico, in fase di valutazione, nel confronto degli eventi tra serie filtrate o CGM e serie di riferimento, si è visto che risultano essere talvolta troppo restrittive e tendono a favorire le prestazioni delle serie CGM. Questo perché non viene tenuto in considerazione il ritardo rispetto alle serie di riferimento di cui spesso le serie filtrate sono affette.

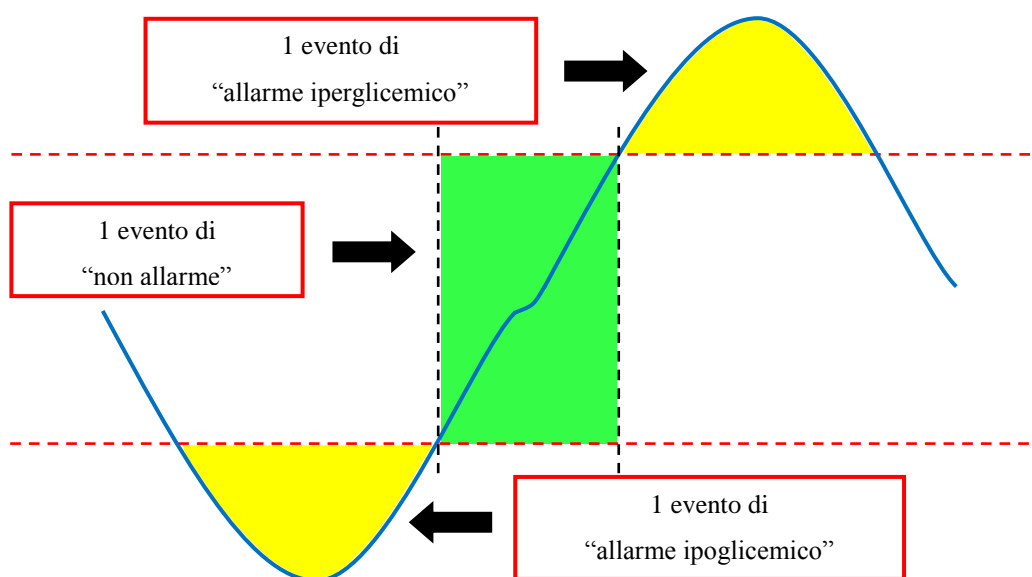


Figura 4.7: Esempio sul conteggio degli eventi. Le linee tratteggiate in rosso sono le soglie di allarme glicemico. In giallo sono evidenziati due eventi di allarme glicemico, mentre in verde si riporta un evento di “non allarme”.

Per esempio, si consideri il caso in cui la serie di riferimento stia per entrare nella zona di allarme ipoglicemico e quindi che in un generico istante t abbia inizio un evento di allarme ipoglicemico. Dato che le serie di riferimento sono derivate dalle serie CGM, è molto probabile che nello stesso istante t abbia inizio un evento di allarme ipoglicemico anche per la relativa serie CGM. Tuttavia, non è detto che accada lo stesso anche per la serie filtrata, perché, a causa del ritardo di tipo causale introdotto dal filtraggio, è possibile che lo stesso evento di allarme ipoglicemico si verifichi negli istanti successivi a t , per esempio a $t+2$. Risulta quindi evidente che nell'intervallo che va dall'istante t a $t+2$ la serie filtrata segnalerà un evento di non allarme e quindi un False Negative.

Per ovviare al problema e garantire gli stessi criteri di valutazione sia per le serie CGM filtrate che per le serie CGM originali, si è quindi deciso di introdurre un "intervallo di tolleranza" all'inizio e alla fine di ogni evento, in cui eventuali falsi allarmi non vengono conteggiati. In Figura 4.8 si riporta un tratto di serie di riferimento dove si verifica un evento ipoglicemico. Le bande gialle all'inizio e alla fine dell'evento costituiscono gli intervalli di tolleranza. Una volta fissata la dimensione di tali intervalli, nel computo totale degli eventi verranno considerati solo quelli di durata superiore a un intervallo di tolleranza.

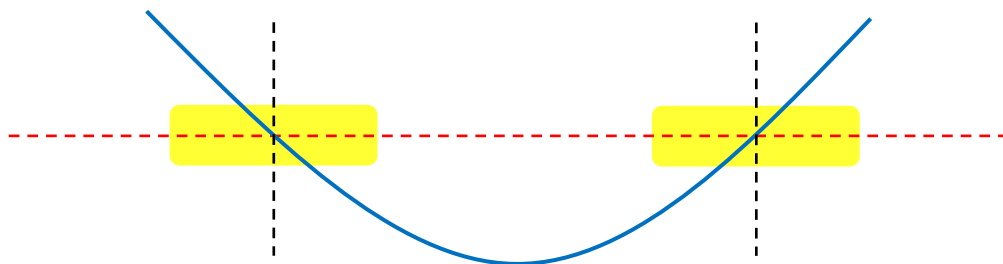


Figura 4.8: Esempio di un evento ipoglicemico con evidenziati gli intervalli di tolleranza. In blu la serie di riferimento e in rosso la soglia di allarme ipoglicemico.

La Figura 4.9 mostra i casi in cui non vengono considerati i falsi allarmi dovuti alla non perfetta sincronizzazione delle serie nel caso di evento ipoglicemico.

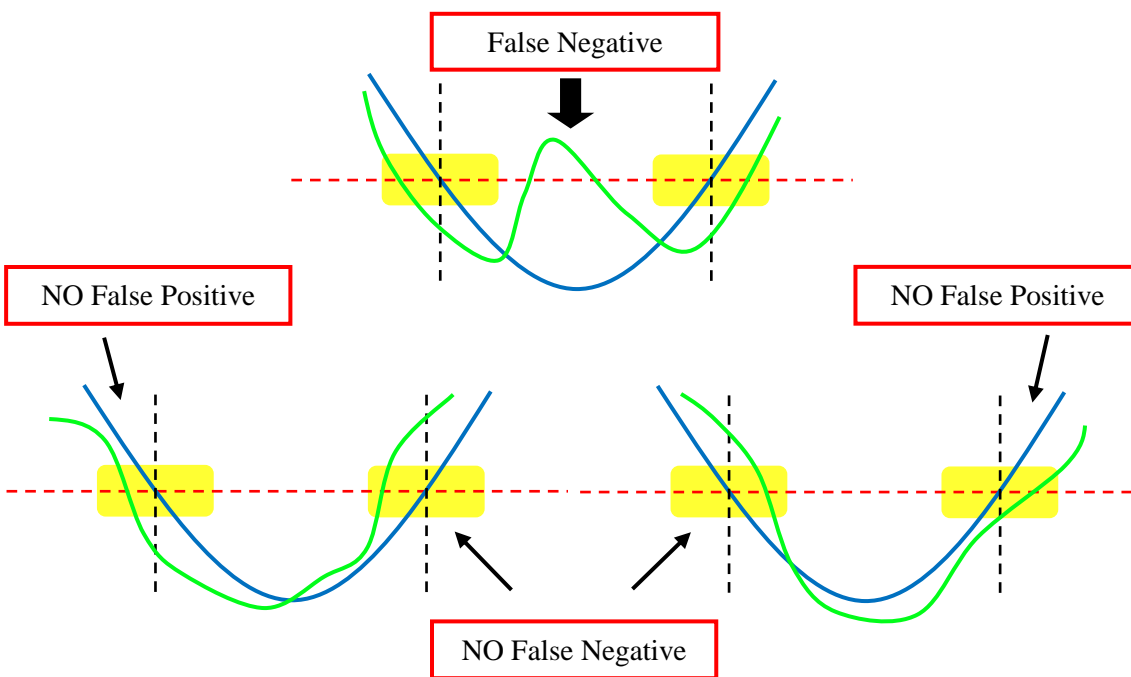


Figura 4.9: In blu serie di riferimento, in verde serie CGM o filtrata. In alto esempio di un falso negativo nel caso di evento di allarme ipoglicemico. In basso diversi esempi in cui non vengono conteggiati falsi allarmi all'interno degli intervalli di tolleranza.

4.5 Obiettivi dell'analisi e parametri critici

Lo scopo dell'analisi descritta nei prossimi paragrafi è quello di valutare quali sono i parametri del filtro e del relativo algoritmo di generazione degli allarmi che massimizzano le prestazioni del sistema di generazione degli allarmi stesso, basato sulle serie filtrate, o che quantomeno consentono di ottenere un miglioramento rispetto al sistema di generazione degli allarmi basato sulle serie CGM non filtrate.

Sono stati identificati tre parametri che possono influire su tali prestazioni:

- la matrice dei pesi B all'interno dell'algoritmo di filtraggio (Appendice A);
- la soglia di probabilità α oltre la quale l'allarme viene generato;
- la durata dell'intervallo di tolleranza di un evento, così come definito in precedenza.

Per quanto riguarda la matrice dei pesi B , una sua scelta opportuna può consentire un notevole miglioramento delle prestazioni rispetto alle serie CGM. Questo perché con l'utilizzo di una pesatura unitaria uniforme (equivalente a considerare una deviazione standard costante per tutti i campioni) la stima dell'ultimo campione risulterà aderire troppo ai dati, e quindi anche al rumore. Questo è causato dal fatto che vicino all'ultimo campione è disponibile solo informazione passata e non futura. Per illustrare meglio il concetto, in Figura 4.10 si riporta un esempio concreto: nel grafico a sinistra sono disegnate una sinusoide, la sua versione rumorosa (rumore AWGN) e la sua versione filtrata tramite un filtro bayesiano con matrice B identità; nel grafico a destra invece, si riportano le stesse curve, ma in questo caso la versione filtrata è ottenuta pesando di meno gli ultimi campioni.

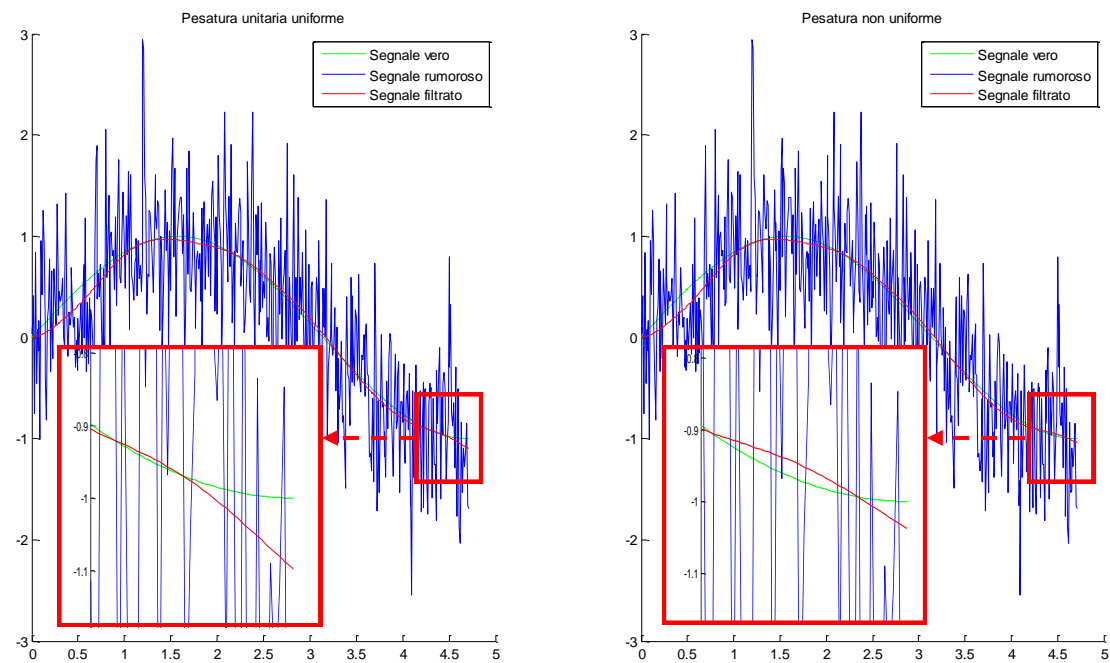


Figura 4.10: Esempio di come la pesatura sugli ultimi campioni della finestra di smoothing influisca sull'accuratezza della stima.

Si può notare che utilizzando un filtro con deviazione standard non costante, e quindi con pesatura non uniforme, la stima sugli ultimi campioni risente di meno dell'incertezza dovuta alla mancanza di informazione sui dati futuri.

La scelta della pesatura ottimale resta comunque un problema non banale. Infatti, il numero di campioni da pesare diversamente dal valore unitario, così come il

valore dei pesi stessi, non sono parametri ricavabili sperimentalmente, il che rende necessaria una ricerca empirica per tentativi. Inoltre, tale ricerca è resa ancor più difficoltosa dal fatto che una scelta non adeguata dei parametri può tradursi in un sensibile peggioramento delle prestazioni. Partendo comunque dal presupposto che gli ultimi campioni della finestra di smoothing siano quelli meno “affidabili” per quanto affermato in precedenza, l’analisi è stata mirata a pesare di meno proprio questi ultimi campioni.

Per quanto riguarda la soglia di probabilità α alla quale l’allarme viene generato, essa risulta essere un parametro determinante per le prestazioni del sistema di allarme. Infatti, per bassi valori di α è presumibile un aumento della sensibilità a scapito della specificità; viceversa, per alti valori di α si aspettano buoni valori di specificità, ma scarsi valori di sensibilità. Nel primo caso, con una scelta poco “prudente” della soglia α , è facile intuire che l’algoritmo genererà molti allarmi, fra cui numerosi falsi allarmi; nel secondo caso, scegliendo un valore di α più elevato, si otterranno meno allarmi, ma si avrà una probabilità maggiore di non segnalare degli eventi di ipoglicemia o iperglicemia. Sarà dunque necessario stabilire quale valore del parametro α consenta di ottenere il giusto compromesso tra il numero totale di allarmi generati e il numero di falsi allarmi. In questa analisi, il valore di α che esaudisce tale compromesso è quello che consente di ottenere i valori più elevati possibili di sensibilità e specificità.

L’ultimo elemento che influenza le prestazioni del sistema di allarmi è l’intervallo di tolleranza. Quest’ultimo parametro non può trovare implementazione in un eventuale sistema di controllo per la glicemia, in quanto si tratta solamente di un valore utile all’analisi *a posteriori* delle prestazioni. Tuttavia, è interessante osservare come una piccola variazione del metodo di valutazione, nel caso specifico di tale parametro, abbia un’influenza non secondaria sulle curve ROC dell’analisi globale e di popolazione.

Nel prossimo Capitolo verranno illustrate le analisi ROC effettuate per i tre diversi database a disposizione.

Capitolo 5

Risultati

5.1 Risultati sul database Menarini

Data una durata di acquisizione media non eccessivamente prolungata (circa 5 ore) e un livello di SNR che può essere considerato un buon compromesso tra quello dei sensori Dexcom e quello degli Abbott, il database Menarini si è rivelato essere il più adatto tra quelli a disposizione per la valutazione qualitativa del filtraggio bayesiano, sia per la bontà delle curve ROC prodotte, sia per la relativa velocità computazionale. Infatti, questo database è stato particolarmente utilizzato per la ricerca dei parametri della matrice B che garantiscono prestazioni ottimali.

5.1.1 Risultati con pesatura unitaria

Come punto di partenza, per la matrice B è stata utilizzata la matrice identità e quindi sono stati pesati tutti i campioni uniformemente. Per avere conferma visiva del filtraggio, in Figura 5.1 si riporta un esempio di serie filtrata, presa dal database Menarini.

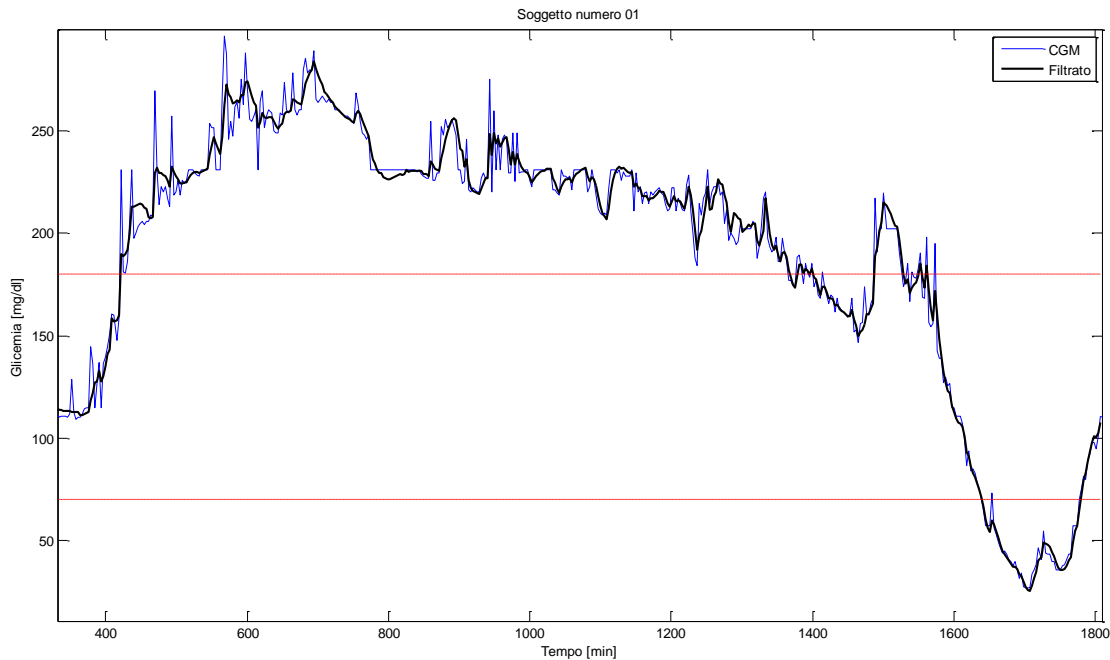


Figura 5.1: Esempio di serie filtrata con pesatura uniforme (database Menarini).

In Figura 5.2 sono illustrate le curve ROC ottenute per l'analisi di popolazione dei soggetti del database Menarini, sia per eventi ipoglicemici che per eventi iperglicemici, utilizzando come matrice dei pesi B una matrice identità (pesi uguali) e scegliendo un intervallo di tolleranza di un campione, corrispondente cioè a 3 minuti, dato il passo di campionamento delle serie. In questa prima analisi sono quindi stati presi in considerazione solo eventi di durata superiore a 2 campioni, ovvero a 6 minuti, che corrispondono al 95% del numero totale degli eventi per gli eventi ipoglicemici e al 97% per gli eventi iperglicemici, come illustrato dalla Tabella 5.1.

In Figura 5.3 si riportano gli stessi grafici, ma con un intervallo di tolleranza di due campioni, corrispondente a 6 minuti. In questo caso le percentuali scendono rispettivamente al 91% e al 96%, ma risulta comunque evidente che si sta considerando la quasi totalità degli eventi.

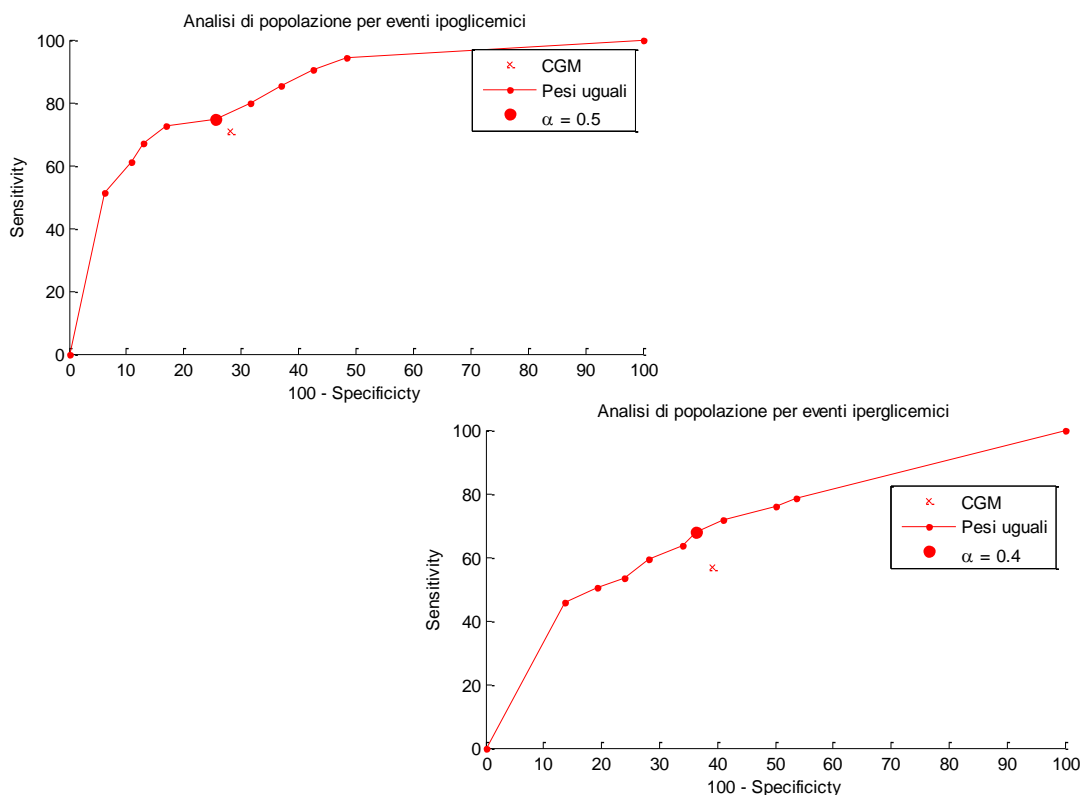


Figura 5.2: Curve ROC dei soggetti Menarini per l'analisi di popolazione. Intervallo di tolleranza di un campione (3 minuti) e matrice B identità (pesi uguali). In evidenza il valore di α che massimizza sensibilità e specificità.

Le Figure 5.2 e 5.3 mostrano come sensibilità e specificità cambino al variare del parametro α . Ogni puntino di ogni curva corrisponde ad un dato valore di α , il quale passa da 0.1 a 0.9 con un incremento di 0.1. In particolare, il parametro aumenta a partire dal punto in alto a destra al punto in basso a sinistra di ogni curva. I punti in corrispondenza dei valori di sensibilità e specificità (100,0) e (0,100) non hanno il corrispondente valore α , ma sono riportati sui grafici esclusivamente per chiarezza espositiva. La croce in rosso mostra le prestazioni ottenute con i dati CGM non filtrati, che ovviamente sono indipendenti da α .

I risultati ottenuti confermano quanto ipotizzato in precedenza, ovvero che all'aumentare di α si assiste ad un progressivo aumento di specificità e ad una corrispondente diminuzione di sensibilità.

Inoltre, si nota che per alcuni valori di α si ottiene un miglioramento delle prestazioni rispetto ai dati CGM non filtrati e che, nel caso di eventi iperglicemici, tale miglioramento diventa più evidente. Questo può essere imputabile al fatto che il numero totale di eventi iperglicemici è quasi il doppio di quello degli eventi ipoglicemici, pertanto è presumibile che si ottengano prestazioni anche molto diverse. Per avere risultati confrontabili si dovrebbe disporre di soggetti che presentino un numero di eventi ipoglicemici confrontabile con il numero di eventi iperglicemici, cosa che risulta poco verosimile.

In particolare, il miglioramento delle prestazioni che si ottiene nel caso di eventi ipoglicemici, con α pari a 0.5, è di circa il 4% in sensitività e il 2% in specificità; mentre, nel caso di eventi iperglicemici, sempre per α pari a 0.5, è di circa il 7% in sensitività e il 5% in specificità (vedi Tabella 5.2 alla fine del paragrafo). In entrambe le Figure 5.2 e 5.3 si osserva che il valore di α che massimizza sensitività e

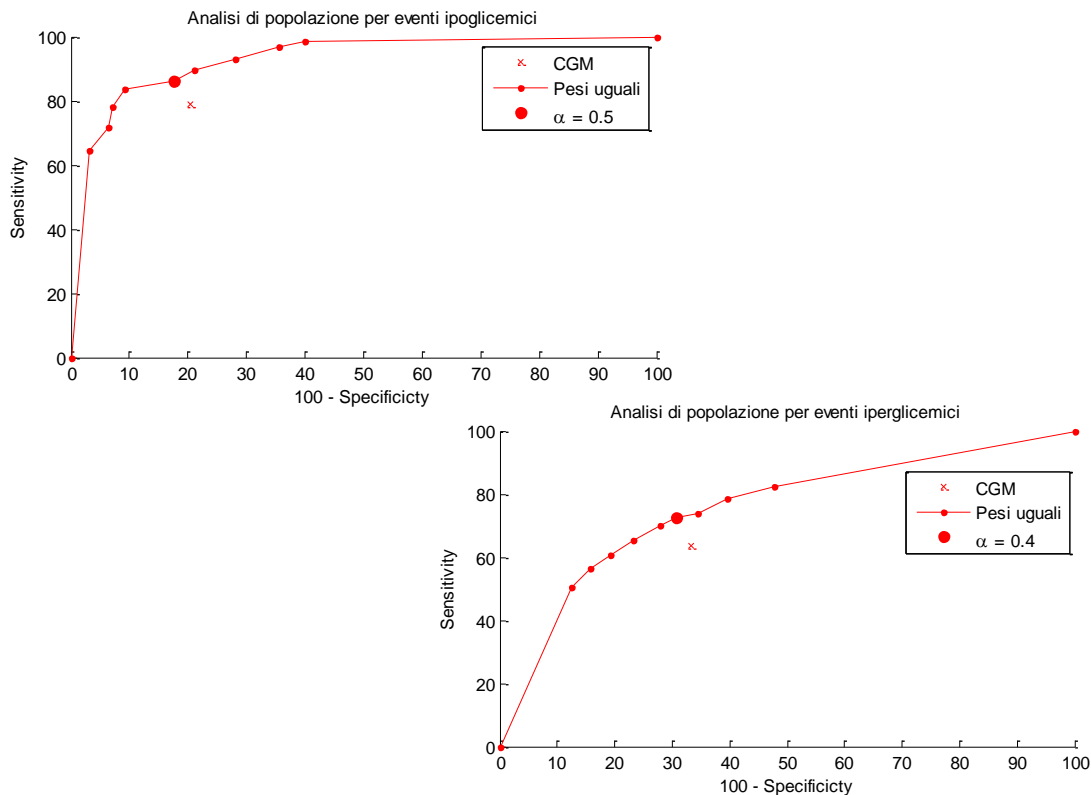


Figura 5.3: Curve ROC dei soggetti Menarini per l'analisi di popolazione. Intervallo di tolleranza di due campioni (6minuti) e matrice B identità (pesi uguali). In evidenza il valore di α che massimizza sensitività e specificità.

specificità è prossimo a 0.5, sia nel caso di eventi ipoglicemici, che nel caso di eventi iperglicemici. Questo risultato è molto importante perché fornisce un'indicazione sull'effettiva utilità della deviazione standard in uscita dal filtro nella generazione degli allarmi. Un valore di α pari a 0.5 significa infatti che si sta utilizzando il mero valore medio e che la deviazione standard non fornisce informazione aggiuntiva.

I grafici in Figura 5.2 e 5.3 evidenziano anche due aspetti importanti nel passaggio da una tolleranza di un campione a una di due. Per prima cosa, come ci si può aspettare, con una tolleranza maggiore le curve ROC e i valori di sensibilità e specificità relativi alle serie CGM aumentano sensibilmente rispetto ai risultati ottenuti con una tolleranza di un campione soltanto. Inoltre, il divario tra serie CGM e serie filtrate diventa più marcato nel caso di tolleranza maggiore, in quanto il ritardo insito nelle serie filtrate influisce in maniera più ridotta nelle prestazioni.

Ipoglicemia				Iperglicemia			
Soggetto	n. eventi totali	n. eventi > 6'	n. eventi > 12'	Soggetto	n. eventi totali	n. eventi > 6'	n. eventi > 12'
1	1	1	1	1	3	2	2
2	3	3	3	2	2	2	2
3	3	3	3	3	7	7	7
4	2	2	2	4	9	8	8
5	6	6	6	5	2	1	1
6	0	0	0	6	4	4	4
7	3	3	3	7	6	6	6
8	3	3	3	8	8	8	8
9	7	7	7	9	1	1	1
10	2	2	1	10	4	4	4
11	2	2	2	11	4	4	4
12	1	1	1	12	7	7	7
13	1	1	1	13	5	5	5
14	5	5	4	14	5	5	5
15	1	0	0	15	4	4	4
16	3	3	3	16	4	4	4
17	0	0	0	17	5	4	4
18	3	3	3	18	5	5	5
19	3	3	3	19	8	8	8
20	3	3	3	20	4	4	3
21	4	4	4	21	4	4	4
22	3	3	3	22	3	3	3
23	1	0	0	23	3	3	3
24	10	10	10	24	6	6	5
25	0	0	0	25	2	2	2
26	0	0	0	26	7	7	7
27	6	4	4	27	3	3	3
28	0	0	0	28	4	4	4
29	2	2	1	29	6	6	6
	78	74	71		135	131	129
		95%	91%			97%	96%

Tabella 5.1: Numero di eventi ipo/iperglicemici totali del database Menarini, a seconda dell'intervallo di tolleranza usato.

5.1.2 Risultati con altri schemi di pesatura

I risultati ottenuti con pesatura uniforme sembrano migliorare le prestazioni rispetto alle serie CGM, tuttavia si è tentato ugualmente di adottare una matrice B con pesi diversi per indagare se è possibile migliorare ulteriormente la generazione degli allarmi.

5.1.2.1 Pesatura con potenze di due

In prima analisi, si è provato a pesare gli ultimi campioni della finestra di smoothing con potenze crescenti di 2, ovvero si è sostituito alla diagonale principale della matrice B i seguenti vettori:

$$[1 \ 1 \ \dots \ 1 \ 2 \ 4]$$

$$[1 \ 1 \ \dots \ 1 \ 2 \ 4 \ 8]$$

$$[1 \ 1 \ \dots \ 1 \ 2 \ 4 \ 8 \ 16]$$

In Figura 5.4 si riporta un esempio di serie filtrata con pesatura $[1 \ 1 \ \dots \ 1 \ 2 \ 4 \ 8 \ 16]$ sugli ultimi campioni.

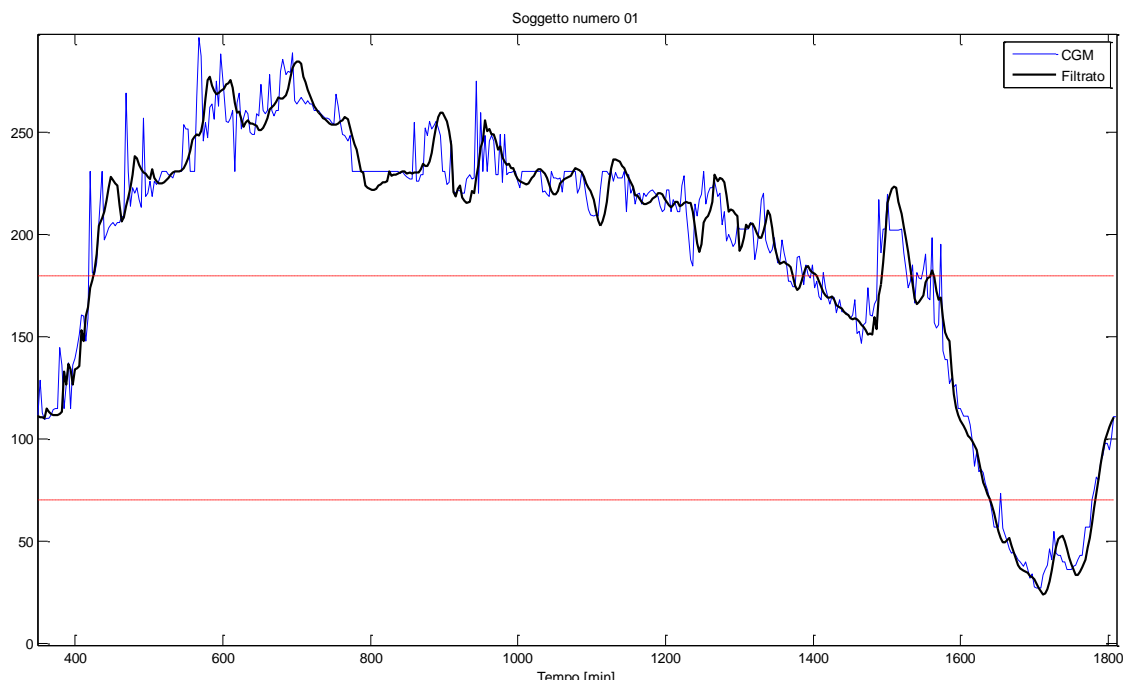


Figura 5.4: Esempio di serie filtrata con pesatura $[2 \ 4 \ 8 \ 16]$ sugli ultimi campioni (database Menarini).

In Figura 5.5 e 5.6 si riportano i risultati ottenuti con i suddetti pesi. Si può notare che con questo tipo di pesature non si ottengono risultati molto soddisfacenti, in quanto le nuove curve ROC non variano sensibilmente dalle precedenti ottenute con matrice B identità. Inoltre, dalla Figura 5.5 si osserva che se viene utilizzato un intervallo di tolleranza di un campione, le prestazioni delle serie filtrate con i nuovi pesi non migliorano e in alcuni casi sono addirittura peggiori delle serie CGM, come accade per esempio per la pesatura [1 ... 1 2 4 8 16].

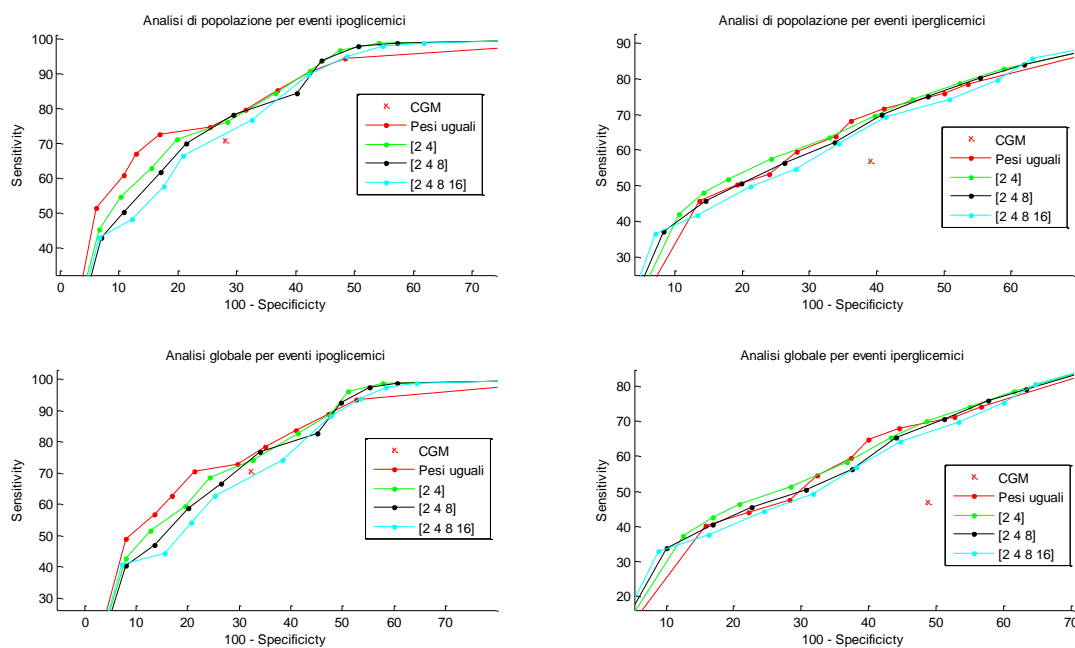


Figura 5.5: Curve ROC ottenute con matrici B con pesi riportati in figura. Intervallo di tolleranza di un campione (3 minuti).

Per quanto concerne le curve ottenute con un intervallo di tolleranza di due campioni riportate in Figura 5.6, si osserva invece che le differenze tra le curve “pesate” e le curve in rosso relative alla pesatura uniforme non sono particolarmente evidenti. Tuttavia le prestazioni ottenute con quest’ultima pesatura appaiono comunque leggermente migliori rispetto alle altre.

I risultati ottenuti con queste particolari pesature non forniscono indicazioni precise per indirizzare le successive analisi al fine di ottenere prestazioni migliori.

Pertanto, si è ritenuto opportuno procedere in due fasi: prima si è cercato il numero ottimale di campioni con pesatura non unitaria, poi si è valutato quali siano i valori numerici più adatti per i pesi.

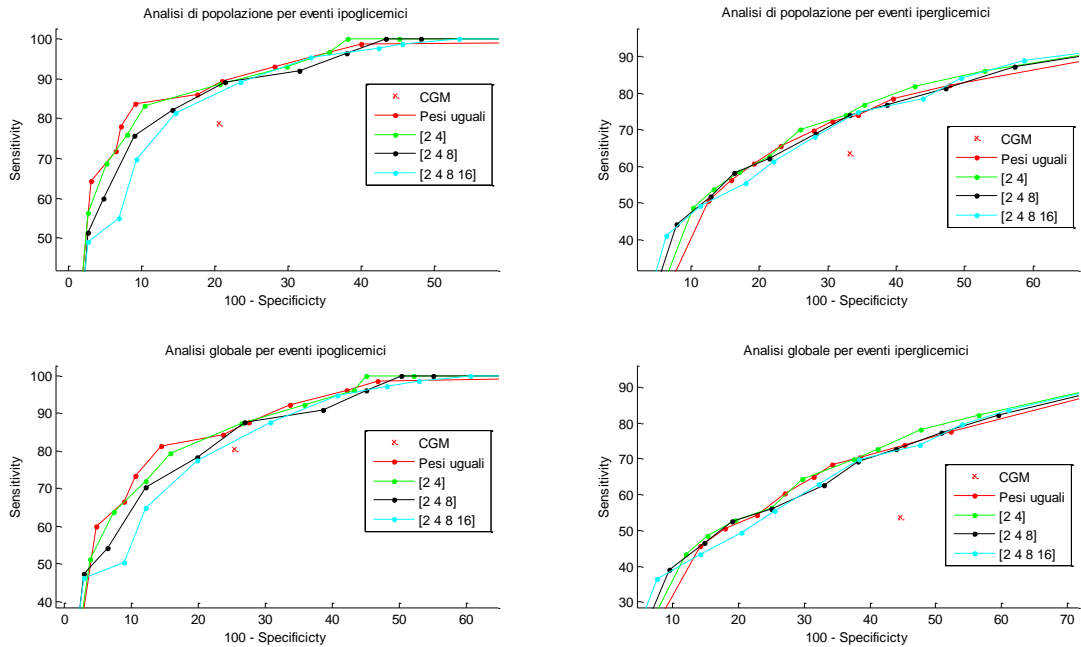


Figura 5.6: Curve ROC ottenute con matrici B con pesi riportati in figura. Intervallo di tolleranza di due campioni (6 minuti).

5.1.2.2 Pesatura al variare del numero di pesi non unitari

Nella prima fase sono state adottate pesature “leggere”, in modo tale che i risultati dipendano in massima parte dal solo numero di campioni pesati, piuttosto che dalla pesatura stessa. In particolare, sono stati utilizzati i seguenti vettori, così come descritto in precedenza:

$$[1 \dots 1 \ 2 \ 4]$$

$$[1 \dots 1 \ 2 \ 2 \ 4 \ 4 \ 8 \ 8]$$

$$[1 \dots 1 \ 2 \ 2 \ 2 \ 2 \ 4 \ 4 \ 4 \ 8 \ 8 \ 8]$$

$$[1 \dots 1 \ 2 \ 2 \ 2 \ 2 \ 2 \ 4 \ 4 \ 4 \ 4 \ 8 \ 8 \ 8 \ 8].$$

Ovvero, di volta in volta sono stati pesati di meno rispettivamente gli ultimi 2, 6, 9 e 12 campioni della finestra di smoothing.

In Figura 5.7 si riporta un esempio di serie filtrata con la pesatura [1 ... 1 2 2 2 2 4 4 4 8 8 8 8] sugli ultimi campioni.

In Figura 5.8 e Figura 5.9 vengono riportate le curve ROC ottenute con le matrici dei pesi appena descritte e i relativi ingrandimenti. Dai grafici si deduce che i risultati migliori si ottengono con gli ultimi due vettori usati, cioè variando i pesi degli ultimi 9 e 12 campioni. Inoltre anche in questo caso si osserva che il valore di α che massimizza le prestazioni si aggira intorno a 0.5.

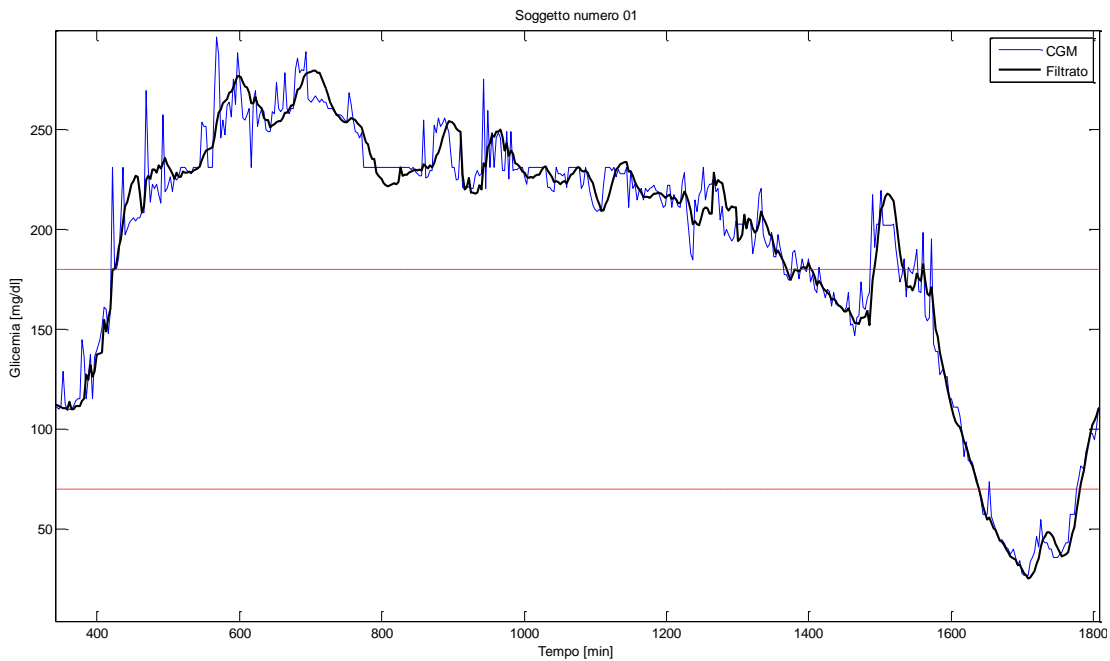


Figura 5.7: Esempio di serie filtrata con pesatura [2 2 2 4 4 8 8 8] sugli ultimi campioni (database Menarini).

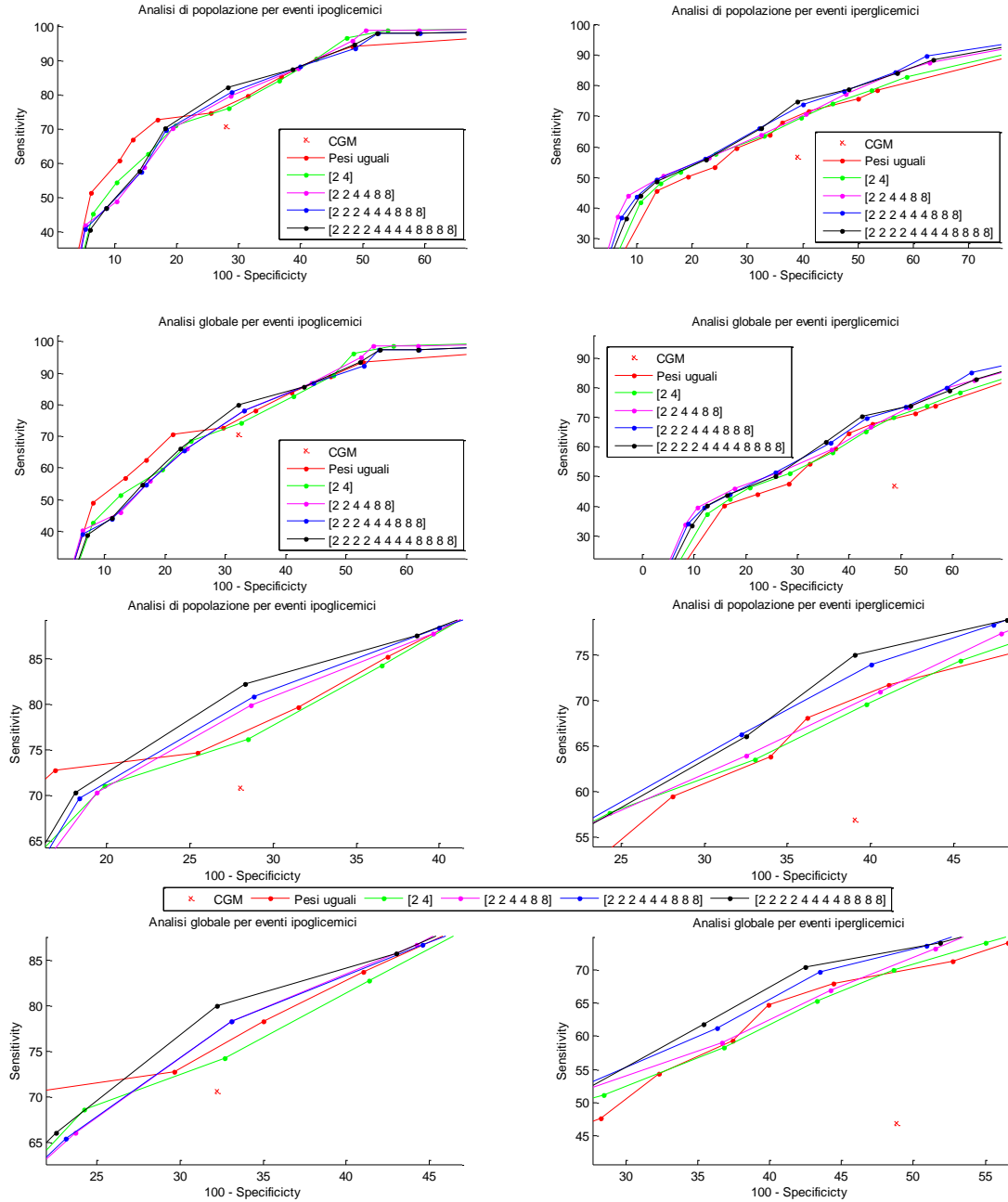


Figura 5.8: Curve ROC ottenute con i pesi riportati in figura. In basso zoom dell'area in prossimità dei valori CGM. Intervallo di tolleranza di un campione (3 minuti).

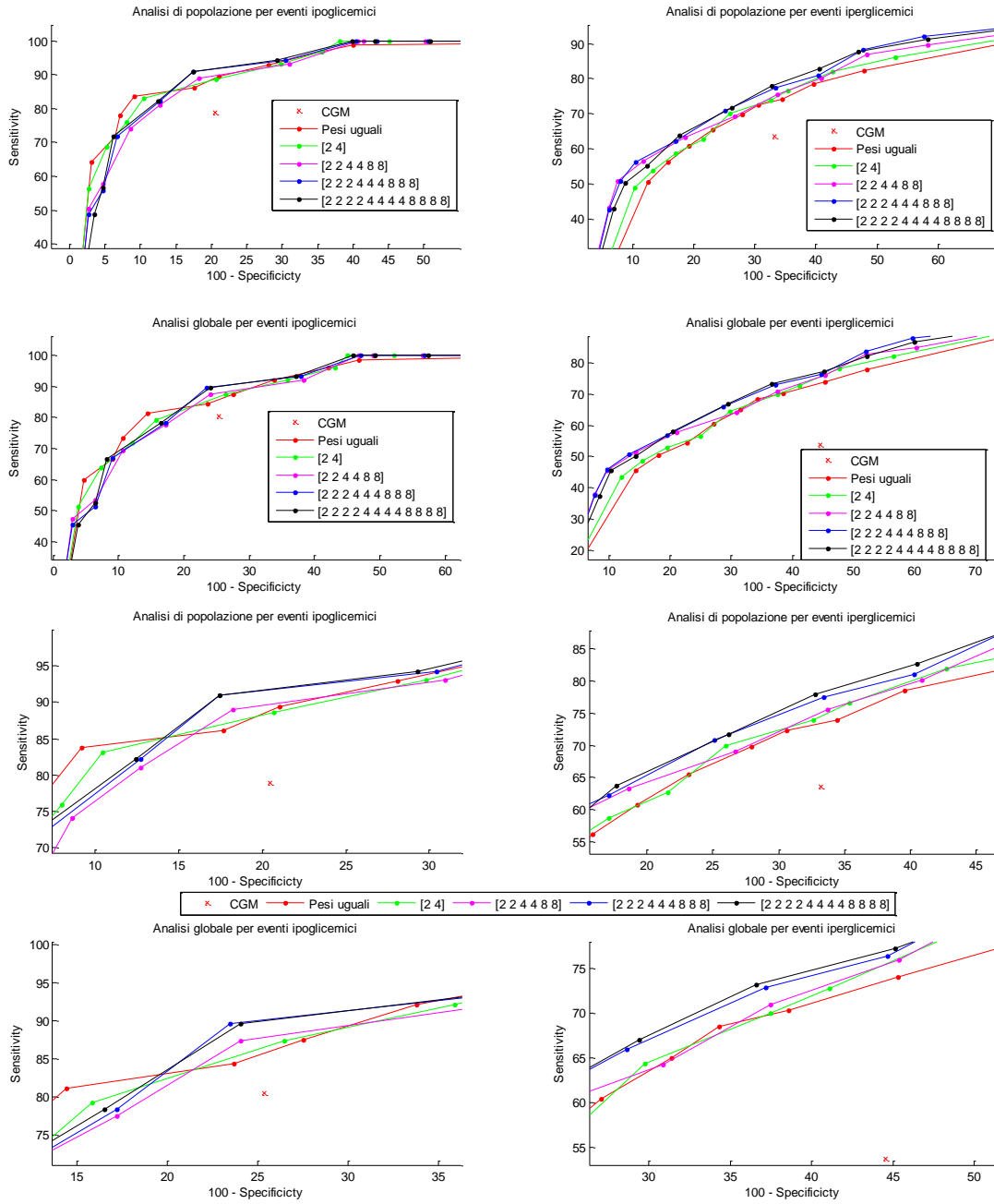


Figura 5.9: Curve ROC ottenute con i pesi riportati in figura. In basso zoom dell'area in prossimità dei valori CGM. Intervallo di tolleranza di due campioni (6 minuti).

5.1.2.3 Pesatura al variare del valore dei pesi

Per la seconda fase dell'analisi si è scelto di fissare a 4 il numero degli ultimi campioni della finestra da pesare secondo i seguenti vettori:

$$[1 \dots 1 \ 2 \ 3 \ 4 \ 5]$$
$$[1 \dots 1 \ 2 \ 4 \ 6 \ 8]$$
$$[1 \dots 1 \ 2 \ 4 \ 8 \ 16]$$

In Figura 5.10 si riporta un esempio di serie ottenuta con la pesatura $[1 \dots 1 \ 2 \ 3 \ 4 \ 5]$ sugli ultimi campioni.

La Figura 5.11 illustra le curve ROC ottenute con le pesature considerate. Si osserva che la combinazione di pesi che consente le prestazioni migliori è quella che pesa con $[2 \ 3 \ 4 \ 5]$ gli ultimi campioni della finestra, tanto che la curva relativa è quasi costantemente al di sopra della curva ottenuta con pesi uniformi.

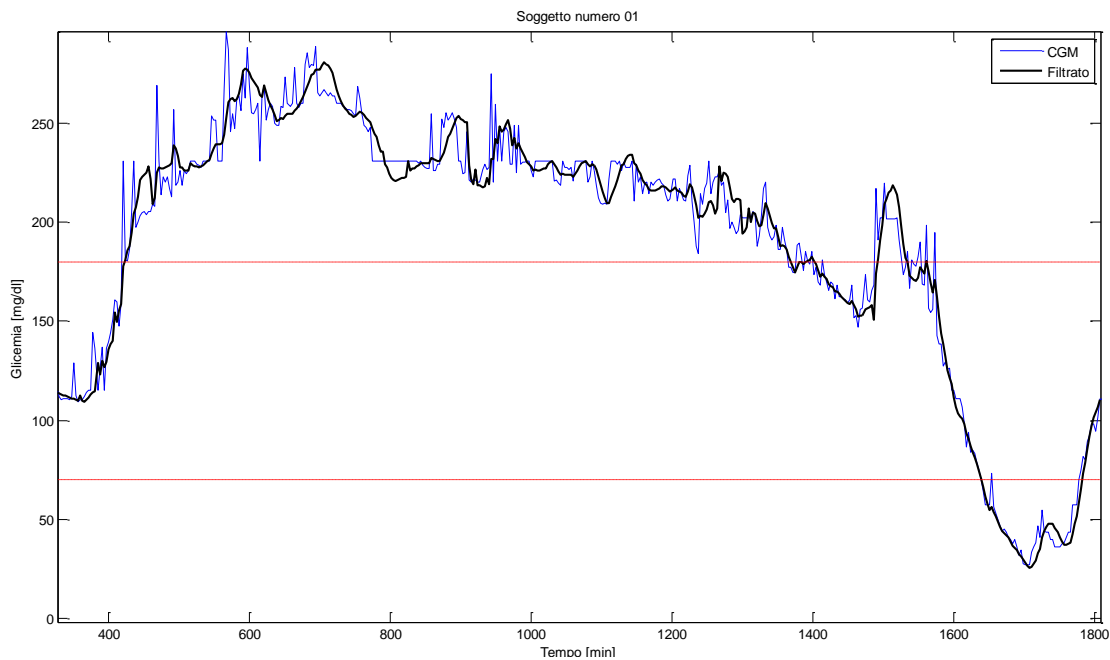


Figura 5.10: Esempio di serie filtrata con pesatura $[2 \ 3 \ 4 \ 5]$ sugli ultimi campioni (database Menarini).

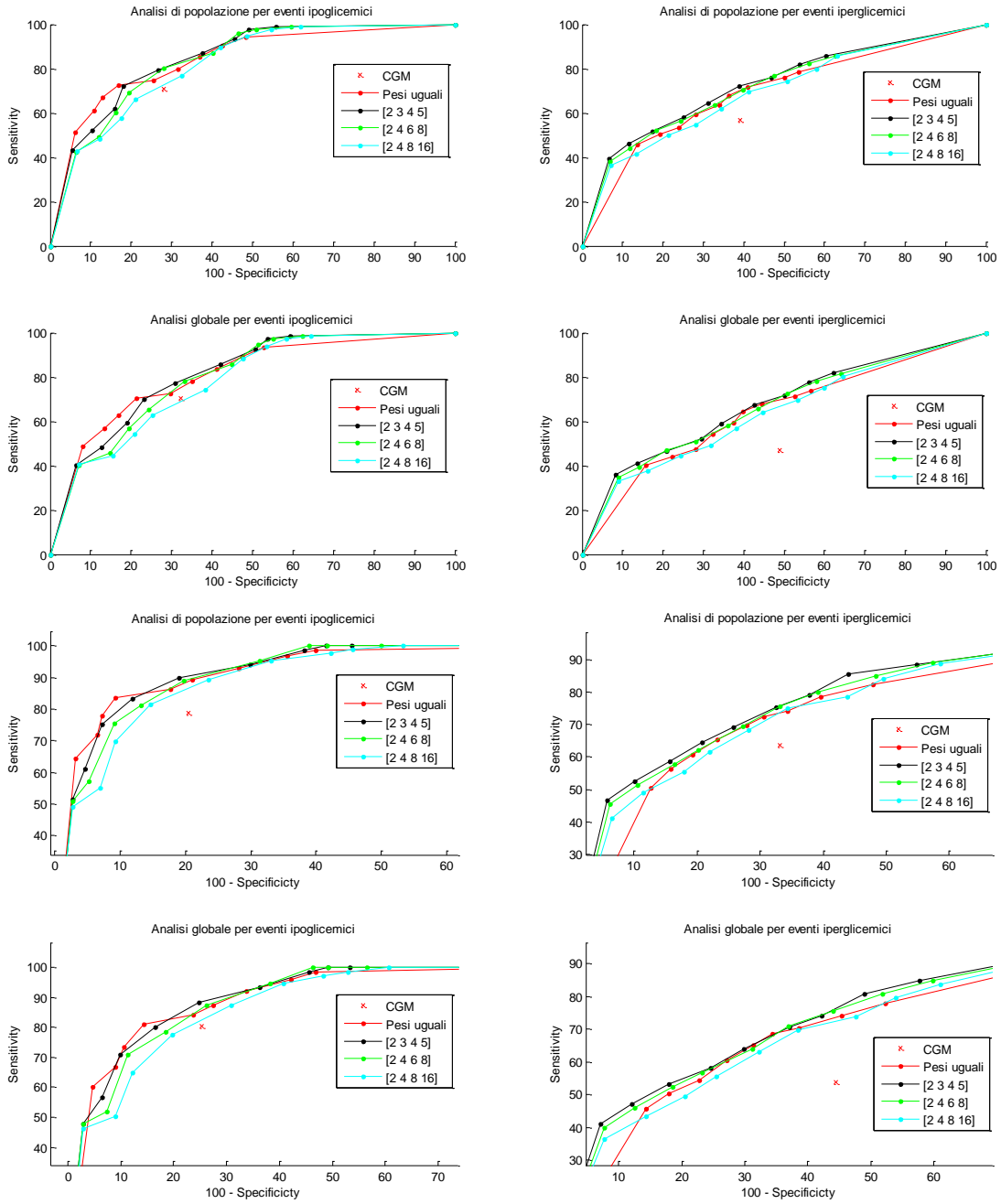


Figura 5.11: Curve ROC ottenute con i pesi riportati in figura. Intervallo di tolleranza di un campione (sopra) e di due campioni (sotto).

5.1.2.4 Pesatura al variare del numero e del valore dei pesi

A questo punto, visto che le prestazioni ottimali si ottengono con un numero di campioni pesati che si aggira intorno a 10 e con una pesatura che incrementa di una unità ad ogni campione, si è cercato di unire le due informazioni per trovare il risultato migliore. In particolare, si è provato a pesare con i seguenti vettori:

[1 ... 1 2 3 4 5 6 7]

[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]

[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10]

[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13]

[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16]

Dalla Figura 5.12 e dalla Figura 5.13 è possibile notare che l'aumento del numero di pesi non unitari induce prima un incremento dei valori di sensibilità e specificità, e quindi un innalzamento delle curve ROC, poi un nuovo abbassamento una volta superata la lunghezza 10. In particolare, per quanto riguarda gli eventi ipoglicemici, ma la considerazione è molto simile anche per quelli iperglicemici, dall'ingrandimento dei grafici in Figura 5.13 dell'analisi globale e di popolazione degli eventi ipoglicemici ottenuti con un intervallo di tolleranza di due campioni, tale andamento risulta evidente e si può osservare che le prestazioni migliori si ottengono con il vettore dei pesi [1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9].

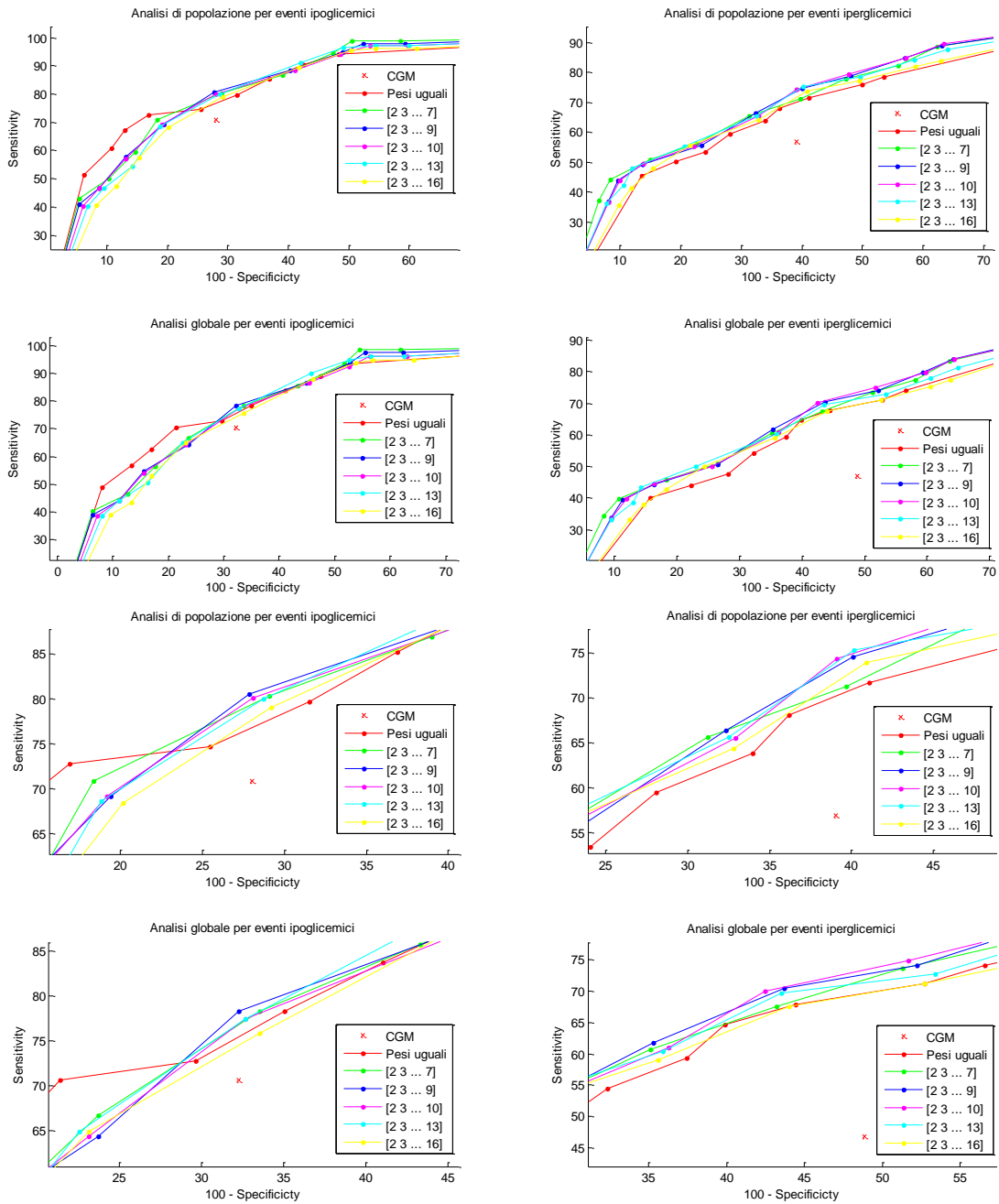


Figura 5.12: Curve ROC ottenute con i pesi riportati in figura. In basso zoom dell'area in prossimità dei valori CGM. Intervallo di tolleranza di un campione (3 minuti).

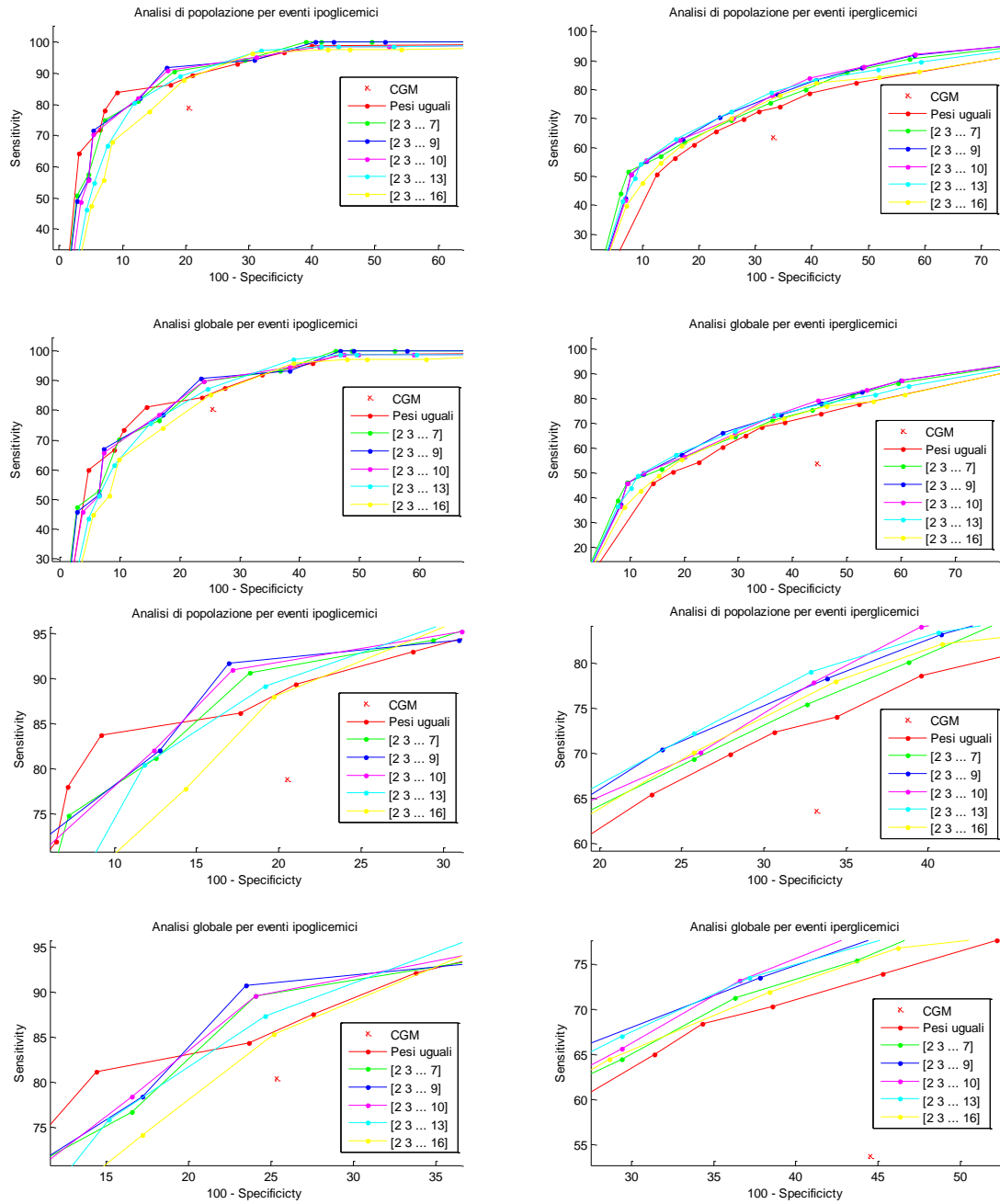


Figura 5.13: Curve ROC ottenute con i pesi riportati in figura. In basso zoom dell'area in prossimità dei valori CGM. Intervallo di tolleranza di due campioni (6 minuti).

5.1.3 Pesatura migliore

In Figura 5.14 si riporta un esempio di serie filtrata ottenuta con la pesatura migliore, ovvero con il vettore [1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9].

Vengono infine riportati in Figura 5.15 e in Tabella 5.2 i risultati ottenuti con la combinazione migliore dei pesi in relazione a quelli ottenuti con pesatura unitaria uniforme.

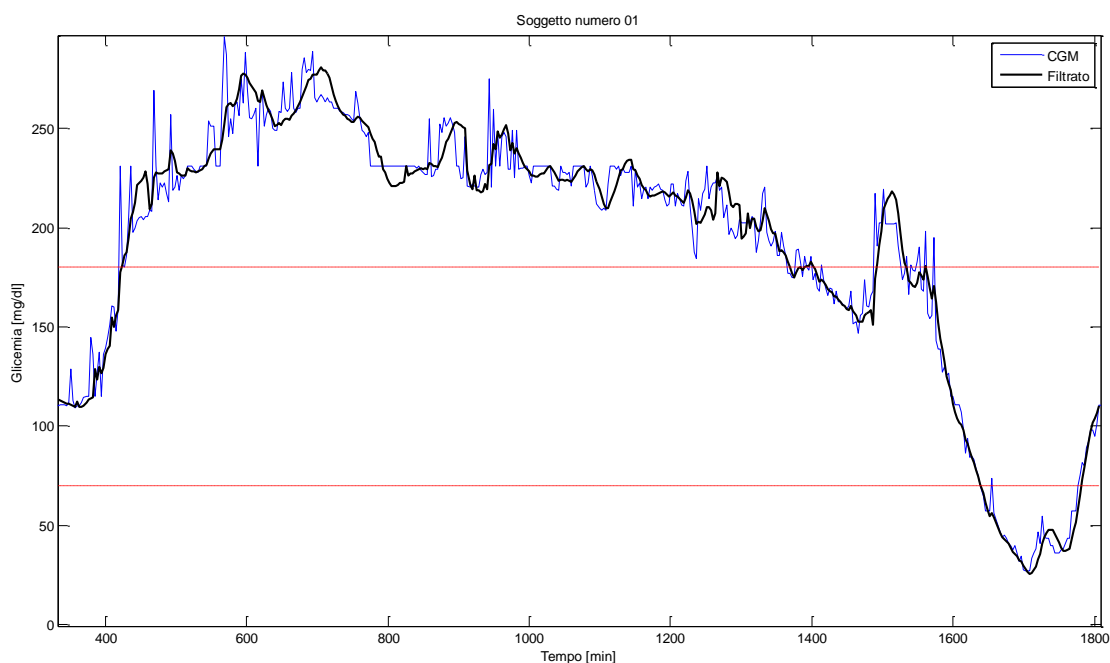


Figura 5.14: Esempio di serie filtrata con pesatura [2 3 4 5 6 7 8 9] sugli ultimi campioni (database Menarini).

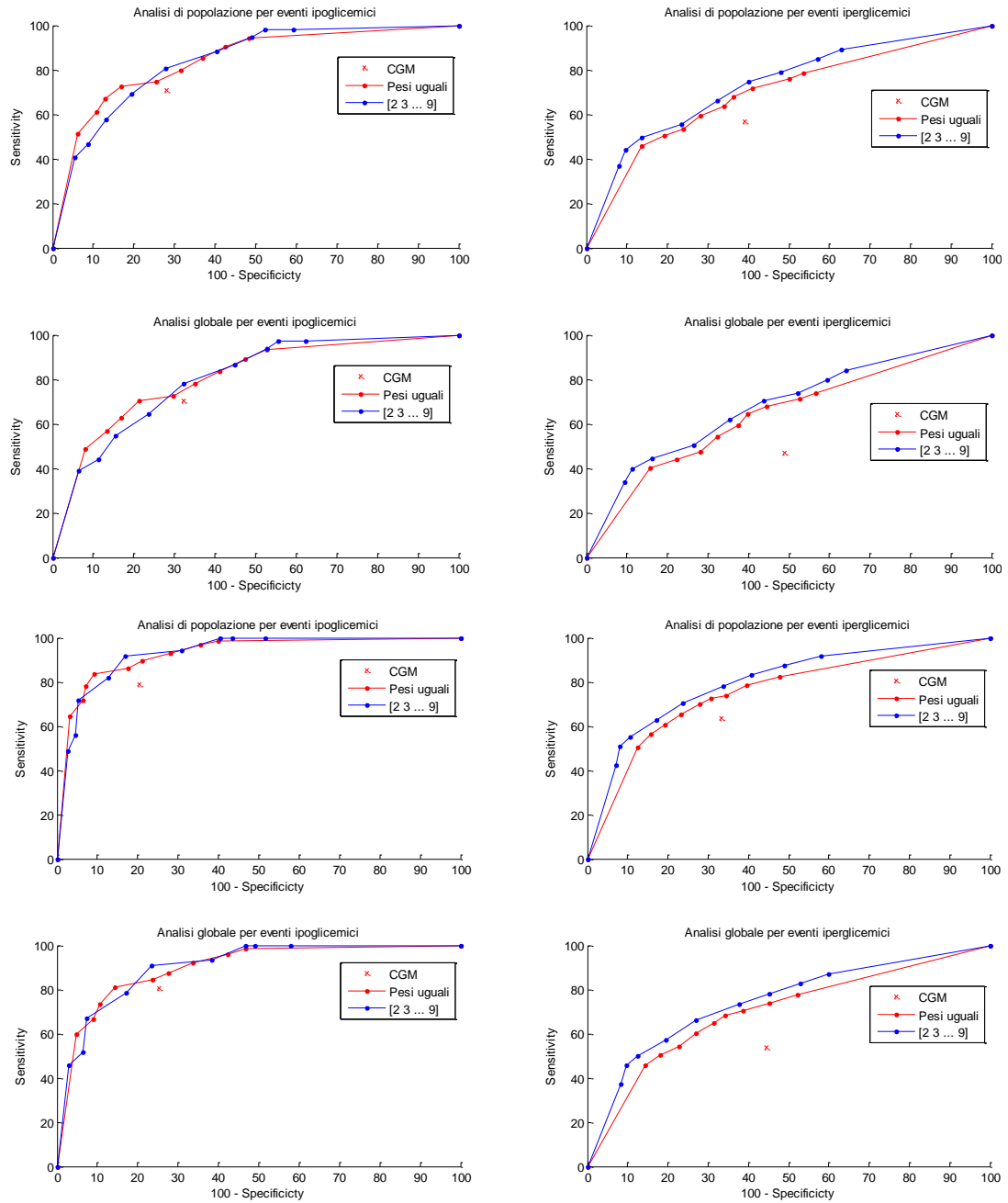


Figura 5.15: Curve ROC ottenute con i pesi riportati in figura. Intervallo di tolleranza di un campione (sopra) e di due campioni (sotto).

		Pesi	Sensitività(%)	Specificità(%)	α		
EVENTI IPOGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	70.8	72.0	-	TOLLERANZA 1 CAMPIONE	
		Pesi uniformi	74.7	74.5	0.5		
			72.7	83.0	0.6		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	80.6	72.2	0.5		
	Analisi globale	CGM	70.6	67.8	-		
		Pesi uniformi	72.7	70.3	0.5		
			78.3	67.8	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	78.3	67.8	0.5		
	EVENTI IPOGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	78.9	79.5	-	TOLLERANZA 2 CAMPIONI
			Pesi uniformi	86.2	82.3	0.5	
				83.7	90.8	0.6	
			[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	91.7	83.0	0.5	
Analisi globale		CGM	80.5	74.6	-		
		Pesi uniformi	84.3	76.3	0.5		
			81.2	85.6	0.6		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	90.8	76.5	0.5		
EVENTI IPERGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	56.9	60.1	-	TOLLERANZA 1 CAMPIONE	
		Pesi uniformi	68.1	63.8	0.4		
			66.4	67.6	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	66.4	67.6	0.5		
	Analisi globale	CGM	46.9	51.2	-		
		Pesi uniformi	64.7	60.1	0.4		
			59.4	62.6	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	61.8	64.7	0.5		
	EVENTI IPERGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	63.6	66.8	-	TOLLERANZA 2 CAMPIONI
			Pesi uniformi	72.4	69.4	0.4	
				69.8	72.1	0.5	
			[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	70.4	76.2	0.5	
Analisi globale		CGM	53.8	55.5	-		
		Pesi uniformi	68.4	65.7	0.4		
			65.0	68.6	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	73.6	62.2	0.4		
		66.0	72.9	0.5			
		57.1	80.5	0.6			

Tabella 5.2: Valori di sensitività e specificità delle serie CGM e ottenuti con matrice dei pesi B identità e con vettore dei pesi [1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9], al variare della soglia di probabilità α .

5.2 Risultati sul database Abbott

Le serie Abbott a disposizione presentano un SNR molto elevato e l'applicazione del filtro bayesiano non comporta particolari vantaggi rispetto alle serie CGM non filtrate, che consentono prestazioni già molto buone. Pertanto, per questo database si è scelto di non eseguire un'ulteriore indagine per la ricerca della pesatura ottimale dei campioni, in quanto non avrebbe comunque comportato sensibili miglioramenti, ma si è provato ad utilizzare le pesature che garantiscono risultati soddisfacenti con il database Menarini.

5.2.1 Risultati con pesatura uniforme

La Figura 5.16 mostra un esempio di serie filtrata con pesatura uniforme. Di seguito, in Figura 5.17 e 5.18, si riportano le curve ROC ottenute tramite pesatura unitaria uniforme per diversi intervalli di tolleranza.

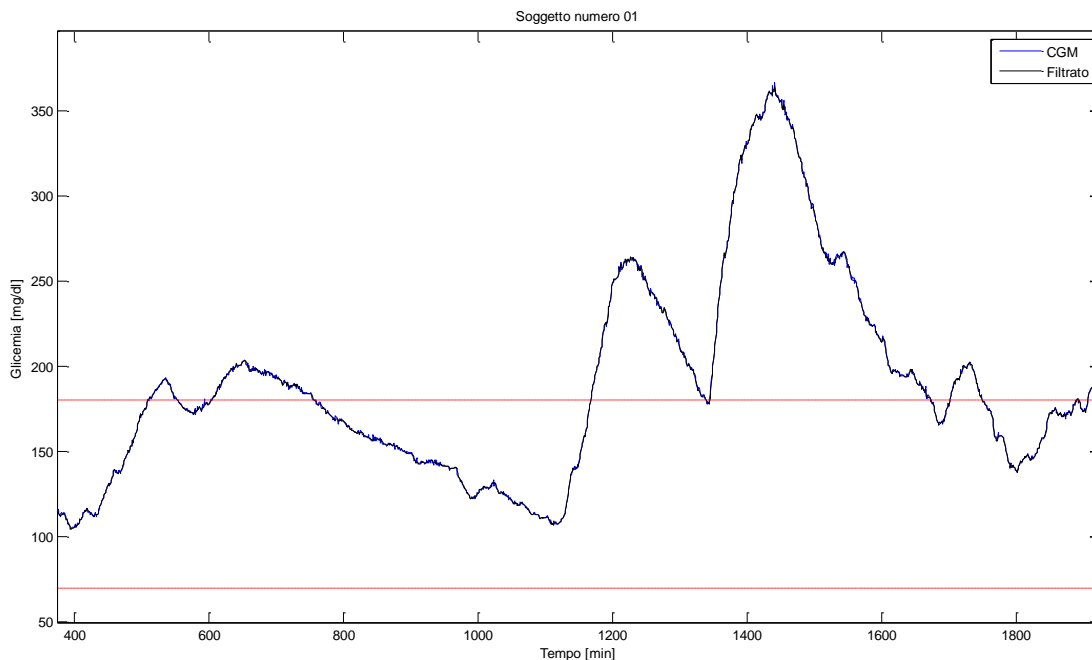


Figura 5.16: Esempio di serie filtrata con pesatura unitaria (database Abbott).

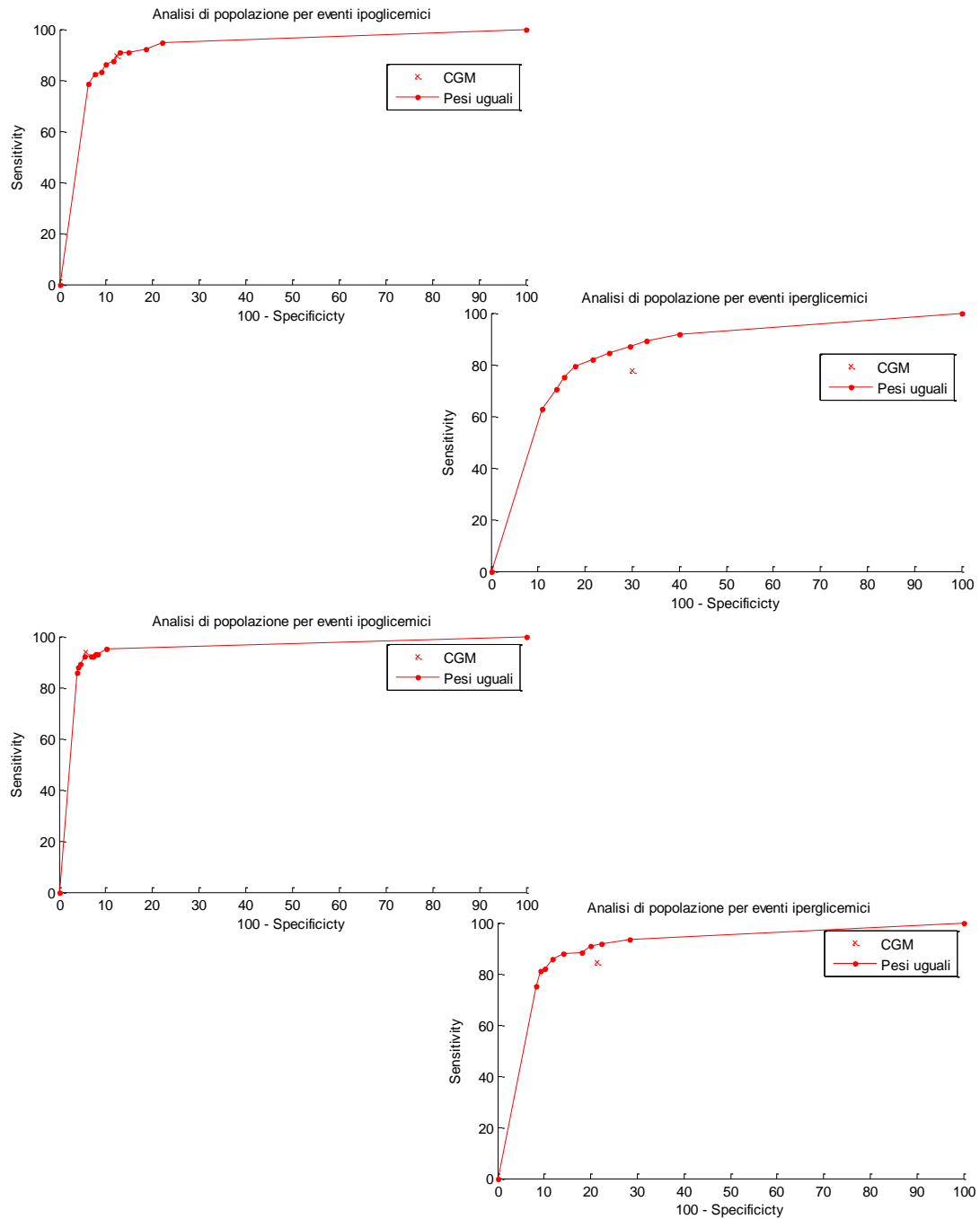


Figura 5.17: Curve ROC relative al database Abbott, ottenute con matrici dei pesi B identità. Intervallo di tolleranza di un campione (1 minuto), sopra, e di due campioni (2 minuti), sotto.

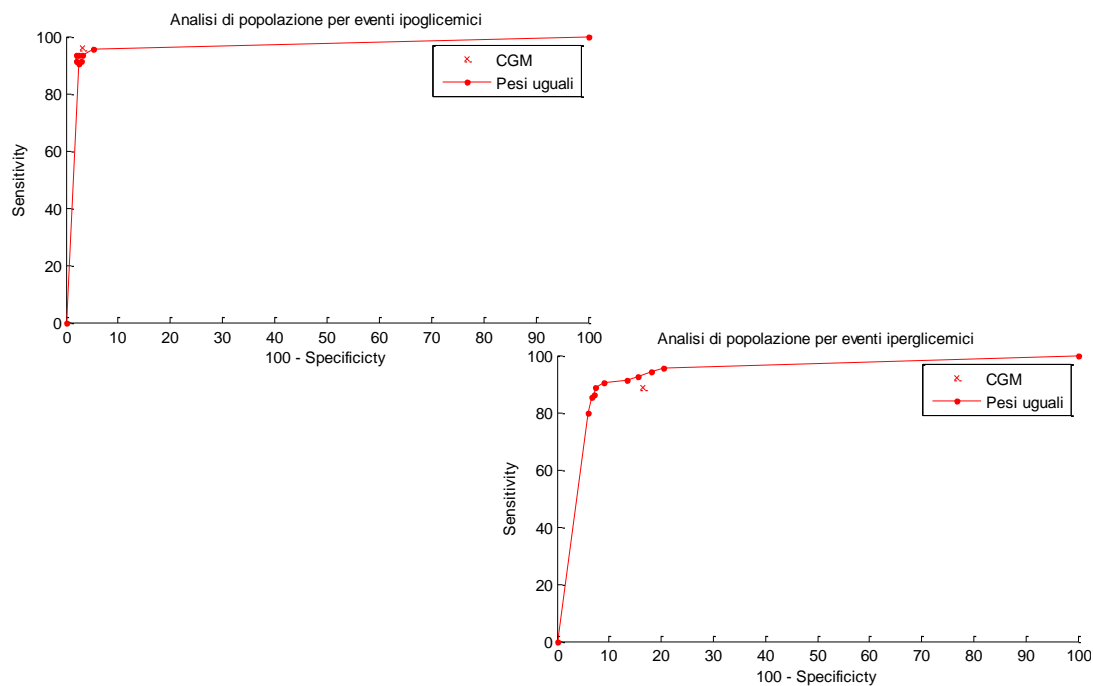


Figura 5.18: Curve ROC relative al database Abbott, ottenute con matrice dei pesi B identità. Intervallo di tolleranza di tre campioni (3 minuti).

Per questo database, in virtù del fatto che le serie sono campionate ad un solo minuto, per poter ottenere risultati confrontabili con gli altri database, si è ritenuto ragionevole adottare anche un intervallo di 3 campioni.

In Tabella 5.3 si riportano il numero di eventi ipo/iperglicemici che si ottengono con i diversi intervalli di tolleranza usati.

Ipoglicemia				Iperglicemia			
n. eventi totali	n. eventi > 2'	n. eventi > 4'	n. eventi > 6'	n. eventi totali	n. eventi > 2'	n. eventi > 4'	n. eventi > 6'
69	69	68	66	210	208	204	203
	100%	99%	96%		99%	97%	97%

Tabella 5.3: Numero di eventi ipo/iperglicemici totali del database Abbott, a seconda dell'intervallo di tolleranza usato.

Come per il database Menarini, dalle figure si osserva come le prestazioni vanno migliorando con l'aumentare dell'intervallo di tolleranza, fino ad arrivare a valori di sensibilità e specificità molto alti (prossimi al 90-100% per l'ipoglicemia e al 80-90% per l'iperglicemia, vedi Tabella 5.4). Inoltre, si può notare che al crescere dell'intervallo di tolleranza, specialmente nel caso di eventi ipoglicemici, i risultati

dipendono sempre meno dal parametro α , il che rende meno vincolante la sua scelta. Rimane comunque confermato quanto visto per il database Menarini, ovvero che il valore di α che ottimizza le prestazioni delle serie filtrate è circa 0.5.

5.2.2 Risultati con altri schemi di pesatura

Come per il database Menarini, si è scelto inizialmente di pesare gli ultimi campioni della finestra di smoothing con potenze crescenti di 2. I risultati in Figura 5.19 mostrano che anche in questo caso l'utilizzo delle nuove matrici dei pesi comporta un generale abbassamento delle curve ROC. Risultati non molto diversi si ottengono anche con l'utilizzo dei pesi che garantiscono le migliori prestazioni con il database Menarini, di cui si riporta un esempio di serie filtrata in Figura 5.20.

Dalla Figura 5.21 si osserva infatti che le serie ottenute tramite filtraggio unitario uniforme consentono prestazioni migliori rispetto a quelle ottenute con matrici dei pesi diverse.

In Tabella 5.4 si riportano infine i migliori valori di sensitività e specificità ottenibili.

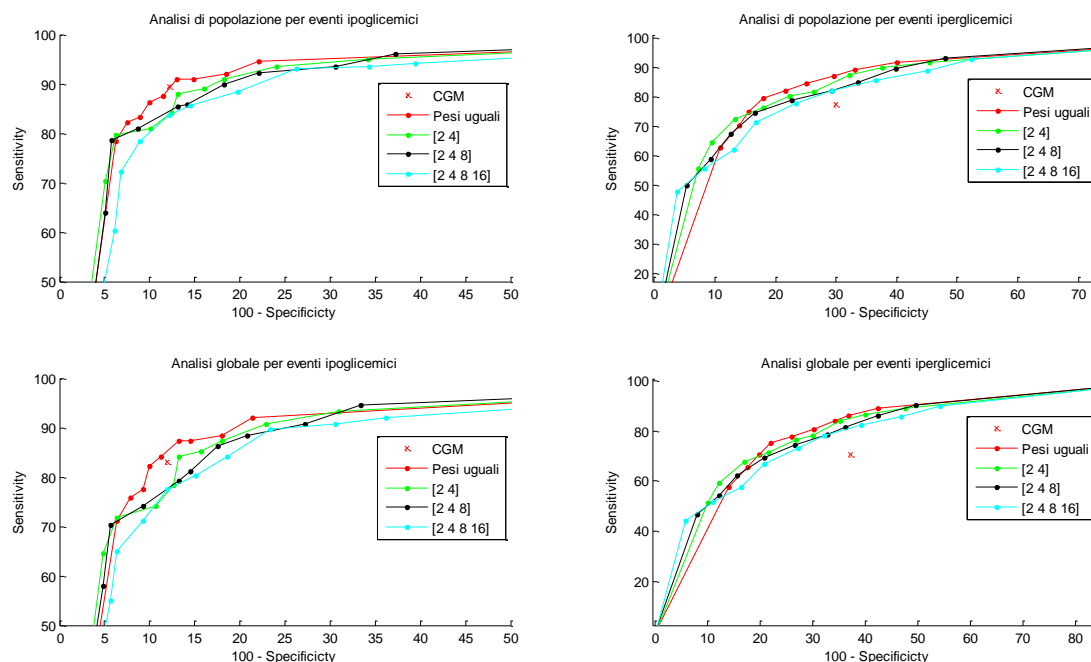


Figura 5.19: Curve ROC ottenute con i pesi indicati in figura. Intervallo di tolleranza di un campione (1 minuto).

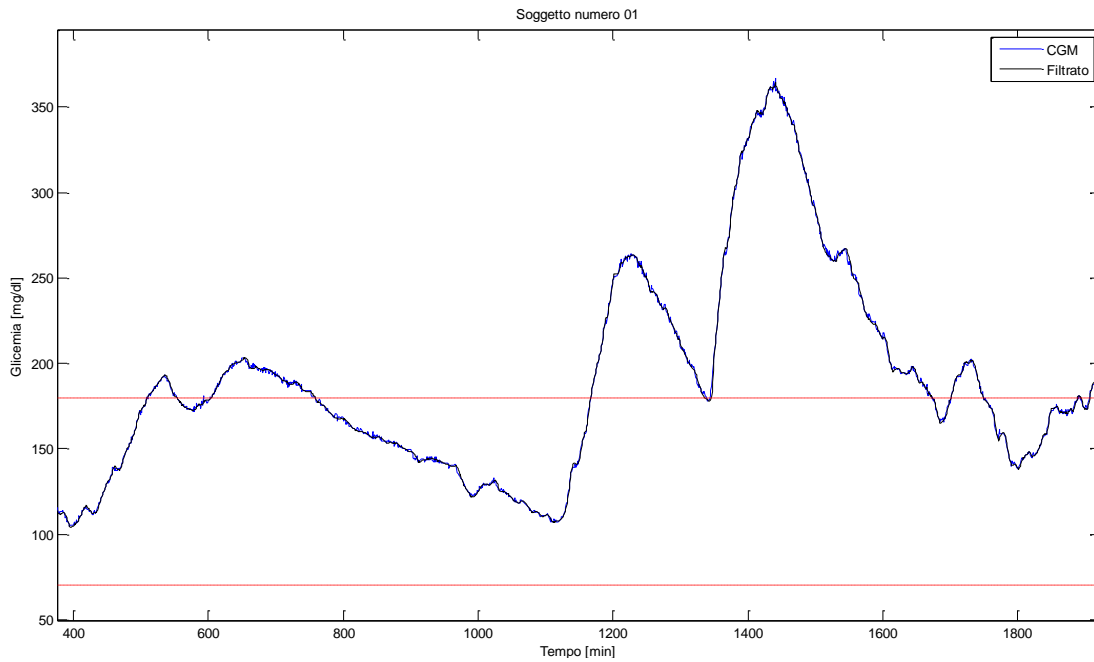


Figura 5.20: Esempio di serie filtrata con pesatura [2 3 4 5 6 7 8 9] sugli ultimi campioni (database Abbott).

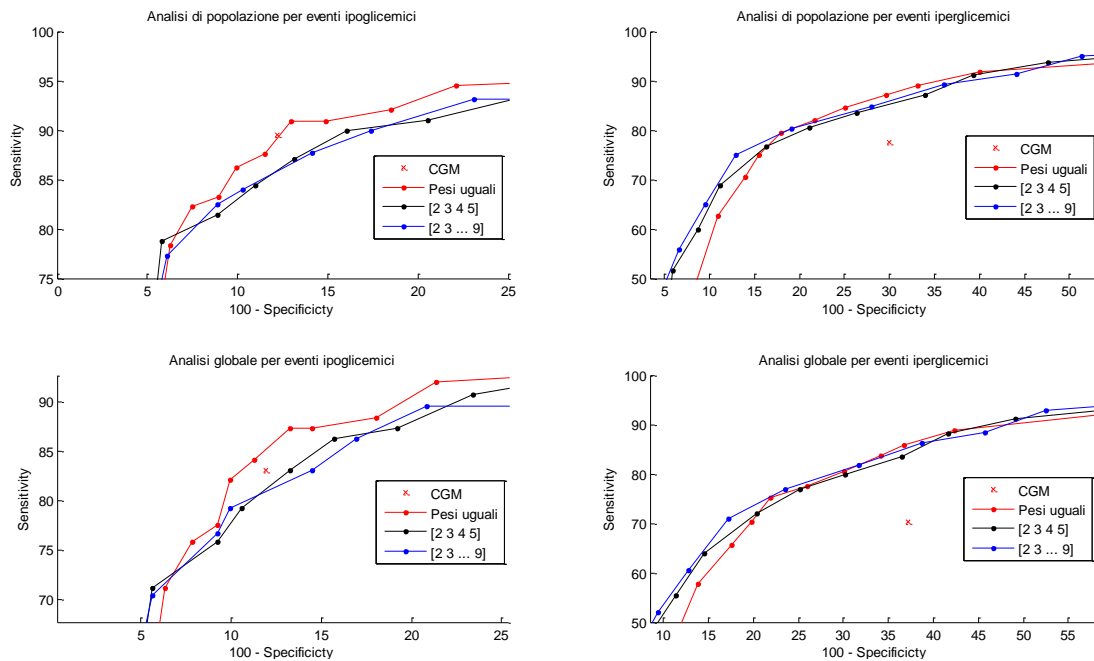


Figura 5.21: Curve ROC ottenute con i pesi indicati in figura. Intervallo di tolleranza di un campione (1 minuto).

		Pesi	Sensitività(%)	Specificità(%)	α		
EVENTI IPOGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	89.5	87.8	-	TOLLERANZA 1 CAMPIONI	
		Pesi uniformi	90.9	87.0	0.4		
			87.7	88.5	0.5		
	Analisi globale	CGM	83.1	88.1	-	TOLLERANZA 1 CAMPIONI	
		Pesi uniformi	84.1	88.7	0.5		
	EVENTI IPOGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	93.8	94.3	-	TOLLERANZA 2 CAMPIONI
			Pesi uniformi	92.3	93.1	0.5	
		Analisi globale	CGM	88.3	93.7	-	
			Pesi uniformi	89.5	93.7	0.5	
				89.5	95.2	0.6	
				89.5	95.2	0.6	
	Analisi di popolazione	CGM	95.8	97.0	-	TOLLERANZA 3 CAMPIONI	
Pesi uniformi		93.6	98.0	0.5			
Analisi globale	CGM	91.7	96.7	-			
	Pesi uniformi	91.7	97.5	0.5			
		91.7	97.5	0.5			
		91.7	97.5	0.5			
EVENTI IPERGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	77.5	70.1	-	TOLLERANZA 1 CAMPIONI	
		Pesi uniformi	82.0	78.4	0.5		
	Analisi globale	CGM	70.4	62.8	-		
		Pesi uniformi	80.5	69.9	0.4		
			77.5	74.0	0.5		
			77.5	74.0	0.5		
	Analisi di popolazione	CGM	84.4	78.6	-	TOLLERANZA 2 CAMPIONI	
		Pesi uniformi	87.8	86.0	0.5		
	Analisi globale	CGM	77.9	71.3	-		
		Pesi uniformi	84.0	82.0	0.5		
			84.0	82.0	0.5		
			84.0	82.0	0.5		
Analisi di popolazione	CGM	88.6	83.5	-	TOLLERANZA 3 CAMPIONI		
	Pesi uniformi	90.6	91.0	0.5			
Analisi globale	CGM	83.2	77.9	-			
	Pesi uniformi	87.1	87.6	0.5			
		87.1	87.6	0.5			
		87.1	87.6	0.5			

Tabella 5.4: Valori di sensitività e specificità delle serie CGM e ottenuti con matrice dei pesi B identità.

5.3 Risultati sul database Dexcom

Come già illustrato nel Capitolo 3, le serie del database Dexcom presentano un SNR molto inferiore rispetto a quello delle serie degli altri database a disposizione. Questo, oltre a rendere il filtraggio molto più difficoltoso, non permette nemmeno di definire delle serie di riferimento sufficientemente verosimili per la verifica degli allarmi generati. I risultati ottenuti con questo database sono pertanto da valutare con la relativa cautela, anche se, come risulterà dalle analisi seguenti, si rivelano piuttosto in linea con quelli delle altre serie.

Si ritiene invece che le serie CGM ottenute dopo la ricalibrazione lineare dei profili originali di corrente dei sensori (“serie ricalibrate”) risultino di fatto più attendibili dal punto di vista della valutazione degli allarmi, perché presentano andamenti più verosimili. Vengono di seguito riportate le analisi sulla generazione degli allarmi eseguite sul database Dexcom e sulle serie ricalibrate. In questo caso è stato scelto un intervallo di tolleranza di un solo campione, perché il campionamento delle serie è a 5 minuti e una scelta diversa avrebbe portato a considerare eventi di durata eccessiva.

5.3.1 Risultati sul database Dexcom originale

Ipoglicemia		Iperglicemia	
n. eventi totali	n. eventi > 10'	n. eventi totali	n. eventi > 10'
352	337	776	766
	97%		99%

Tabella 5.5: Numero di eventi ipo/iperglicemici totali del database Dexcom.

In Tabella 5.5 si riporta il numero di eventi totali di ipo/iperglicemia per i 63 soggetti delle serie Dexcom. Si nota subito che tali valori risultano molto più elevati rispetto a quelli incontrati nelle altre serie. Questo non solo perché il numero di soggetti e la durata media delle acquisizioni sono maggiori, ma anche perché le serie presentano oscillazioni talmente ampie che rientrano molto frequentemente nelle zone di allarme, così come illustrato nella serie di esempio in Figura 5.22.

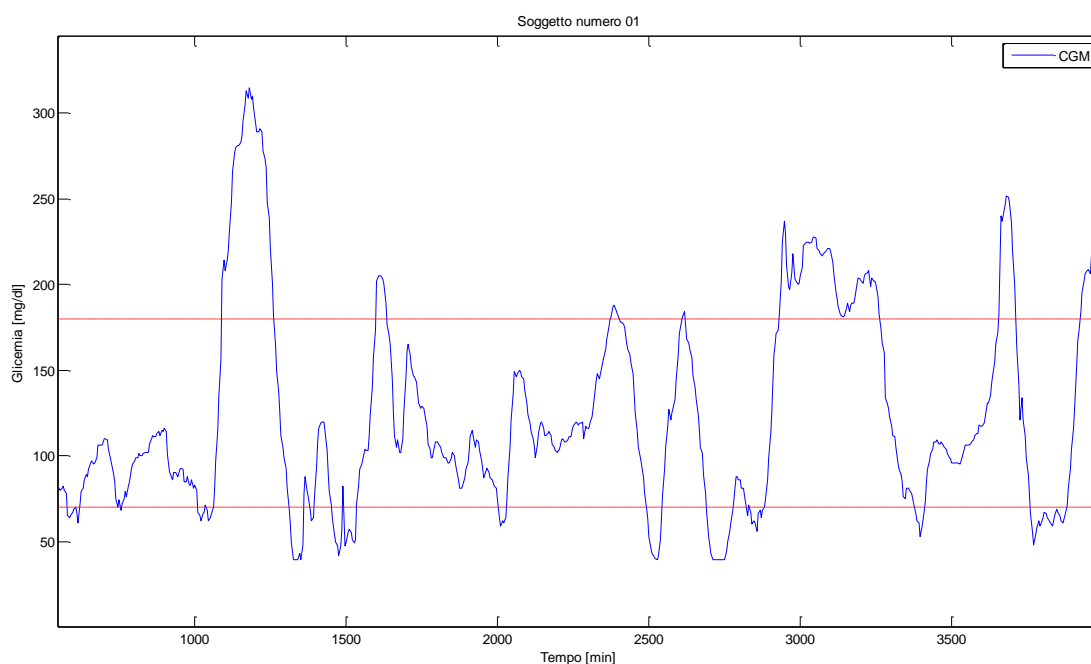


Figura 5.22: Esempio di serie proveniente dal database Dexcom.

La Figura 5.23 mostra l'analisi globale e di popolazione delle serie al variare della pesatura e del parametro di soglia α . Anche in questo caso, si sono dapprima valutate le prestazioni usando una pesatura uniforme e potenze crescenti di 2 e poi utilizzando pesature diverse. Si nota subito che le versioni filtrate non comportano particolari vantaggi rispetto alle serie CGM, anzi l'unica curva ROC che presenta un debole miglioramento è quella relativa alla pesatura uniforme.

Inoltre, si osserva che il valore di α per cui si ottengono i valori più elevati di sensibilità e specificità rimane ancora prossimo a 0.5. In Figura 5.24 si riportano anche le curve ROC relative alla pesatura che consente i risultati migliori con il database Menarini. In questo caso si osserva che con tale pesatura le prestazioni rimangono pressoché le stesse di quelle che si ottengono con pesatura unitaria uniforme. Infine, la Tabella 5.6 mostra i risultati numerici delle analisi in termini di sensibilità e specificità.

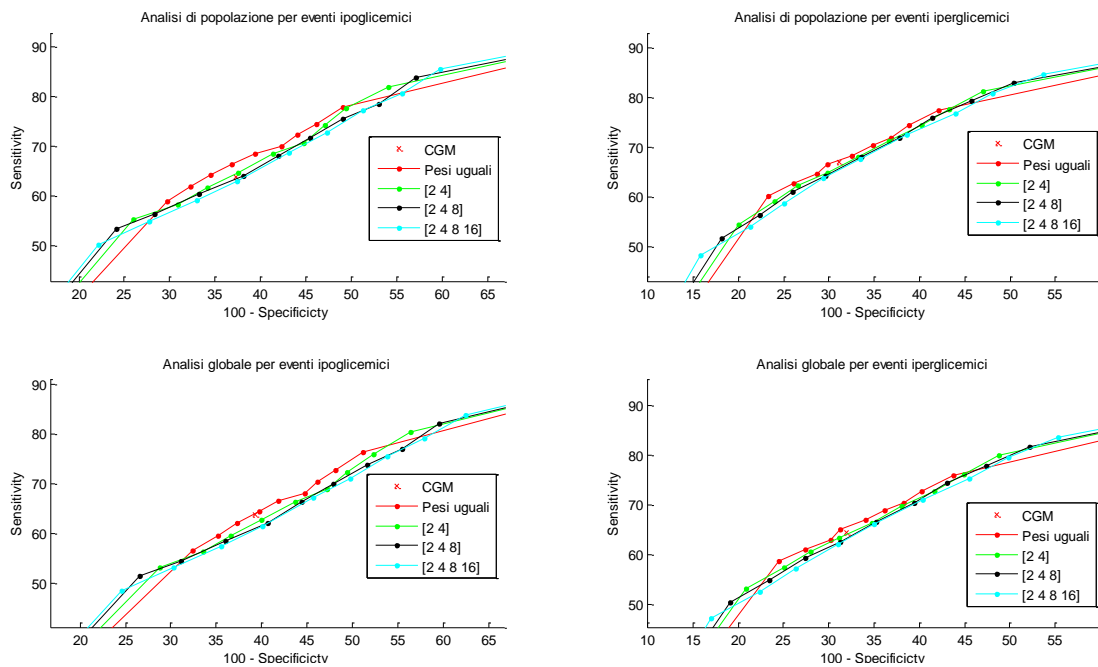


Figura 5.23: Curve ROC ottenute con i pesi indicati in figura. Intervallo di tolleranza di un campione (5 minuti).

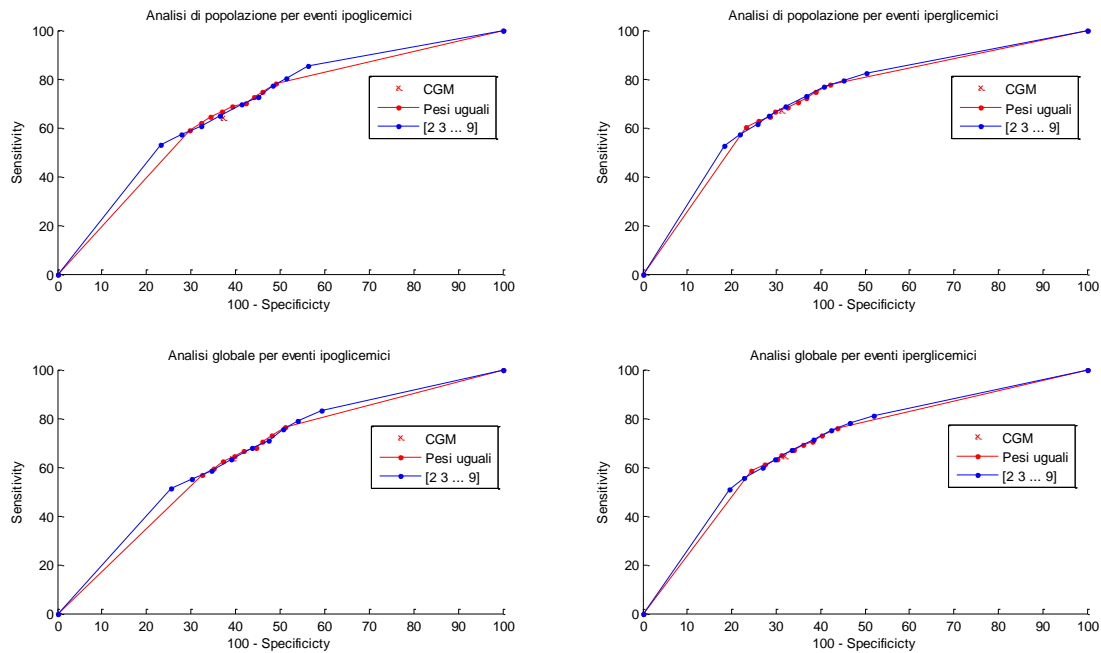


Figura 5.24: Curve ROC ottenute con i pesi indicati in figura. Intervallo di tolleranza di un campione (5 minuti).

		Pesi	Sensitività(%)	Specificità(%)	α	TOLLERANZA 1 CAMPIONE
EVENTI IPOGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	63.9	62.7	-	
		Pesi uniformi	66.5	63.1	0.6	
			64.3	65.6	0.7	
	[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	64.9	63.5	0.6		
	Analisi globale	CGM	63.7	60.8	-	
		Pesi uniformi	64.4	60.2	0.6	
[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]		63.2	61.0	0.6		

		Pesi	Sensitività(%)	Specificità(%)	α	TOLLERANZA 1 CAMPIONE
EVENTI IPERGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	67.1	68.9	-	
		Pesi uniformi	68.3	67.5	0.5	
			[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	68.7	67.9	
	Analisi globale	CGM	64.4	68.1	-	
		Pesi uniformi	65.1	68.7	0.6	
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	67.2	66.4	0.5	

Tabella 5.6: Valori di sensitività e specificità delle serie CGM e ottenuti con matrice dei pesi B identità e con vettore dei pesi [1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9], al variare della soglia di probabilità α .

5.3.2 Risultati sulle serie ricalibrate

In Tabella 5.7 si riporta il numero totale di eventi ipo/iperglicemici delle serie. Rispetto ai dati precedenti, il numero di eventi risulta sensibilmente inferiore, sia perché il numero di soggetti scende a 39, sia perché le serie presentano oscillazioni meno frequenti e meno ampie.

Ipoplicemia		Iperglicemia	
n. eventi totali	n. eventi > 10'	n. eventi totali	n. eventi > 10'
193	182	537	529
	94%		99%

Tabella 5.7: Numero di eventi ipo/iperglicemici totali delle serie ricalibrate Dexcom.

La Figura 5.25 illustra le curve ROC ottenute con le pesature già descritte. Si nota ancora una volta che non si evidenziano particolari differenze fra i diversi filtraggi. Tuttavia, osservando anche la Figura 5.26, si può dedurre che le matrici dei pesi B che consentono le prestazioni migliori sono ancora una volta quelle con pesatura unitaria uniforme e quelle che hanno come diagonale principale i vettori [1 ... 1 2 3 4 5] e [1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9].

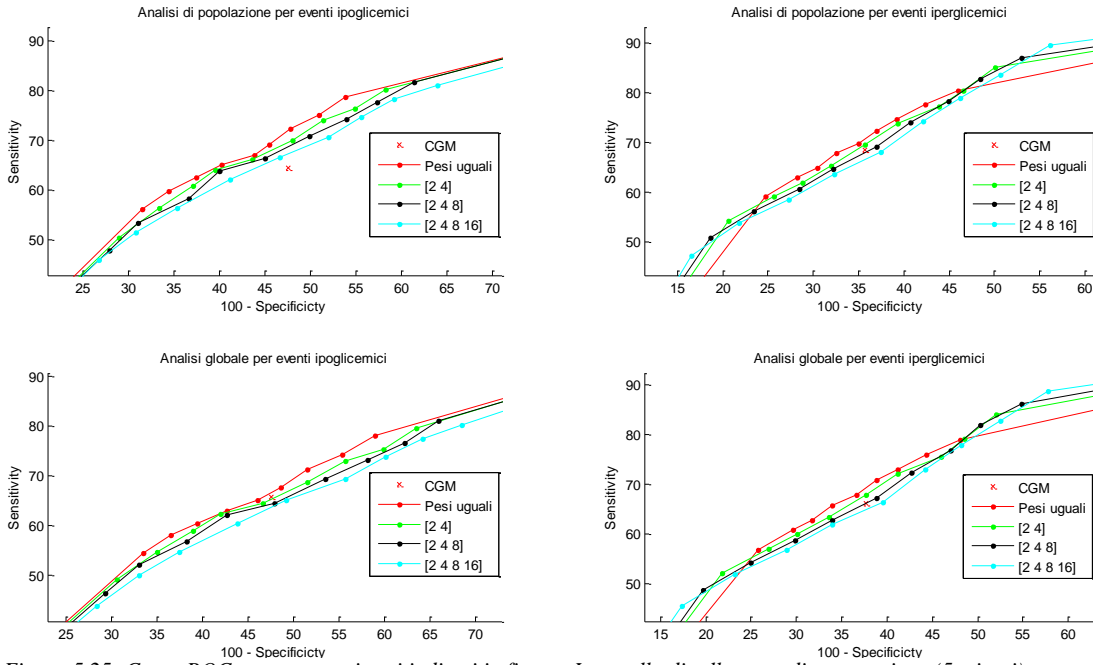


Figura 5.25: Curve ROC ottenute con i pesi indicati in figura. Intervallo di tolleranza di un campione (5 minuti).

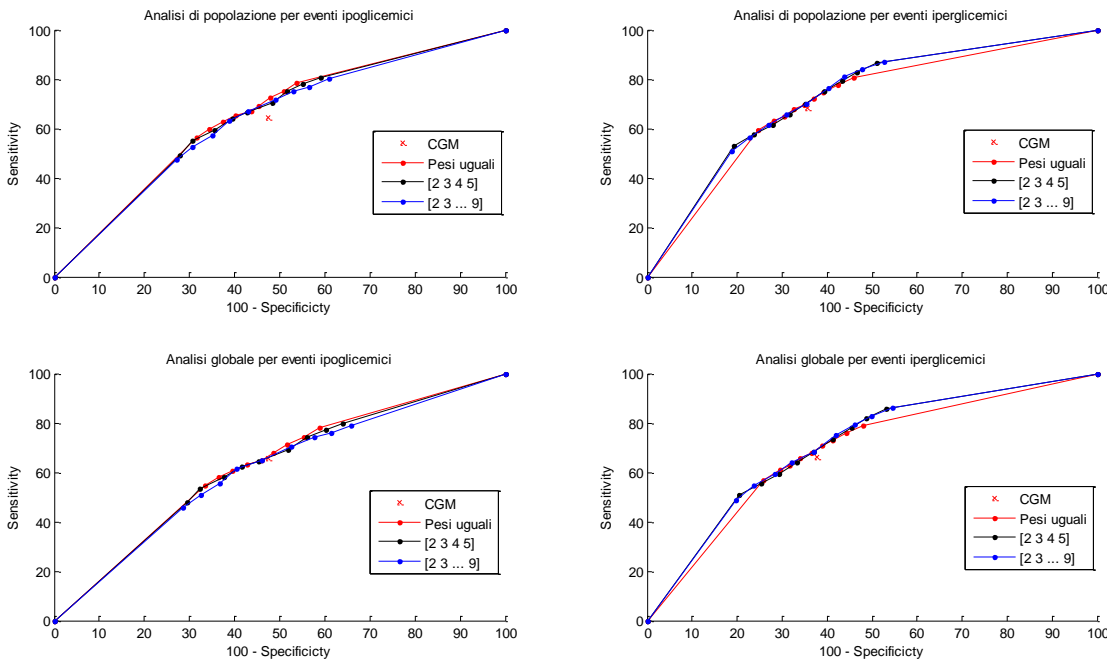


Figura 5.26: Curve ROC ottenute con i pesi indicati in figura. Intervallo di tolleranza di un campione (5 minuti).

Infine, si osserva che anche in questo caso i valori di sensitività e specificità vengono massimizzati per valori del parametro α pari a 0.5. In Tabella 5.8 vengono riportati i risultati numerici delle analisi.

		Pesi	Sensitività(%)	Specificità(%)	α		
EVENTI IPOGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	64.5	52.5	-	TOLLERANZA 1 CAMPIONE	
		Pesi uniformi	66.9	59.2	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5]	66.6	57.2	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	66.8	57.0	0.5		
	Analisi globale	CGM	65.7	52.5	-		
		Pesi uniformi	65.1	54.0	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5]	64.6	54.7	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	64.8	53.9	0.5		
EVENTI IPERGLICEMICI	Analisi di popolazione	CGM	68.5	64.4	-	TOLLERANZA 1 CAMPIONE	
		Pesi uniformi	69.8	65.0	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5]	70.0	64.7	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	69.9	64.6	0.5		
	Analisi globale	CGM	66.1	62.3	-		
		Pesi uniformi	67.8	63.4	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5]	68.4	62.9	0.5		
		[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	68.4	62.9	0.5		

Tabella 5.8: Valori di sensitività e specificità delle serie CGM e ottenuti con matrice dei pesi B identità e con vettore dei pesi [1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9] e [1 ... 1 2 3 4 5], al variare della soglia di probabilità α .

5.4 Analisi complessiva dei risultati

Dalle analisi eseguite sui tre database si può concludere che l'utilizzo di un filtraggio bayesiano in tempo reale per la riduzione della componente di rumore di misura sui dati CGM produce, in generale, un miglioramento nell'accuratezza della generazione degli allarmi rispetto ai dati CGM non filtrati. Come si è visto nelle Tabelle 5.2, 5.4, 5.6 e 5.8, l'entità del miglioramento può arrivare anche a 10 punti percentuale in termini di sensitività e specificità ed è funzione della matrice dei pesi B usata nel filtro, della soglia di probabilità α che si sceglie e dell'intervallo di tolleranza che si adotta in fase di valutazione degli allarmi.

In Tabella 5.9 si riportano la combinazione ottima di pesi e di α da utilizzare per ogni database. Per tutti i database analizzati si è osservato che il valore di α che consente di massimizzare i parametri di sensitività e specificità oscilla intorno a 0.5. Questo valore indica che l'approccio stocastico al filtraggio migliora le prestazioni della generazione di allarmi rispetto alle serie CGM non filtrate, ma anche che tale approccio non viene sfruttato appieno, in quanto un valore di 0.5 si traduce nell'utilizzo del solo valor medio in uscita dal filtro e riduce il valore puntuale di ogni serie filtrata, da variabile aleatoria gaussiana quale era stata inizialmente ipotizzata, ad un mero valore deterministico.

Dalle analisi eseguite, si è osservato che già adottando filtri con pesatura unitaria uniforme si possono ottenere risultati soddisfacenti e quasi sempre migliori di quelli ottenibili mediante le serie CGM non filtrate (vedi Tabelle 5.2, 5.4, 5.6 e 5.8). Inoltre, si è visto che pesature differenti possono talvolta comportare ulteriori miglioramenti, ma che la scelta della pesatura più idonea si è rivelata essere un problema non banale, specialmente quando si trattano serie molto rumorose, come nel caso del database Dexcom (vedi Tabella 5.8).

Tuttavia, i risultati ottenuti attraverso l'indagine compiuta sulle serie Menarini indicano che la pesatura migliore si ottiene pesando di meno gli ultimi 5-10 campioni della finestra di smoothing e utilizzando pesi che incrementano di una unità ad ogni campione, per esempio adottando una matrice B la cui diagonale è [1 ... 1 2 3 4 5].

	Sensore	Pesi	α	Tolleranza
EVENTI IPOGLICEMICI	Menarini	[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	0.5	2
	Abbott	Pesi uniformi	0.5	3
	Dexcom (serie originali)	[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	0.6	1
	Dexcom (serie ricalibrate)	Pesi uniformi	0.5	1
EVENTI IPERGLICEMICI	Menarini	[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	0.5	2
	Abbott	Pesi uniformi	0.5	3
	Dexcom (serie originali)	[1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]	0.5	1
	Dexcom (serie ricalibrate)	Pesi uniformi	0.5	1

Tabella 5.9: Tabella riassuntiva della combinazione di pesi, soglia α e intervallo di tolleranza che garantisce le prestazioni migliori per ogni database.

Capitolo 6

Conclusioni e sviluppi futuri

6.1 Considerazioni conclusive

La terapia convenzionale del diabete mediante ripetute misurazioni SMBG non garantisce un soddisfacente controllo glicemico, determinando spesso episodi pericolosi per la salute del paziente e frequenti escursioni oltre la soglia iperglicemica, con conseguente aumento della probabilità di incorrere in gravi complicanze a lungo termine. I dispositivi CGM forniscono un utile complemento al controllo tramite SMBG, consentendo un continuo monitoraggio della glicemia e segnalando eventuali escursioni oltre le soglie di allarme, talvolta con congruo anticipo. Tuttavia, allo stato attuale, a causa delle problematiche di calibrazione e delle componenti di rumore del segnale CGM, le prestazioni dei sistemi di allarme nei dispositivi CGM sono ancora piuttosto basse, tanto che il numero di falsi allarmi generati è spesso tale da determinare il fallimento della terapia (anche fino al 50% [2,3]).

In questa tesi si è affrontato il problema della generazione degli allarmi dopo l'applicazione di un metodo di *denoising* del segnale CGM in tempo reale, recentemente presentato in [8]. Il filtro si basa su uno smoothing bayesiano del

segnale e fornisce in uscita il valor medio e la deviazione standard dei valori glicemici filtrati, supposti essere variabili aleatorie gaussiane. In questo modo, si è ottenuto un metodo che consente non solo la riduzione del rumore di misura del segnale CGM, ma anche una stima dell'affidabilità della misura ottenuta, parametro che viene sfruttato per decidere se generare o meno gli allarmi ipo/iperglicemici. La generazione degli allarmi si basa infatti sulla probabilità che la variabile aleatoria corrispondente al valore di glicemia considerato assuma un valore maggiore della soglia iperglicemica o minore della soglia ipoglicemica. Affinché l'allarme venga generato, tale probabilità deve essere maggiore di una certa soglia di probabilità α fissata a priori.

Gli allarmi sono stati confrontati con quelli ottenuti tramite delle serie di riferimento derivate dalle serie CGM grezze mediante un filtro passa-basso di Butterworth e le serie CGM originali acquisite con tre diversi dispositivi CGM, ovvero il *DexCom Seven Plus CGM*[®], il *FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor*[®] e il *Glucoday System*[®]. E' evidente che per condurre un'analisi più aderente al vero sarebbe più adatto usare come riferimento le misurazioni plasmatiche invece delle serie ricavate dagli stessi dati da valutare. Tuttavia, lo scopo di questa trattazione non è tanto quello di verificare l'effettiva individuazione di eventi glicemici, quanto quello di valutare il miglioramento ottenibile con l'utilizzo del nuovo metodo di filtraggio. Per questo motivo, la procedura di confronto con l'utilizzo di serie di riferimento ricavate dalle serie CGM originali è sufficiente per garantire una valutazione adeguata. Il confronto è stato effettuato mediante la conta degli allarmi veri e falsi e la creazione di curve ROC, ottenute, nel caso delle serie filtrate, con diversi valori di sensitività e specificità al variare del parametro α .

I risultati ottenuti con i diversi database sono piuttosto soddisfacenti, con valori di sensitività e specificità che oscillano intorno al 50-60% per il database Dexcom e al 85-95% per il database Abbott. Nella quasi totalità dei casi analizzati, si è comunque dimostrato che esiste una combinazione di parametri con la quale è possibile almeno eguagliare, ma più spesso migliorare, i risultati ottenibili con le serie CGM originali. In particolare, gli studi effettuati dimostrano che le prestazioni

migliori si ottengono con valori di α prossimi a 0.5, ovvero che la deviazione standard in uscita dal filtro non fornisce informazione aggiuntiva rispetto a quella che già si ottiene con il valor medio. Pertanto, si deduce che l'effettiva efficacia del metodo è comprovata dai risultati, ma che tali risultati si possono già ottenere con il mero utilizzo del valor medio. Inoltre, si è dimostrato che la scelta della matrice dei pesi B assume un ruolo primario nell'ambito del filtraggio del segnale e può comportare un sensibile miglioramento delle prestazioni in termini di sensitività e specificità. Tuttavia, la scelta ottimale dei pesi non è banale e richiede un'indagine per tentativi. Nel caso del database Menarini si è trovato che la soluzione con cui si ottengono i risultati migliori è quella che adotta una matrice B la cui diagonale maggiore è il vettore [1 ... 1 2 3 4 5 6 7 8 9]. In fase di valutazione degli allarmi, anche l'intervallo di tolleranza all'inizio e alla fine di ogni evento glicemico influisce significativamente sulle prestazioni. In particolare, le curve ROC si spostano verso il vertice in alto a sinistra del grafico all'aumentare della tolleranza. L'introduzione di questo parametro è stata necessaria per una valutazione più equa delle prestazioni. Infatti, le serie filtrate sono inevitabilmente affette da un leggero ritardo rispetto alle serie CGM originali e per questo talvolta è sufficiente attendere qualche minuto affinché la serie filtrata torni "al passo" con la serie CGM.

In conclusione:

- il metodo descritto risulta efficace nella riduzione del rumore di misura del segnale CGM in tutti i casi studiati e può essere applicato in tempo reale;
- le prestazioni nella generazione di allarmi da serie filtrate migliorano rispetto alle serie CGM originali;
- l'approccio stocastico è limitato dal fatto che le prestazioni migliori si ottengono con α prossimo a 0.5, ovvero considerando i campioni glicemici come valori deterministici.

6.2 Sviluppi futuri

Verificata l'effettiva efficacia del metodo, un ulteriore miglioramento si potrebbe ottenere agendo sulla matrice dei pesi B, in modo tale da trovare la combinazione di pesi che massimizza le prestazioni della generazione di allarmi. Inoltre, sarebbe interessante applicare il filtraggio su altri database e valutare gli allarmi generati confrontando le serie filtrate con misurazioni di glucosio plasmatico, ottenute tramite SMBG. In questo modo si avrebbe la verifica dell'efficacia del metodo nella pratica e le prestazioni sulla generazione di allarmi potrebbero essere confrontate con i risultati ottenuti in letteratura.

Inoltre, un ulteriore sviluppo potrebbe riguardare l'analisi predittiva del segnale glicemico, che consentirebbe la generazione di allarmi glicemici con anticipo rispetto all'evento vero e proprio.

Appendice A

A.1 Filtro bayesiano

Nell'approccio bayesiano allo smoothing non solo si utilizzano le conoscenze sul legame esistente tra misure e grandezze da stimare, ma anche informazioni probabilistiche a priori su queste ultime. Supponendo di disporre di conoscenza a priori sul vettore aleatorio \mathbf{u} da stimare data dalla sua densità di probabilità a priori $f_{\mathbf{u}}(\mathbf{u})$ e che \mathbf{y} sia il vettore delle misure, lo scopo della stima bayesiana consiste nel calcolo della densità di probabilità a posteriori di \mathbf{u} dato \mathbf{y} , ovvero $f_{\mathbf{u}|\mathbf{y}}(\mathbf{u}|\mathbf{y})$. Tra tutti i possibili stimatori di \mathbf{u} , quello che rende minimo il valore atteso della norma dell'errore di stima $E[\|\tilde{\mathbf{u}}\|^2] = E[\|\mathbf{u}-\hat{\mathbf{u}}\|^2]$ è la media condizionata $E[\mathbf{u}|\mathbf{y}]$. Il calcolo di tale stimatore è di norma molto difficoltoso, ma può essere ottenuto analiticamente nel caso di vettori gaussiani. Infatti, se \mathbf{u} e \mathbf{y} sono vettori aleatori gaussiani, con medie $\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{u}}$ e $\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{y}}$ e matrici di covarianza $\Sigma_{\mathbf{u}}$ e $\Sigma_{\mathbf{y}}$, si può dimostrare che la stima $\hat{\mathbf{u}}$ è lineare ed ha espressione:

$$\hat{\mathbf{u}} = \boldsymbol{\mu}_{\mathbf{u}} + \Sigma_{\mathbf{u}\mathbf{y}}\Sigma_{\mathbf{y}}^{-1}(\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}_{\mathbf{y}}) \quad (1)$$

e che il vettore dell'errore di stima è anch'esso gaussiano, a media nulla e matrice di covarianza:

$$\Sigma_{\tilde{\mathbf{u}}} = \Sigma_{\mathbf{u}} - \Sigma_{\mathbf{u}\mathbf{y}}\Sigma_{\mathbf{y}}^{-1}\Sigma_{\mathbf{y}\mathbf{u}} \quad (2)$$

Per la stima bayesiana, nel caso di vettori aleatori gaussiani sarà quindi necessario conoscere la descrizione statistica congiunta dei primi due ordini dei vettori \mathbf{u} e \mathbf{y} .

Nel caso specifico di questa trattazione, si è adottato un modello additivo vettoriale per le misure del tipo:

$$\mathbf{y} = \mathbf{u} + \mathbf{v} \quad (3)$$

dove \mathbf{y} è il vettore dei valori misurati di glicemia dal sensore CGM per ogni istante di campionamento, \mathbf{u} è il vettore incognito dei valori veri di glicemia e \mathbf{v} è il vettore del rumore di misura, supposto essere gaussiano, a media nulla e con matrice di covarianza Σ_v . L'applicazione del filtro bayesiano mira proprio alla riduzione del rumore di misura \mathbf{v} , insito nelle serie CGM. Nell'ipotesi che \mathbf{u} e \mathbf{v} siano vettori aleatori gaussiani e incorrelati, è facile dedurre che anche \mathbf{y} risulta gaussiano, a media $\boldsymbol{\mu}_u$ e matrice di covarianza $\Sigma_y = \Sigma_u + \Sigma_v$, e che $\Sigma_{\mathbf{u}\mathbf{y}} = \Sigma_u$ [10]. Pertanto, le espressioni (1) e (2) diventano:

$$\hat{\mathbf{u}} = \boldsymbol{\mu}_u + \Sigma_u(\Sigma_u + \Sigma_v)^{-1}(\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}_u) \quad (4)$$

$$\Sigma_{\hat{\mathbf{u}}} = \Sigma_u - \Sigma_u(\Sigma_u + \Sigma_v)^{-1}\Sigma_u \quad (5)$$

E applicando il lemma di inversione di matrice a (4) e (5) si ottengono:

$$\hat{\mathbf{u}} = \boldsymbol{\mu}_u + (\Sigma_v^{-1} + \Sigma_u^{-1})^{-1}\Sigma_v^{-1}(\mathbf{y} - \boldsymbol{\mu}_u) \quad (6)$$

$$\Sigma_{\hat{\mathbf{u}}} = (\Sigma_v^{-1} + \Sigma_u^{-1})^{-1} \quad (7)$$

Un modello probabilistico a priori che descrive verosimilmente il segnale incognito di glicemia \mathbf{u} consiste in una integrazione multipla di rumore bianco:

$$\Sigma_u = \lambda^2(F^T F)^{-1}, \quad F = \Delta^m$$

dove λ^2 è la varianza del segnale, m è l'ordine di integrazione e Δ è una matrice di Toeplitz del tipo:

$$\Delta = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & -1 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 1 & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & -1 & 1 \end{bmatrix}$$

La scelta del numero di integratori da usare non è immediata, ma per un segnale omogeneamente regolare come il profilo di glicemia si può adottare una doppia integrazione ($m=2$). Per la descrizione statistica del rumore di misura \mathbf{v} si è usato una matrice di covarianza a priori:

$$\Sigma_{\mathbf{v}} = \sigma^2 \mathbf{B}$$

dove σ^2 è la varianza del rumore di misura e \mathbf{B} è la matrice dei pesi associati ad ogni singolo campione. Sostituendo le due matrici di covarianza appena descritte nelle equazioni (6) e (7) si ottengono:

$$\hat{\mathbf{u}} = (\mathbf{B}^{-1} + \gamma \mathbf{F}^T \mathbf{F})^{-1} \mathbf{B}^{-1} \mathbf{y}, \quad \gamma = \frac{\lambda^2}{\sigma^2} \quad (8)$$

$$\Sigma_{\hat{\mathbf{u}}} = \sigma^2 (\mathbf{B}^{-1} + \gamma \mathbf{F}^T \mathbf{F})^{-1} \quad (9)$$

Il parametro di regolarizzazione γ è indicativo della misura con cui la stima segue l'andamento dei dati e si affida all'informazione a priori. In particolare, per grandi valori di γ si privilegeranno stime che si affidano molto all'informazione a priori, determinando quindi una stima molto regolare, a scapito dell'utilizzo dei dati ("oversmoothing"); viceversa, per piccoli valori di γ la stima seguirà molto bene i dati e utilizzerà di meno l'informazione a priori ("overfitting"). Si noti che per semplicità nell'equazione (8) si introduce l'ipotesi di media $\boldsymbol{\mu}_{\mathbf{u}}$ nulla.

Quando sia la varianza del rumore di misura σ^2 che la varianza del segnale λ^2 sono incognite, la scelta del parametro di regolarizzazione diventa uno degli aspetti più delicati del processo di smoothing bayesiano, in quanto è fondamentale per ottenere il giusto compromesso tra aderenza ai dati e utilizzo dell'informazione a priori, ovvero tra aderenza ai dati e regolarità del segnale. In questi casi, γ può essere determinato tramite un processo iterativo, chiamato criterio di consistenza, in modo che venga soddisfatta l'equazione:

$$\frac{WRSS(\gamma)}{n - q(\gamma)} = \gamma \frac{WESS(\gamma)}{q(\gamma)} \quad (10)$$

dove $WRSS(\gamma) = (\mathbf{y} - \hat{\mathbf{u}})^T \mathbf{B}^{-1} (\mathbf{y} - \hat{\mathbf{u}})$ e $WESS(\gamma) = \hat{\mathbf{u}}^T \mathbf{F}^T \mathbf{F} \hat{\mathbf{u}}$, n è il numero di campioni che costituiscono il vettore delle misure di glicemia \mathbf{y} e $q(\gamma) = \text{trace}(\mathbf{B}^{-1/2} (\mathbf{B}^{-1} + \gamma \mathbf{F}^T \mathbf{F})^{-1} \mathbf{B}^{-1/2})$

^{1/2}). Una volta calcolato il valore γ^0 che soddisfa (10) a meno di una tolleranza prestabilita, è possibile ricavare σ^2 come:

$$\sigma^2 = \frac{WRSS(\gamma^0)}{n - q(\gamma^0)}$$

e infine calcolare λ^2 dalla definizione di γ in (8).

A.1.1 Cambio di coordinate

Il calcolo della stima $\hat{\mathbf{u}}$ espresso in (8) è un processo piuttosto oneroso dal punto di vista computazionale, in quanto richiede $o(n^3)$ operazioni solo per l'inversione della matrice $(\mathbf{B}^{-1} + \gamma \mathbf{F}^T \mathbf{F})$. Il procedimento è ulteriormente rallentato dal fatto che la stima viene calcolata più volte prima di trovare il valore di γ che soddisfa l'equazione (10). Per ovviare al problema dell'inversione di matrice si è pertanto scelto di eseguire un cambio di coordinate tramite *Singular Value Decomposition* (SVD). Dopo aver definito la matrice $\mathbf{H} = \mathbf{B}^{-1/2} \mathbf{F}^{-1}$ e calcolato le matrici \mathbf{U} , \mathbf{V} e \mathbf{D} che definiscono la sua SVD, tali che $\mathbf{U}^T \mathbf{H} \mathbf{V} = \mathbf{D}$, è stato effettuato il seguente cambio di coordinate:

$$\boldsymbol{\xi} = \mathbf{U}^T \mathbf{B}^{-1/2} \mathbf{y}$$

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \mathbf{U}^T \mathbf{B}^{-1/2} \mathbf{v}$$

$$\boldsymbol{\eta} = \mathbf{V}^T \mathbf{F} \mathbf{u}$$

dove $\boldsymbol{\xi}$ rappresenta il vettore delle misure secondo le nuove coordinate, $\boldsymbol{\varepsilon}$ il vettore dell'errore di misura e $\boldsymbol{\eta}$ il vettore dei valori di glicemia. Il modello delle misure passa quindi da (3) a:

$$\boldsymbol{\xi} = \mathbf{D} \boldsymbol{\eta} + \boldsymbol{\varepsilon} \quad (11)$$

Ricordando che la matrice di covarianza di un generico vettore aleatorio $\mathbf{y} = \mathbf{x} \mathbf{A}$ è $\Sigma_{\mathbf{y}} = \mathbf{A}^T \Sigma_{\mathbf{x}} \mathbf{A}$ e che \mathbf{U} e \mathbf{V} sono matrici quadrate unitarie ($\mathbf{U}^T \mathbf{U} = \mathbf{I}_n$, $\mathbf{V}^T \mathbf{V} = \mathbf{I}_n$), le matrici di covarianza dei vettori $\boldsymbol{\varepsilon}$ e $\boldsymbol{\eta}$ sono $\Sigma_{\boldsymbol{\varepsilon}} = \sigma^2 \mathbf{I}_n$ e $\Sigma_{\boldsymbol{\eta}} = \lambda^2 \mathbf{I}_n$. Pertanto la stima bayesiana nelle nuove coordinate diventa:

$$\hat{\boldsymbol{\eta}} = (\mathbf{D}^T \mathbf{D} + \gamma \mathbf{I}_n)^{-1} \mathbf{D}^T \boldsymbol{\xi} \quad (12)$$

$$\Sigma_{\hat{\boldsymbol{\eta}}} = \sigma^2 (\mathbf{D}^T \mathbf{D} + \gamma \mathbf{I}_n)^{-1} \quad (13)$$

Il calcolo delle nuove stime non richiede l'inversione di alcuna matrice e gli elementi della matrice diagonale (12) possono essere calcolati mediante operazioni scalari con complessità $o(n)$:

$$\hat{\eta}_i = \frac{d_i}{d_i^2 + \gamma} \xi_i, \quad i = 1, \dots, n$$

dove d_i sono gli elementi della diagonale della matrice D .

Analogamente si possono calcolare i parametri $WRSS(\gamma)$, $WESS(\gamma)$ e $q(\gamma)$, con cui è possibile derivare il valore di γ che soddisfa (10):

$$WRSS(\gamma) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\gamma \xi_i}{d_i^2 + \gamma} \right)^2$$

$$WESS(\gamma) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{d_i \xi_i}{d_i^2 + \gamma} \right)^2$$

$$q(\gamma) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i^2}{d_i^2 + \gamma}$$

Dopo aver calcolato γ è possibile tornare alle coordinate di partenza tramite:

$$\hat{\mathbf{u}} = F^{-1}V\hat{\boldsymbol{\eta}} \quad (14)$$

Si noti che con il passaggio alle nuove coordinate la complessità computazionale per ogni singola iterazione di γ si riduce da $o(n^3)$ a $o(n)$.

A.2 Dettagli implementativi

Nel calcolo della stima bayesiana in (8) si è introdotta l'ipotesi che il segnale \mathbf{u} sia a media nulla. Viene di seguito fornita una giustificazione di tale scelta. Il segnale CGM può essere interpretato come una realizzazione di un processo aleatorio non stazionario. Pertanto, ogni finestra di smoothing che si considera presenta una media diversa da quella delle altre finestre. Per ottenere un segnale a media nulla bisognerebbe quindi calcolare la media di ogni finestra e sottrarla al segnale in ingresso al filtro. Inoltre, il segnale CGM contenuto in una generica finestra è non

causale, mentre l'applicazione dello smoothing bayesiano richiede per ipotesi segnali causali.

Per ovviare a questi problemi si possono intraprendere due soluzioni. La prima consiste nell'estensione della griglia temporale del segnale per tempi precedenti all'istante iniziale della finestra, fino teoricamente a meno infinito e nella generazione di un segnale fittizio che parta da meno infinito e raggiunga il valore del primo campione della finestra. Una volta ottenuto il nuovo segnale, si procede al filtraggio bayesiano sull'intera griglia temporale, ma si considera solo la stima ottenuta dall'istante iniziale in poi, ovvero quella relativa al segnale originale. La seconda soluzione consiste nel sottrarre al segnale da filtrare il valore del campione iniziale, per poi sommarlo nuovamente alla stima ottenuta dopo lo smoothing bayesiano.

La prima soluzione, benché formalmente più corretta della seconda dal punto di vista teorico, presenta lo svantaggio di un maggior carico computazionale, a fronte di stime comparabili con quelle ottenibili con il secondo metodo. Nel caso pratico si è pertanto scelto di adottare la seconda soluzione, ovvero di sottrarre al segnale in ingresso al filtro il valore del campione iniziale. In questo modo si è aggirato il problema della non causalità del segnale e, allo stesso tempo, si è approssimato il segnale in ingresso al filtro come un segnale a media nulla.

Bibliografia

- [1] G. McGarraugh, “*Alarm Characterization for Continuous Glucose Monitors Used as Adjuncts to Self-Monitoring of Blood Glucose*”, Journal of Diabetes Science and Technology, volume 4, numero 1, pp. 41-48, gennaio 2010.
- [2] G. McGarraugh, “*Alarm Characterization for a Continuous Glucose Monitor That Replaces Traditional Blood Glucose Monitoring*”, Journal of Diabetes Science and Technology, volume 4, numero 1, pp. 49-56, gennaio 2010.
- [3] A. Kamath et al., “*Methods of Evaluating the Utility of Continuous Glucose Monitor Alerts*”, Journal of Diabetes Science and Technology, volume 4, numero 1, pp. 57-66, gennaio 2010.
- [4] J. Mastrototaro et al., “*Practical Considerations in the Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring Alerts*”, Journal of Diabetes Science and Technology, volume 4, numero 3, pp. 733-739, maggio 2010.
- [5] V. Skladnev et al., “*Clinical Evaluation of a Noninvasive Alarm System for Nocturnal Hypoglycemia*”, Journal of Diabetes Science and Technology, volume 4, numero 1, pp. 67-74, gennaio 2010.
- [6] A. Facchinetti, G. Sparacino, C. Cobelli, “*Enhanced Accuracy of Continuous Glucose Monitoring by Online Extended Kalman Filtering*”, Diabetes Technology & Therapeutics, volume 12, numero 5, pp. 353-362, 2010.
- [7] C. King et al., “*Modeling of Calibration Effectiveness and Blood-to-Interstitial Glucose Dynamics as Potential Confounders of the Accuracy of*

- Continuous Glucose Sensors during Hyperinsulinemic Clamp*”, Journal of Diabetes Science and Technology, volume 1, numero 3, pp. 317-322, maggio 2007.
- [8] A. Facchinetti, G. Sparacino, C. Cobelli, “*An Online Self-Tunable Method to Denoise CGM Sensor Data*”, IEEE Transactions On Biomedical Engineering, volume 52, numero 3, pp.634-641, marzo 2010.
- [9] G. Sparacino, A. Facchinetti, A. Maran, C. Cobelli, “*Continuous Glucose Monitoring Time Series and Hypo/Hyperglycemia Prevention: Requirements, Methods, Open Problems*”, Current Diabetes Reviews, numero 4, pp. 181-192, 2008.
- [10] Dispense del corso di “Analisi di Dati Biologici” del prof. G. Sparacino.
- [11] B. Bode et al., “*Alarms Based on Real-Time Sensor Glucose Values Alert Patients to Hypo and Hyperglycemia: The Guardian Continuous Glucose Monitoring System*”, Diabetes Technology & Therapeutics, volume 6, numero 2, pp. 105-113, 2004.
- [12] B. Buckingham et al., “*Preventing Hypoglycemia Using Predictive Alarm Algorithms and Insulin Pump Suspension*”, Diabetes Technology & Therapeutics, volume 11, numero 2, pp. 93-97, 2009.
- [13] A. Maran et al., “*Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring in Diabetic Patients*”, Diabetes Care, volume 25, numero 2, pp. 347-352, febbraio 2002.
- [14] B. Feldman et al., “*A Continuous Glucose Sensor Based On Wired Enzyme Technology – Results from a 3-Day Trial in Patients with Type 1 Diabetes*”, Diabetes Technology & Therapeutics, volume 5, numero 5, pp. 769-779, 2003.
- [15] D.C. Klonoff et al., “*Benefits and Limitations of Self-Monitoring of Blood Glucose*”, Journal of Diabetes Science and Technology, volume 1, numero 1, pp. 130-132, gennaio 2007.
- [16] www.museodeldiabete.com
- [17] www.who.int
- [18] www.diabetes.org

Bibliografia

- [19] M.E. Wilinska et al., “*Overnight Closed-Loop Insulin Delivery with Model Predictive Control: Assessment of Hypoglycemia and Hyperglycemia Risk Using Simulation Studies*”, Journal of Diabetes Science and Technology, volume 3, numero 5, pp. 1109-1120, settembre 2009.
- [20] B. Kovatchev et al., “Quantifying Temporal Glucose Variability in Diabetes via Continuous Glucose Monitoring: Mathematical Methods and Clinical Application”, Diabetes Technology & Therapeutics, volume 7, numero 6, pp. 849-862, 2005.
- [21] <http://www.progettodiabete.org>
- [22] B. Buckingham, “Dawn of Real-Time Continuous Glucose Sensing”, Diabetes Technology & Therapeutics, volume 5, numero 3, pp. 381-383, 2003.
- [23] G. Sparacino et al., “*Glucose Concentration can be Predicted Ahead in Time From Continuous Glucose Monitoring Sensor Time-Series*”, IEEE Transactions On Biomedical Engineering, volume 54, numero 5, pp.931-937, maggio 2007.
- [24] <http://www.medtronicdiabetes.com>
- [25] B. Kovatchev et al., “*Comparison of the Numerical and Clinical Accuracy of four Continuous Glucose Monitors*”, Diabetes Care, volume 31, pp. 1160-1164, 2008.
- [26] <http://www.menarinidiag.co.uk>
- [27] <http://www.dexcom.com>
- [28] <http://www.abbottdiabetescare.co.uk>