

Un metodo online per la prevenzione
del rischio di shock glicemici in pazienti diabetici
da dati di monitoraggio continuo del glucosio

Michele Schiavon

20 Aprile 2010

Sommario

Il diabete mellito è una patologia tanto diffusa da essere considerata una patologia sociale, ma al di là della sua diffusione, ciò che la rende un problema socio-economico è la sua incredibile relazione con complicanze altamente invalidanti: la sua cura quindi ha come obiettivo non solo il miglioramento dello stato di salute del paziente, ma anche di prevenire le complicanze d'organo. Questa patologia è provocata da un difetto nella regolazione metabolica del sistema glucosio-insulina dovuto o ad un'assenza di produzione di questo ormone da parte delle cellule β del pancreas (diabete mellito "tipo 1") o da anomalie fisiopatologiche che portano ad un'alterata compensazione di tale meccanismo (diabete mellito "tipo 2"). Il risultato, in entrambi i casi, consiste in un aumento cronico della concentrazione ematica di glucosio che viene controllata mediante un frequente monitoraggio dei valori glicemici sulla base del quale è possibile regolare le somministrazioni giornaliere di insulina o farmaci ipoglicemizzanti, con l'obiettivo di ottenere una situazione il più simile possibile al comportamento di un pancreas sano. Il miglior controllo del diabete mellito a lungo termine si ottiene mantenendo i livelli glicemici all'interno del normale range di sicurezza attraverso una terapia insulinica intensiva: elevati valori cronici di glicemia sono infatti causa di molte complicanze su l'intero organismo, ma un eccessivo dosaggio insulinico o un intenso potenziamento dei suoi effetti, portano a fenomeni di ipoglicemia che, se non adeguatamente trattata, può presentare conseguenze irreversibili. I pazienti diabetici quindi si affacciano ogni giorno con problemi di ottimizzazione della terapia insulinica con l'obiettivo di mantenere uno stretto controllo glicemico senza aumentare il rischio di ipoglicemia.

L'ottimizzazione della terapia insulinica quindi prevede di mantenere il segnale glicemico all'interno del normale range di sicurezza ($70 \div 180$ mg/dl) e di limitarne le oscillazioni nello spazio ipoglicemico ($20 \div 70$ mg/dl) ed iperglicemico ($180 \div 600$ mg/dl). L'ambiente glicemico in cui vengono estratti questi valori risulta essere sostanzialmente asimmetrico a causa delle diverse dimensioni dei range glicemici e per il fatto che il "centro clinico" a cui la terapia del controllo aspira, non corrisponda al centro numerico della scala; tutto ciò rende impossibile quantificare in maniera equa entrambe queste tendenze: iperglicemia cronica e incidenza di ipoglicemie. Al fine di quan-

tificare in maniera equa i fenomeni di iperglicemia ed ipoglicemia, è stata sviluppata da Kovatchev et al. nel 1997 una funzione di rischio che converte ogni singolo valore glicemico in un valore numerico che esprime il concetto di pericolo associato a quella particolare condizione clinica, indipendentemente dalla regione di appartenenza del campione. Tale funzione, oltre a simmetrizzare lo spazio glicemico, permette di estrarre degli indici che risultano essere correlabili con i tradizionali mezzi per la valutazione del controllo glicemico (HbA_{1c}) e sensibili al rischio di imminenti ipoglicemie. Il limite di tale funzione consiste nell'impossibilità di distinguere valori glicemici identici dal punto di vista statico, ma molto differenti per quello dinamico, poiché essa effettua una conversione statica di campioni glicemici.

L'obiettivo di questo lavoro quindi parte dal presupposto di sviluppare una nuova funzione di rischio al fine di integrare l'informazione dinamica del segnale glicemico, proveniente dai sensori per il monitoraggio continuo del glucosio, in maniera tale da poter distinguere situazioni di differente rischio clinico in base non solo al valore glicemico istantaneo, ma anche al trend del segnale glicemico in quel determinato range temporale. L'applicazione di questa nuova funzione di rischio, in ambiente simulato, ha dimostrato che, rispetto alla precedente funzione di rischio, l'informazione dinamica ad essa integrata permette di anticipare gli attraversamenti di soglia ipo-iperglicemici, andando così a sviluppare un metodo online di misura e prevenzione di shock glicemici, nello spazio del rischio, senza l'ausilio di alcun algoritmo di predizione. L'applicazione online di questa funzione in un ambiente rumoroso, ha richiesto lo sviluppo di algoritmi di filtraggio causale non banali al fine di estrarre valori del segnale glicemico e della sua dinamica il più possibile accurati. La valutazione del comportamento di tale funzione su dati reali, provenienti da diversi sensori con proprietà tecniche differenti tra loro, ha permesso di validare la capacità di anticipare gli attraversamenti di soglia ipo-iperglicemica nello spazio simmetrizzato del rischio.

Nel *Capitolo 1* viene delineato l'ambiente di lavoro e gli obiettivi da perseguire per il superamento dei limiti statici imposti dalla funzione di rischio precedentemente sviluppata.

Nel *Capitolo 2*, una volta delineate le linee guida per la realizzazione di uno strumento dinamico nello spazio simmetrizzato del rischio, ne viene fornita una descrizione parametrica di base che dovrà essere opportunamente testata e calibrata. Già a questo punto vengono descritte, in via del tutto generica, i vantaggi che tale struttura offre rispetto alla vecchia funzione di rischio e le possibili applicazioni in campo biomedicale.

Nel *Capitolo 3* viene descritta una tecnica per il processing online del segnale glicemico, proveniente da dati di monitoraggio continuo del glucosio, che è fondamentale per una corretta implementazione di questa nuova funzione in un contesto reale di lavoro.

Nel *Capitolo 4* viene applicata, e opportunamente tarata, la nuova funzione di rischio in un contesto di dati simulati privi di rumore di misura

aggiunto per valutarne le proprietà intrinseche. Successivamente viene generato e salvato del rumore di misura con proprietà note, che viene poi aggiunto a questi dati simulati in maniera tale da poter applicare e le tecniche di processing online del segnale glicemico e valutare i risultati ottenuti in un contesto più realistico.

Nel *Capitolo 5* vengono applicate le tecniche di processing online del segnale glicemico e la nuova funzione di rischio ottimizzata, sviluppata nel corso del capitolo precedente, in un contesto reale sfruttando un dataset proveniente da diversi sensori per il monitoraggio continuo del glucosio minimamente invasivo. In questo contesto, senza soffermarsi sulle proprietà tecniche di ogni singolo sensore, vengono valutati i risultati, confrontandoli con i dati reali e con dati provenienti da un opportuno filtraggio offline degli stessi, ottenuti dall'applicazione della nuova funzione di rischio e delle tecniche di stima online del segnale.

Indice

1	Il controllo del diabete mellito e sua valutazione	1
1.1	Cenni storici sullo studio del diabete	1
1.2	Fisiopatologia generale del diabete	2
1.3	Diagnosi e classificazione del diabete	4
1.3.1	Fisiopatologia del diabete “tipo 1”	5
1.3.2	Fisiopatologia del diabete “tipo 2”	5
1.4	Patologie invalidanti connesse	6
1.5	Controllo del diabete	8
1.6	Valutazione del controllo metabolico	9
1.7	Indici di rischio	11
1.7.1	Simmetrizzazione della scala glicemica	11
1.7.2	Funzione rischio	13
1.7.3	Calcolo degli indici LBGI e HBGI	14
1.8	Applicazioni in letteratura degli indici di rischio	15
1.8.1	Dati di Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG)	16
1.8.2	Dati di Continuous Glucose Monitoring (CGM)	17
1.9	Obiettivo e presentazione della tesi	19
2	Una nuova funzione di rischio: idea e formulazione	21
2.1	Limiti della funzione di rischio statico	21
2.2	Dal rischio statico al rischio dinamico	23
2.2.1	Progettazione concettuale della funzione di rischio dinamico	23
2.2.2	Definizione dei parametri della funzione di rischio dinamico	26

2.3	Illustrazione di un esempio concettuale	30
2.4	Conclusioni	32
3	Algoritmi per il calcolo online della funzione di rischio dinamico	33
3.1	Formulazione del problema	33
3.2	Approccio bayesiano allo smoothing e deconvoluzione	34
3.3	Calcolo della funzione di rischio dinamico	37
3.3.1	Smoothing	38
3.3.2	Deconvoluzione	38
3.4	Miglioramento dell'efficienza computazionale	41
3.5	Implementazione online	42
3.6	Conclusioni	43
4	Valutazione della funzione di rischio dinamico e ottimizzazione dei suoi parametri su dati simulati	45
4.1	Applicazione a dati non rumorosi	46
4.1.1	Componente derivativa della funzione di rischio dinamico	46
4.1.2	Parametro μ	51
4.2	Applicazione a dati rumorosi	55
4.2.1	Finestratura	55
4.2.2	Pesatura dei dati	59
4.2.3	Frequenza di campionamento	62
4.3	Discussione dei risultati da dati simulati	66
4.3.1	Discussione dei risultati da dati non rumorosi	66
4.3.2	Discussione dei risultati da dati rumorosi	69
4.4	Conclusioni	73
5	Applicazione della funzione di rischio statico e dinamico su dati reali	75
5.1	Dataset	75
5.1.1	Pre-trattamento dei dati	76
5.2	Applicazione a dati reali	79
5.2.1	Dati originali interpolati	79
5.2.2	Dati originali interpolati filtrati	85
5.3	Discussione dei risultati	91

Capitolo 1

Il controllo del diabete mellito e sua valutazione

1.1 Cenni storici sullo studio del diabete

Malattie con il quadro clinico del diabete sono conosciute fin dall'antichità. Infatti, nel papiro egizio di Elbers, databile intorno al 1550 a.C., si identifica la poliuria come sintomo. La parola "diabete" deriva dal greco "diabaino", che significa sifone. Con Arateo di Cappadocia, II secolo d.C., per la prima volta si diede una descrizione clinica della malattia, notando l'aumento del flusso urinario, la sete e il calo ponderale. Il sapore dolce, simile al miele, dell'urina (caratteristico dello stato poliurico), in grado di attrarre formiche ed altri insetti, è stato riportato dal medico indiano Sushrut. Questa descrizione fa anche riferimento alle due forme di diabete: il più comune, che si manifesta nell'anziano sovrappeso e sedentario, e l'altro, nei soggetti giovani e magri; questa suddivisione empirica prediceva la classificazione moderna del diabete. Esso è rimasto a lungo trascurato in Europa fino al XVII secolo in cui si riscoprì la dolcezza delle urine nel diabetico e, nel secolo dopo, Dobson dimostrò che la dolcezza dell'urina e del sangue era dovuta allo zucchero, finché Rollo nel 1809 coniò l'aggettivo "mellito" per la malattia (parola greca e latina per il "miele"). Nel XIX secolo, il fisiologo Bernard scoprì che lo zucchero che compare nelle urine viene immagazzinato dal fegato sotto forma di glicogeno e dimostrò un legame esistente tra il sistema nervoso centrale ed il diabete. Successivamente, nel 1889, Mincowski e von Mering dimostrarono che il diabete era un disordine di origine pancreatica rimuovendo il pancreas ad un cane, il quale successivamente mostrò i segni tipici del diabete. Langerhans fu il primo a descrivere piccoli aggregati di cellule in preparati istologici di pancreas, che vennero indagati da Laguesse nel 1893 scoprendo che questi aggregati facevano parte del tessuto endocrino del pancreas, producendo un ormone che abbassava i livelli ematici di

glucosio. Nel 1921 fu scoperta l'*insulina* da un gruppo di ricerca formato da Banting, Best, Macleod e Collip, di cui i primi due iniettarono a cani diabetici estratti a freddo di questo ormone dimostrando una diminuzione della concentrazione ematica di glucosio. Successivamente venne migliorata la tecnica di estrazione e purificazione dell'insulina del pancreas e fu applicata per la prima volta ad un essere umano, con risultati soddisfacenti che portarono al premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina nel 1923. Fra le principali conquiste dall'introduzione dell'insulina nella pratica clinica c'è stata la scoperta nel 1955 della sua struttura primaria, mentre Hodgkin descrisse la struttura tridimensionale dell'insulina utilizzando la cristallografia a raggi X nel 1969. Già nel 1950 si cominciò ad accettare che complicanze organiche, come quelle che si manifestano nell'occhio e nel rene, continuano a svilupparsi nel diabete di lunga durata, nonostante il trattamento con l'insulina. La prova definitiva, però, che la normalizzazione della glicemia possa prevenire, o ritardare, lo sviluppo di complicanze diabetiche giunse nel 1993 per il diabete tipo 1 e nel 1998 per il diabete tipo 2.

1.2 Fisiopatologia generale del diabete

Il glucosio è un substrato utilizzato ubiquitariamente nel nostro organismo e la sua concentrazione viene mantenuta all'interno di un range molto limitato. Generalmente esso proviene dall'assorbimento dei carboidrati lungo il tubo gastroenterico, ma nei periodi di digiuno, il suo rifornimento è assicurato in quantità preponderante dal fegato. I vari organi possono essere

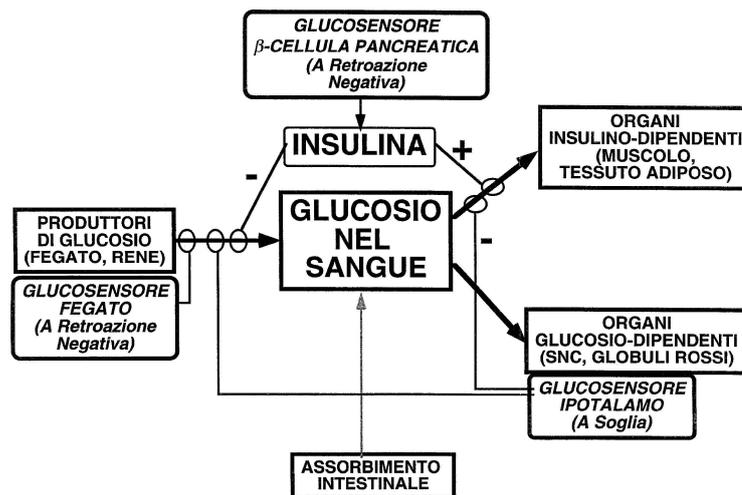


Figura 1.1: Schema semplificato dei vari organi a loro volta responsabili dell'immissione di glucosio nel sangue e dell'utilizzazione del glucosio circolante; [1].

suddivisi in base all'utilizzazione di glucosio (Fig. 1.1):

- *Insulino-indipendenti*: cervello e globuli rossi. Il glucosio rappresenta l'unica fonte di energia e viene utilizzato in maniera costante indipendentemente dall'insulina circolante.
- *Insulino-dipendenti*: muscolo, tessuto adiposo e fegato. Il glucosio viene assorbito solo in proporzione alla quantità di insulina circolante all'interno dell'organismo, quindi l'utilizzazione del glucosio è fasica. L'insulina ha un effetto *anabolico*, ossia predispone l'organismo ad immagazzinare i nutrienti (glicogeno e trigliceridi) e a sintetizzare nuova materia vivente (proteine); inoltre essa ha un effetto *ipoglicemizzante*, ossia riduce la produzione endogena di glucosio da parte del fegato e ne stimola l'utilizzazione da parte di questi organi.
- *Gluco-sensori*: cellule β del pancreas, fegato, ipotalamo ventromediale. Essi sono sensibili alla concentrazione di glucosio circolante nel sangue ed eventualmente provvedono ad organizzare un'appropriata risposta secretoria che può essere a soglia (ipotalamo) o continua (fegato e pancreas).

Dunque la concentrazione di glucosio nel sangue è costantemente monitorata ed opportunamente regolata da numerosi organi: un difetto in questo sistema regolatorio porta allo svilupparsi del *diabete mellito*. Il diabete mellito è una condizione clinica in cui è presente un aumento cronico della concentrazione ematica di glucosio, causata da diversi fattori agenti sulla produzione e sull'efficacia dell'ormone insulina secreto dalle cellule β delle isole di Langerhans del pancreas. I tipi principali di diabete sono:

- *Diabete "tipo 1"*: denominato anche *insulino-dipendente* (IDDM), che esordisce prevalentemente in età infantile o nell'adolescenza. Esso è dovuto, per il 90% dei casi, ad una distruzione di tipo autoimmune (*diabete tipo 1A* o *autoimmune*) delle cellule β produttrici di insulina, mentre per la rimanente percentuale dei casi non esistono evidenze di questi processi (*diabete tipo 1B* o *idiopatico*); entrambi comunque determinano un deficit assoluto di insulina.
- *Diabete "tipo 2"*: denominato anche *non insulino-dipendente* (NIDDM), che esordisce prevalentemente nella mezza età o nell'anziano. È il tipo più comune di diabete, rappresentando circa il 90% di pazienti affetti da diabete, ed è causato sia da un'alterata secrezione di insulina che da una resistenza delle cellule bersaglio all'azione di tale ormone.

La distinzione tra IDDM e NIDDM è divenuta ormai obsoleta poiché molti soggetti con il diabete mellito di tipo 2 in uno stadio avanzato della malattia

necessitano del trattamento insulinico per controllare la glicemia. Esistono anche altri due casi clinici di diabete: quello associato a malattie del pancreas e il diabete in gravidanza (DMG) che esordisce durante questo periodo.

Al di là della diffusione di questa patologia, ciò che la rende un problema socio-economico è la sua forte relazione con complicanze altamente invalidanti. I pazienti affetti da diabete mellito presentano, rispetto alla popolazione generale, una maggior incidenza di complicanze tessutali (Sez. 1.4), principalmente malattie dei piccoli vasi (microangiopatia, retinopatia, nefropatia, neuropatia) e malattie dei grandi vasi (arteriosclerosi). Tutte queste complicanze, oltre a rappresentare un aggravio dello stato di salute e della qualità di vita del singolo, impongono, per la loro diagnosi e cura, un impegno finanziario tale da porre il diabete mellito tra le prime voci di spesa del sistema sanitario nazionale. La cura del diabete ha quindi come obiettivo non solo il miglioramento dello stato di salute attuale del paziente, ma anche quello di prevenire le complicanze d'organo.

1.3 Diagnosi e classificazione del diabete

Il diabete mellito viene diagnosticato mediante l'identificazione di una iperglicemia cronica, la cui soglia diagnostica è definita dagli studi epidemiologici sulla storia naturale dell'intolleranza al glucosio. Negli ultimi criteri diagnostici ADA-OMS (American Diabetes Association & Organizzazione Mondiale della Sanità), la malattia può essere diagnosticata in tre modi:

1. In soggetti con sintomi e segni clinici di diabete per mezzo di una glicemia casuale (random) con valori maggiori o uguali a 200 mg/dl.
2. Per una glicemia a digiuno maggiore o uguale a 126 mg/dl.
3. Per una glicemia due ore dopo un carico orale di 75 g di glucosio (OGTT: test di tolleranza orale al glucosio) maggiore o uguale a 200 mg/dl.

In precedenza veniva considerata anche come marker diagnostico la *glicosuria* (presenza di glucosio nelle urine) tuttavia ora, a causa della scarsa correlazione tra glicemia e livelli urinari di glucosio (diversa soglia renale del riassorbimento del glucosio, idratazione del soggetto e media del glucosio accumulato nella vescica), indica solamente la necessità eventuale di valutare la glicemia. Un ultimo marker diagnostico, che viene per lo più utilizzato come strumento per la valutazione del controllo della glicemia e per effettuare un aggiustamento nella terapia dei pazienti diabetici, è la percentuale di emoglobina glicosilata HbA_{1c} che è un indice a lungo termine dell'iperglicemia (5 settimane circa). La classificazione del diabete si basa sull'eziologia della malattia e in questo capitolo vengono trattate le due principali categorie:

- DIABETE MELLITO DI “TIPO 1”.
- DIABETE MELLITO DI “TIPO 2”.

1.3.1 Fisiopatologia del diabete “tipo 1”

Il diabete mellito di tipo 1 è il risultato di effetti sinergici di fattori genetici, ambientali e immunologici che alla fine distruggono le cellule β pancreatiche. Ci sono due processi che portano alla diagnosi finale di completa deficienza insulinica:

- *Diabete mellito tipo 1A*: in seguito ad un processo autoimmune, che può avvenire per mesi o anni, si avviano processi di distruzione delle cellule β pancreatiche senza che siano intaccate le altre tipologie di cellule presenti nelle isole.
- *Diabete mellito tipo 1B*: non vi è presenza dei tipici marker immunitari come nell'altro caso, quindi non è scatenato da un processo autoimmune, ma il risultato rimane lo stesso.

Si raggiunge quindi uno stato di perdita di massa cellulare, il che porta ad un declino della funzione delle cellule β , comportando una perdita della prima fase della risposta ai livelli glicemici. Le manifestazioni cliniche del diabete non si evidenziano finché la maggior parte delle cellule β (circa 80%) non viene distrutta. A questo punto esistono ancora cellule β funzionanti, ma sono in numero insufficiente per mantenere la tolleranza glucidica. Gli eventi che portano da un'intolleranza glucidica al diabete franco sono associati ad un aumento della richiesta dell'insulina, raggiungendo poi uno stato di distruzione totale di queste cellule, portando quindi l'individuo ad uno stato completamente carente di insulina endogena.

1.3.2 Fisiopatologia del diabete “tipo 2”

Il diabete mellito di tipo 2 è caratterizzato da tre anomalie fisiopatologiche: alterata secrezione insulinica, insulino-resistenza periferica ed eccessiva produzione epatica di glucosio. Nelle fasi precoci della patologia la tolleranza glucidica permane nella norma, nonostante la resistenza insulinica, poiché le β cellule del pancreas attuano un compenso aumentando il rilascio di insulina. Quando l'insulino-resistenza e l'iperinsulinismo compensatorio progrediscono, in alcuni individui, le isole pancreatiche diventano incapaci di sostenere lo stato iperinsulinemico fino a raggiungere uno stato di scarsa secrezione insulinica e incrementata produzione epatica di glucosio conducendo al diabete. Le tre alterazioni metaboliche che si presentano in questa fisiopatologia sono:

- *Alterazione della secrezione insulinica*: la secrezione insulinica e la sensibilità all'insulina sono tra loro correlate, infatti la secrezione insulinica inizialmente aumenta in risposta alla resistenza insulinica al fine di conservare la normale tolleranza glucidica.
- *Resistenza insulinica*: ridotta utilizzazione del glucosio da parte dei tessuti insulino-sensibili (in primo luogo muscoli e fegato) e aumenta la produzione epatica di glucosio. L'aumento del rilascio epatico di glucosio è il principale responsabile dell'iperglicemia a digiuno, mentre il ridotto utilizzo periferico del glucosio determina l'iperglicemia postprandiale.
- *Aumento della produzione epatica di glucosio*: l'insulino-resistenza epatica riflette l'inefficacia dell'iperinsulinemia nel sopprimere la gluconeogenesi, che provoca iperglicemia a digiuno e ridotto accumulo di glicogeno da parte del fegato nella fase postprandiale.

1.4 Patologie invalidanti connesse

Buona parte delle problematiche indotte dal diabete cronico sono associate ad un'incidenza di malattie cardiovascolari nettamente superiore rispetto ad un soggetto non diabetico. A livello clinico ciò si traduce con un aumento del rischio di infarti del miocardio, ictus cerebrale, ulcere e amputazione degli arti inferiori. Il diabete provoca anche alterazione ai vasi di piccolo calibro, che si manifestano generalmente dopo molti anni di diabete, provocando:

- *Retinopatia diabetica*: è la causa più frequente di cecità nei soggetti in età lavorativa.
- *Nefropatia diabetica*: è una delle cause principali di insufficienza renale.
- *Neuropatia diabetica*: può contribuire alla comparsa di ulcere del piede, impotenza, diarrea, ipotensione ortostatica e di altre condizioni morbose.

Ci sono quindi buone relazioni che dimostrano che la microangiopatia diabetica, almeno in parte, si correla alla durata e alla gravità dello stato iperglicemico nel paziente diabetico di tipo 1 e 2. Una prova convincente della "ipotesi del glucosio" nel determinismo delle complicanze del diabete di tipo 1 si è avuta con lo studio del DCCT nel 1993 (Diabetes Control and Complication Trial) dove 1440 pazienti sono stati assegnati casualmente o ad un programma terapeutico "convenzionale" (una o due iniezioni di insulina al giorno senza aggiustamenti del dosaggio insulinico in base ai risultati

dell'auto-monitoraggio della glicemia) oppure ad un programma terapeutico "intensivo" (tre o più iniezioni di insulina al giorno o trattamento con pompe di infusione CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion), con eventuale aggiustamento del dosaggio in base all'auto-monitoraggio, programma dietetico e di allenamento). Per tutti gli anni di studio, il controllo glicemico è risultato notevolmente migliore nel gruppo trattato intensivamente e questo ha portato ad una riduzione sostanziale dei rischi di patologie invalidanti connesse.

D'altra parte il più grande ostacolo per il miglioramento del controllo glicemico mediante terapia intensiva, anche se non risulta una patologia invalidante ma potrebbe provocare danni irreversibili se non adeguatamente trattata^[6], sono gli episodi di *ipoglicemia* causati da un incremento eccessivo della concentrazione di insulina o da un potenziamento dei suoi effetti, classificabili in tre categorie:

- *Ipoglicemia lieve*: glicemia compresa tra i 70÷55 mg/dl, percepita mediante sintomi di pallore, sudorazione fredda, tremori, palpitazioni, battiti del cuore accelerati, formicolii e fame. L'organismo stesso provvede allo sviluppo di una risposta ormonale portando ad un aumento della glicemia.
- *Ipoglicemia moderata (Moderate Hypoglycemia, MH)*: glicemia compresa tra 55÷40 mg/dl, percepita mediante sintomi di stanchezza, sonnolenza, diminuzione della concentrazione, confusione e diminuzione della vista dovuti ad una carenza di glucosio a livello cerebrale.
- *Ipoglicemia severa (Severe Hypoglycemia, SH)*: glicemia al di sotto di 40 mg/dl, percepita mediante stato soporoso-confusionale che, se non immediatamente trattata, può degenerare a stato di incoscienza, convulsioni con scosse tonico-cloniche e coma. A differenza degli stati ipoglicemici precedenti, in questa condizione il soggetto, in genere, non è capace di provvedere a se stesso ed è necessaria la somministrazione immediata di glucosio.

Questo fenomeno è molto pericoloso e deve essere sempre tenuto sotto controllo poiché il cervello richiede un continuo approvvigionamento di glucosio: l'insufficiente apporto glicemico, anche per pochi minuti, porta ad alterazioni del sistema nervoso centrale con riduzione delle capacità cognitive ed eventualmente coma.

Risulta quindi di notevole importanza sviluppare una strumentazione automatizzata adatta al controllo di questa patologia in maniera tale da migliorare la qualità della vita del paziente e ridurre l'impatto di complicanze altamente invalidanti.

1.5 Controllo del diabete

Il controllo del diabete può essere ottenuto in diversi modi: oltre alle concentrazioni ematiche ed urinarie del glucosio, una valutazione del controllo a lungo termine comprende la determinazione dell'emoglobina glicosilata e delle concentrazioni di chetoni ematici e urinari. Singole determinazioni della glicemia sono poco utili nel diabete "tipo 1" a causa delle imprevedibili variazioni della glicemia che si possono verificare durante la giornata e da un giorno all'altro: sono necessari quindi test multipli della glicemia a diverse ore della giornata. Nel diabete "tipo 2", comunque, i livelli glicemici sono elevati ma non subiscono ampie variazioni e sono abbastanza stabili da un giorno all'altro per cui, in questo caso, i livelli glicemici a digiuno correlano ragionevolmente la percentuale di emoglobina glicosilata. La gestione moderna standard dei pazienti affetti da diabete prevede l'auto-monitoraggio delle concentrazioni glicemiche nel sangue capillare (Self-Monitoring Blood Glucose, SMBG): questi dispositivi sono provvisti di pungi-dito che permettono di prelevare un campione di sangue da capillare, strisce sulle quale posizionare i campioni per l'analisi e un dispositivo di misurazione. Il monitoraggio viene in genere effettuato 4 ÷ 5 volte al giorno sulla base del quale è possibile regolare le quattro somministrazioni giornaliere di insulina o farmaci ipoglicemizzanti, con l'obiettivo di ottenere una situazione il più possibile simile al comportamento di un pancreas sano. Inoltre, grazie agli SMBG, è possibile effettuare delle variazioni terapeutiche nell'arco della giornata e prevenire così casi di crisi ipoglicemica o iperglicemica. Tuttavia, a causa delle ampie variazioni glicemiche che si hanno in relazione all'attività fisica, alla dieta e alla terapia farmacologica somministrata, anche il SMBG non è risultato sufficiente ad individuare episodi di iperglicemia post-prandiali e soprattutto quelli di ipoglicemia causati da un sovradosaggio di insulina. Questi ultimi, infatti, si verificano spesso nei momenti in cui il paziente non è nelle possibilità di effettuare una misurazione (es. durante la notte od un'attività fisica) e possono risultare estremamente pericolosi.

Prima del 2000, l'unica tecnica disponibile per seguire tutte le fluttuazioni della glicemia era quella, tuttora utilizzata, del campionamento in vena ogni 15 minuti per un paio di giorni presso i laboratori clinici: l'eccessiva invasività e lo stress a cui il paziente veniva sottoposto permetteva esclusivamente l'aggiustamento della terapia in modo retrospettivo al fine di evitare precauzionalmente eventi di ipo-iperglicemia o forniva informazioni per la ricerca medica. Dal 2000 sono diventate praticabili tecniche per monitorare in modo continuo la glicemia nell'arco della giornata, cercando di limitare l'invasività (minimamente invasive o non-invasive) e migliorando la portabilità del dispositivo. In particolare sono stati proposti sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (Continuous Glucose Monitoring, CGM), i quali hanno il vantaggio di poter fornire segnali glicemici quasi continui, indispensabi-

li per il riconoscimento di eventi critici in tempo reale. I dispositivi per il CGM sono sistemi che, a differenza dei SMBG, permettono di individuare con una buona precisione (sebbene tuttora l'accuratezza sia inferiore rispetto a quella dei sistemi SMBG) gli episodi di ipo-iperglicemia: sono quindi in grado di fornire le misurazioni del glucosio con una tempistica tale da dare informazioni online circa la direzione, l'ampiezza, la durata, la frequenza e le cause delle fluttuazioni della glicemia. Riassumendo, quindi, rispetto a sensori SMBG, i vantaggi associati all'utilizzo di sensori CGM consistono nella possibilità di avere un quadro glicemico in real-time e la direzione del trend, mentre i limiti sono rappresentati dall'accuratezza della misura, dai ritardi introdotti sia dal punto di vista strumentale che fisiologico e dal rumore sovrapposto al segnale utile.

1.6 Valutazione del controllo metabolico

In un soggetto sano il glucosio plasmatico (BG) è internamente regolato dal rilascio controllato di insulina da parte del pancreas che va a controbilanciare l'ingresso esogeno e la produzione endogena di glucosio nel sangue, in maniera tale da mantenere i livelli glicemici in uno stretto range di sicurezza. Pazienti affetti da diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) sono incapaci di produrre una sufficiente quantità di insulina per regolarizzare i livelli glicemici e compensano questa lacuna attraverso iniezioni multiple di insulina. Sebbene ciò permetta di controllare i valori glicemici, tale meccanismo non sarà mai ottimo quanto quello di autoregolazione: livelli troppo bassi di insulina infatti portano ad uno stato cronico di iperglicemia, mentre livelli troppo alti portano a fenomeni di ipoglicemia. Recenti studi hanno dimostrato che il miglior controllo a lungo termine dell'IDDM si ottiene mantenendo i livelli glicemici all'interno del normale range attraverso una terapia insulinica intensiva: elevati valori cronici di BG sono causa infatti di molte complicanze su l'intero organismo (Sez. 1.4), ma elevati livelli di insulina portano a fenomeni di ipoglicemia che, se non immediatamente trattati, possono rapidamente progredire in ipoglicemie gravi (SH) con drammatiche conseguenze come coma o, addirittura, morte. In breve quindi, pazienti affetti da IDDM si affacciano ogni giorno con problemi di ottimizzazione della terapia insulinica con l'obiettivo di mantenere uno stretto controllo glicemico senza aumentare il rischio di ipoglicemia.

Tradizionalmente il controllo glicemico viene valutato mediante la misura dell'emoglobina glicosilata HbA_{1c} , che risulta essere un marker biochimico della media dei livelli glicemici delle ultime 5 settimane circa. Esso, però, è uno strumento insensibile alle rapide transizioni del segnale glicemico nella regione ipo-iperglicemica e offre una valutazione sommaria del controllo glicemico limitata ai valori di media, mentre la variabilità glicemica, a causa della lentezza di questo parametro rispetto alla rapidità di variazione del se-

gnale, non può essere misurata. Dunque è stato possibile concludere che tale marker presenta un legame diretto con il controllo glicemico (media glicemica) solo in quei pazienti che non presentano forti fluttuazioni glicemiche, ossia con uno stabile assetto glicemico per un lungo periodo di tempo. Per tali pazienti, infatti, è stato possibile dimostrare^[5] che vi è una relazione deterministica (correlazione di 0.98) tra il livello medio dei campioni BG prelevati nelle ultime 5 settimane e HbA_{1c}.

L'ottimizzazione della terapia insulinica comporta spesso una diminuzione delle fluttuazioni del segnale glicemico dovute all'azione di un complesso sistema dinamico, influenzato da fattori esterni ed interni. A partire da semplici dati di glicemia provenienti da sensori di tipo CGM, con una frequenza di campionamento variabile di $1 \div 10$ min, o di tipo SMBG, con una frequenza di campionamento di $4 \div 5$ campioni al giorno, è possibile approssciare il problema del controllo limitandosi a sviluppare un modello aleatorio caratterizzato da rapide transizioni (come gli episodi di SH) tra le aree più estreme del suo spazio di lavoro (generalmente compreso tra 20 e 600 mg/dl). Un'appropriata valutazione delle caratteristiche di stazionarietà e non-stazionarietà di questo processo aleatorio potrebbe permettere di ottenere dei parametri significativi per identificare fenomeni di ipo-iperglicemia e per valutare la bontà del controllo glicemico a medio-lungo termine. Affinché poi questi parametri possano essere clinicamente utili è necessario convertire i dati, attraverso semplici algoritmi, in strumenti che possano essere correlabili con i tradizionali mezzi per la valutazione del controllo glicemico (HbA_{1c}) e sensibili al rischio di imminenti ipoglicemie (SH).

L'obiettivo quindi è sviluppare un approccio quantitativo per l'ottimizzazione della terapia insulinica andando a creare uno strumento di misura basato sulla lettura di dati BG, che permetta di quantificare entrambe queste tendenze: iperglicemia cronica e incidenza di ipoglicemie. L'ambiente glicemico in cui vengono estratti questi campioni però risulta essere sostanzialmente asimmetrico a causa delle limitate dimensioni del range ipoglicemico ($20 \div 70$ mg/dl) rispetto quello iperglicemico ($180 \div 600$ mg/dl) e per il fatto che il "centro clinico" desiderato ($108 \div 117$ mg/dl), ossia il valore glicemico a cui la terapia del controllo aspira, non corrisponda al centro numerico della scala (310 mg/dl), che risulta essere un valore palesemente iperglicemico. Quindi, dal punto di vista clinico, non è conveniente utilizzare direttamente i dati estratti dai sensori per il monitoraggio del glucosio, rendendo necessario lo sviluppo di un algoritmo per normalizzare tale distribuzione, passando dall'ambiente glicemico a quello del rischio^[11]. L'idea di *rischio* consiste nel convertire un valore di glicemia in un valore numerico che fornisca il concetto di pericolo associato a quella particolare condizione clinica, indipendentemente dalla regione di appartenenza ipo-iperglicemica del campione. Per esempio nello spazio glicemico le transizioni da 70 mg/dl a 50 mg/dl e da 180 mg/dl a 200 mg/dl sono equiparabili poiché rappresentate dalla medesima variazione glicemica di 20 mg/dl, ma dal punto di vista clini-

co la prima risulta essere una molto più pericolosa a causa della dimensione limitata del range ipoglicemico rispetto a quello iperglicemico, e questa idea di pericolo viene tradotta a livello numerico mediante il concetto di rischio. Tutto ciò avviene mediante un algoritmo che provvede ad una conversione puntuale dei campioni glicemici in valori di “rischio”, inseriti in un contesto clinico simmetrizzato dello spazio glicemico, per pesare equamente lo spazio ipoglicemico e iperglicemico indipendentemente dalle loro dimensioni, in cui si associa ad un certo valore glicemico il rischio clinico di eventi pericolosi per il soggetto: iperglicemia ed ipoglicemia.

1.7 Indici di rischio

L’idea di fondo di Kovatchev et al.^[8] consiste nel convertire il singolo valore glicemico (BG o CGM) in un valore di rischio mediante un algoritmo basato sulla simmetrizzazione della scala di misurazione della glicemia e la trasformazione di tali valori in rischio mediante un’appropriata funzione, attraverso la quale poi è possibile calcolare due marker del controllo glicemico: *LBGI* (Low Blood Glucose Index), associato agli episodi di ipoglicemie gravi, e *HBGI* (High Blood Glucose Index), associato all’emoglobina glicosilata.

Dal punto di vista clinico i dati ottenuti da tale trasformazione presentano una buona correlazione con grandezze legate alla qualità del controllo glicemico del soggetto: una media inferiore allo zero indica la tendenza verso fenomeni di ipoglicemia, mentre una media superiore allo zero è associata a iperglicemia cronica; inoltre un’elevata deviazione standard di questi dati implica uno scarso controllo glicemico, viceversa una media prossima allo zero indica un buon controllo glicemico mantenendo la maggior parte dei campioni all’interno di un range limitato. Queste idee infatti sono alla base della definizione dei parametri *LBGI* e *HBGI*, che sono semplici indici statistici relativi al controllo glicemico nella regione ipo-iperglicemica.

1.7.1 Simmetrizzazione della scala glicemica

I livelli di BG vengono misurati in mg/dl o in mM ($18 \text{ mg/dl} = 1 \text{ mM}$) e, generalmente, la maggior parte delle misurazioni di BG sono comprese nell’intervallo di $20 \div 600 \text{ mg/dl}$ ($1.1 \div 33.3 \text{ mM}$). In accordo con le direttive del DCCT (1993), il target range per un soggetto affetto da IDDM è considerato essere compreso tra $70 \div 180 \text{ mg/dl}$ ($3.9 \div 10 \text{ mM}$), mentre l’ipoglicemia è considerata al di sotto del valore di 70 mg/dl (3.9 mM) e l’iperglicemia al di sopra di 180 mg/dl (10 mM). È ovvio notare che questa scala non è simmetrica, ossia il range iperglicemico ($180 \div 600 \text{ mg/dl}$) risulta essere di gran lunga più ampio del range ipoglicemico ($20 \div 70 \text{ mg/dl}$) ed inoltre il range normoglicemico ($70 \div 180 \text{ mg/dl}$) non è centrato all’interno della scala.

Teoricamente il centro numerico della scala corrisponde a 310 mg/dl (17.2 mM), il quale però è molto distante dal “centro clinico” che si desidera compreso nella regione 108 ÷ 117 mg/dl (6 ÷ 6.5 mM).

L’asimmetria presente in tale scala porta ad un’asimmetrica distribuzione dei valori glicemici dei pazienti, quindi risulta fondamentale sviluppare una *funzione di simmetrizzazione*, basata su due assunzioni cliniche:

A1 : L’intero range glicemico trasformato deve essere simmetrico attorno allo zero.

A2 : Il target range glicemico trasformato deve essere simmetrico attorno allo zero.

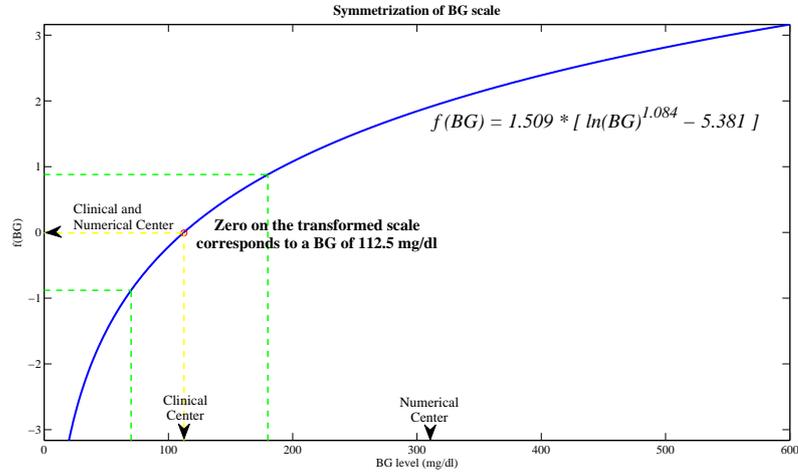


Figura 1.2: Simmetrizzazione della scala glicemica. L’intero range del BG e il target range del BG sono convertiti in un intervallo simmetrico attorno lo zero, i range ipoglicemico ed iperglicemico diventano simmetrici e il centro numerico e clinico della scala coincidono e sono uguali allo zero.

A questo scopo Kovatchev et al.^[8] nel 1997 hanno introdotto una funzione continua $f(BG)$ (Fig. 1.2) definita nell’intero range $[20, 600]$ nella forma analitica a due parametri:

$$f(BG, \alpha, \beta) = [(\ln(BG))^\alpha - \beta] \quad \text{con } \alpha, \beta > 0 \quad (1.1)$$

Inoltre moltiplicando per un terzo parametro γ si fissano come valori limite, minimo e massimo, del range glicemico trasformato rispettivamente $-\sqrt{10}$ e $\sqrt{10}$. A questo punto, sfruttando questa scala e le assunzioni **A1** e **A2**, si ottengono i seguenti vincoli:

$$\begin{aligned} (\ln(600))^\alpha - \beta &= - [(\ln(20))^\alpha - \beta] \\ (\ln(180))^\alpha - \beta &= - [(\ln(70))^\alpha - \beta] \\ \gamma \cdot [(\ln(600))^\alpha - \beta] &= -\gamma \cdot [(\ln(20))^\alpha - \beta] = \sqrt{10} \end{aligned} \quad (1.2)$$

Risolvendo il sistema nell'Eq. 1.2 si ottiene una singola equazione non lineare per il parametro α , che può essere semplicemente risolta numericamente imponendo il vincolo di $\alpha > 0$, dando come risultato: $\alpha = 1.084$, $\beta = 5.381$ e $\gamma = 1.509$ (nel caso di campioni glicemici espressi in mM i valori dei parametri risultano: $\alpha = 1.026$, $\beta = 1.861$ e $\gamma = 1.794$).

1.7.2 Funzione rischio

Fissati i parametri della funzione di simmetrizzazione, dipendenti dal tipo di scala di misura utilizzata, si definisce la *funzione rischio*:

$$r(BG) = 10 \cdot f(BG)^2 \quad (1.3)$$

La funzione $r(BG)$ (Fig. 1.3) è compresa nel range $[0, 100]$: il suo valore

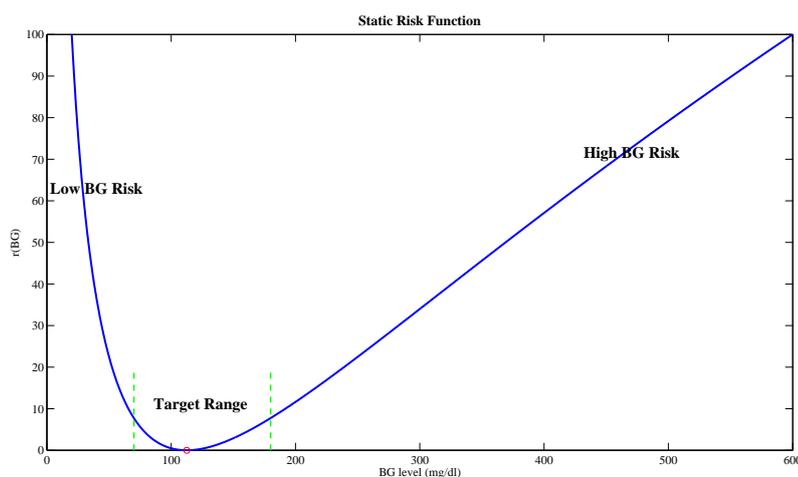


Figura 1.3: Funzione rischio plottata su scala glicemica standard. I valori di $r(BG)$ sulla parte sinistra della scala (range ipoglicemico) sono associati al Low BG Risk, mentre i valori sulla parte destra della scala (range iperglicemico) sono associati al High BG Risk (adattata da Kovatchev et al.^[11]).

minimo è raggiunto dal valore di BG pari a 112.5 mg/dl (6.25 mM), che corrisponde al valore normoglicemico di sicurezza, mentre il valore massimo è raggiunto da entrambi gli estremi della scala glicemica. Allora $r(BG)$ può essere interpretata come una misura del rischio associato ad un determinato valore glicemico. Il braccio sinistro della parabola identifica la regione di ipoglicemia, mentre il braccio destro di iperglicemia.

1.7.3 Calcolo degli indici LBGI e HBGI

Supponendo che x_1, x_2, \dots, x_n siano una serie di campioni prelevati da una sequenza di dati BG e:

$$\begin{aligned} rl(BG) &= r(BG) \text{ se } f(BG) < 0 \text{ e } 0 \text{ altrimenti} \\ rh(BG) &= r(BG) \text{ se } f(BG) > 0 \text{ e } 0 \text{ altrimenti} \end{aligned} \quad (1.4)$$

si definiscono (Eq. 1.5) gli indici Low Blood Glucose [Risk] Index (LBGI) e High Blood Glucose [Risk] Index (HBGI):

$$\begin{aligned} LBGI &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rl(x_i) \\ HBGI &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n rh(x_i) \end{aligned} \quad (1.5)$$

In altri termini LBGI è una quantità non negativa che aumenta quando il numero e/o i valori dei campioni della regione ipoglicemica aumentano, similmente HBGI aumenta quando il numero e/o i valori dei campioni della regione iperglicemica aumentano; teoricamente, inoltre, la somma di LBGI e HBGI ha come limite superiore il valore 100.

Lo sviluppo di questi indici risulta utile, dal punto di vista applicativo, per la valutazione del controllo glicemico convertendo dei valori puntuali di rischio, estratti attraverso la conversione dei campioni BG in tale spazio, in parametri identificativi dello stato di salute del soggetto. Tali parametri, inoltre, vengono correlati ai tradizionali strumenti per il controllo glicemico al fine di dimostrare la loro applicabilità dal punto di vista clinico^[11]:

- *Valutazione di HbA_{1c}*: a partire da campioni BG è stato possibile identificare un legame significativo (57% della varianza) tra HBGI, sfruttando anche altri parametri come età, durata della malattia e TDI (Total Daily Insulin), e l'emoglobina glicosilata del paziente^[11]. Tale indice HBGI, che risulta essere quello più significativo, descrive molto bene il valore medio della glicemia per un certo intervallo di tempo ed è uno strumento più utile della semplice media glicemica poiché compatibile e comparabile con LBGI. La relazione tra HBGI ed emoglobina glicosilata risulta essere approssimativamente lineare, infatti questa relazione viene approssimata con una linea spezzata con due punti di taglio, rispettivamente quando HBGI = 4.5 e HBGI = 9, che marcano il cambio di pendenza della retta e identificano tre zone glicemiche di rischio.
- *Predizione di SH*: i primi studi effettuati sulla relazione esistente tra LBGI e SH, sfruttando dati BG, hanno permesso di definire LBGI come

uno dei migliori predittori di fenomeni futuri di SH (in combinazione con la storia passata di SH), stimandone circa il 40% della varianza^[10]. In questo modello i valori di LBGI vennero suddivisi in quattro range, associando ad ognuno di essi un certo valore di rischio che si verificano future SH: minimo ($LBGI < 1.1$), basso ($LBGI < 2.5$), medio ($2.5 < LBGI < 5$) e alto rischio ($LBGI > 5$). Successivamente, mediante interpolazione con spline cubiche su questi dati opportunamente convertiti in valori di rischio ed estraendo da questi le stime di $f(BG)$ ad intervalli di un'ora, è stato possibile stimare:

- SDn : media della velocità di variazione di $rl(BG)$ in un'ora quando BG diminuisce.
- SUp : media della velocità di variazione di $rh(BG)$ in un'ora quando BG aumenta.

Tali parametri, assieme al valore di LBGI e la storia passata di SH del paziente, hanno permesso di predire in maniera ancora più precisa (46% della varianza), la presenza futura di fenomeni di ipoglicemie gravi^[11].

1.8 Applicazioni in letteratura degli indici di rischio

L'algoritmo di simmetrizzazione ed estrazione degli indici di rischio è stato inizialmente sviluppato per campioni BG per delineare un certo valore di rischio associato a quel determinato campione glicemico e risulta essere di fondamentale importanza ricavare, da questi dati, dei parametri clinici utili al fine di controllare e prevenire fenomeni di ipo-iperglicemia. Seguendo di pari passo l'evoluzione dei dispositivi per l'auto-monitoraggio del glucosio, è stato dunque possibile applicare questo algoritmo a campioni SMBG e CGM per l'estrazione di informazioni utili per la valutazione del controllo.

Il primo problema riscontrato nell'applicazione di tale algoritmo a dati SMBG sta nel fatto che, da un lato il valore medio dei campioni SMBG può deviare sostanzialmente dal valore medio del segnale glicemico a causa di un errato campionamento durante l'arco della giornata del segnale da parte del paziente e, dall'altro, il prelievo di pochi campioni al giorno non permette di cogliere le rapide transizioni della curva glicemica. A tale scopo sono state proposte due soluzioni:

- Lo sviluppo di algoritmi che, a partire da campioni SMBG sufficientemente randomizzati durante l'arco della giornata, permettano di valutare parametri a lungo termine come HbA_{1c} e la probabilità futura che si verifichino fenomeni di ipoglicemia moderata (MH) o severa (SH).

- L'utilizzazione di sistemi per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) al fine di poter cogliere le rapide transizioni caratterizzanti i profili glicemici in maniera tale da poter meglio correlare tali parametri e sfruttare a scopo preventivo l'informazione temporale.

1.8.1 Dati di Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG)

A causa della scarsa frequenza di campionamento del segnale ($4 \div 5$ campioni al giorno) non è possibile tener conto dell'informazione temporale associata ai dati e questo problema è stato approcciato dal gruppo di Kovatchev et al. mediante modelli stocastici, andando a valutare le proprietà "globali" del sistema per l'estrazione di parametri a medio-lungo termine. Sebbene non vi sia un legame diretto tra i marker metabolici tradizionali e i campioni prelevati mediante SMBG, sono stati sviluppati due algoritmi, sfruttando i dati SMBG nello spazio del rischio, che lavorano in concomitanza per la valutazione complessiva del controllo metabolico e l'identificazione dell'aumento della probabilità di incidenza di fenomeni di ipoglicemia:

- *Valutazione di HbA_{1c}* : il miglior modello di predizione^[12] di HbA_{1c} è lineare e composto da ASMBG (Average of Self-Monitoring Blood Glucose) espresso in mg/dl, LBGi e HBGI con una correlazione pari a 0.9. Il parametro principale del predittore risulta essere ASMBG, mentre LBGi e HBGI sono corretti per sottostima e sovrastima dei campioni BG a causa dell'asimmetria della scala glicemica, rispettivamente.
- *Predizione di MH e SH*: sono stati sviluppati due modelli^[12] per la predizione degli episodi futuri di MH e SH, sempre basati sul parametro LBGi:
 - Modello lineare: utilizza come variabili predittive, in ordine di importanza, LBGi (55% della varianza), storia passata di episodi di SH (5% della varianza) e HbA_{1c} (2% della varianza). Questo modello rafforza l'ipotesi che LBGi risulti essere il miglior predittore di episodi futuri di ipoglicemia, mentre il contributo fornito da HbA_{1c} risulta essere modesto. Un'analisi dei residui di questo modello ha permesso di delineare una significativa deviazione dalla linearità, che ha spinto ad investigare su modelli predittivi non lineari.
 - Modello probabilistico: parte dal presupposto di aggregare i valori di LBGi in 15 range consecutivi di rischio (numerati da 0 a 14) e le probabilità empiriche che si verifichino fenomeni di MH o SH, entro ogni range di rischio, sono approssimate mediante la funzione di distribuzione a due parametri di Weibull:

$$F(x) = 1 - \exp(-a \cdot x^b) \text{ per ogni } x > 0 \text{ e } 0 \text{ altrimenti}$$

I parametri a e b vengono stimati separatamente per MH e SH e x denota i numeri consecutivi dei range di rischio da 0 a 14. Mediante questo modello è stato possibile ottenere un buon fit dei dati andando a stimare il 92% e 94% della varianza per MH e SH rispettivamente.

1.8.2 Dati di Continuous Glucose Monitoring (CGM)

Dati SMBG possono essere considerati unidimensionali, ossia registrano semplicemente l'ampiezza delle fluttuazioni glicemiche in punti intermittenti dell'asse temporale. In questi ultimi anni la ricerca si è concentrata sullo sviluppo di sensori per la misura continuativa del glucosio (CGM) per catturare la dimensione temporale di tale segnale ed eliminare la possibile polarizzazione dei campioni prelevati a determinati istanti della giornata. Sebbene la precisione di tale strumentazione risulti essere ancora inferiore a quella di campioni prelevati da SMBG, essa permette di raccogliere una vasta quantità di informazioni non solo legate all'ampiezza del valore glicemico, ma anche alla velocità e direzione di variazione della curva glicemica che, da recenti studi, risulta essere, in combinazione a HbA_{1c} , un buon indicatore del controllo metabolico e del rischio di complicanze a lungo termine.

Come già precedentemente delineato, mediante un'analisi a breve termine del segnale con un'elevata frequenza di campionamento di dati, è possibile descrivere il modello di regolazione glucosio-insulina mediante un complesso e vulnerabile sistema deterministico con un elevato numero di variabili interne ed esterne, ma la sua identificazione non è il fine di questo lavoro. Si assume perciò che il processo che ha generato la serie temporale discreta sia un modello stocastico ed ogni istante temporale sia caratterizzato da un determinato livello glicemico e da una certa velocità/direzione di variazione. L'applicazione degli algoritmi precedentemente presentati può avvenire solo per serie temporali estese, le quali permettono di racchiudere al loro interno una distribuzione di dati considerati tra loro non linearmente dipendenti, in modo tale da poter estrarre parametri legati al comportamento del sistema a medio-lungo termine. Tutto ciò implica che non è possibile applicare direttamente le tecniche utilizzate per l'estrazione di informazioni da dati SMBG, ma è necessario procedere con cautela per poter soddisfare le proprietà statistiche di cui questi algoritmi godono. La novità introdotta dai campioni CGM consiste quindi nella preponderante componente temporale caratterizzante questi dati, andando a delineare una correlazione tra campioni consecutivi che implica l'introduzione di nuovi metodi matematici per l'estrazione di proprietà "locali" del sistema per la valutazione del comportamento a breve termine.

Di seguito vengono presentati alcuni metodi^[13] per l'analisi di segnali CGM assumendo, almeno inizialmente, che la strumentazione CGM fornisca

una rappresentazione sufficientemente precisa delle fluttuazioni del segnale glicemico, riconducendo ad altri lavori l'analisi di errori introdotti da problematiche strumentali e fisiologiche. Si procede innanzitutto con l'adattamento a dati CGM dell'analisi del rischio ottenuta per dati BG, successivamente vengono proposte nuove procedure matematiche pertinenti all'analisi della variabilità temporale della curva glicemica.

- *Analisi del tasso di variazione di campioni BG*: questo parametro consente di valutare la dinamica delle fluttuazioni glicemiche, ossia le proprietà temporali “locali” del sistema (scala temporale di minuti) a differenza di quelle “globali” ricavabili da dati SMBG (scala temporale di giorni). Tutto ciò è reso possibile grazie all'elevata frequenza di campionamento dei sensori CGM che permettono di calcolare tale parametro mediante un'approssimazione del calcolo differenziale:

$$\text{CGM rate of change} = \frac{[CGM(t_i) - CGM(t_{i-1})]}{(t_i - t_{i-1})}$$

dove $CGM(t_i)$ e $CGM(t_{i-1})$ sono campioni consecutivi di glucosio estratti dal sensore CGM rispettivamente agli istanti t_i e t_{i-1} . Per serie di dati equamente distribuite sull'asse temporale ciò consiste nella stima della derivata del primo ordine (pendenza) della curva glicemica, la quale identifica il tasso di variazione delle fluttuazioni glicemiche. A livello generale, un elevato indice di variazione o un'elevata deviazione standard della distribuzione di tale indice (a differenza della distribuzione della scala glicemica, la scala del tasso di variazione della curva glicemia risulta essere simmetrica), clinicamente compreso tra $[-4, 4]$ mg/dl/min con intervalli di confidenza del 99%^[13], sta ad indicare rapide e pronunciate fluttuazioni glicemiche, a loro volta indici di instabilità del controllo glicemico. In maniera più specifica sarebbe possibile andare a visualizzare le regioni temporali di maggiore instabilità glicemica semplicemente valutando tale indice e la sua deviazione standard calcolati per intervalli temporali di un'ora.

- *Analisi del rischio delle fluttuazioni di campioni CGM*: l'analisi della dinamica locale dei campioni BG può anche essere affrontata nello spazio del rischio; dal punto di vista clinico ciò implica una maggior enfasi alle situazioni più rischiose (ipoglicemia o iperglicemia) ed uno smorzamento sulle fluttuazioni che si verificano nel range normoglicemico. Tutto ciò avviene attraverso il passaggio dallo spazio glicemico allo spazio del rischio, mediante la trasformazione non lineare precedentemente riportata (Sez. 1.7), e valutando tali fluttuazioni mediante gli opportuni indici di rischio (LBGI e HBGI). I vantaggi di questo approccio includono:

- Semplice visualizzazione di periodi di rischio elevato sia per fenomeni di ipoglicemia che iperglicemia plottando separatamente LBGI e HBGI, rispettivamente.
- Enfaticizzazione delle fluttuazioni nelle regioni più estreme dello spazio glicemico (quelle che avvengono nelle regioni di ipo-iper-glicemia) e di attenuazione dell’impatto visivo nel range normoglicemico.
- Pesatura equa delle situazioni di transizione di rischio verso ipo-iper-glicemia; infatti nello spazio glicemico, una transizione iperglicemica da 180 a 250 mg/dl apparirebbe molto più ampia di una ipoglicemica da 70 a 50 mg/dl, mentre nello spazio del rischio queste fluttuazioni appaiono eguali poiché risulta essere medesima la situazione di rischio percepita.

1.9 Obiettivo e presentazione della tesi

L’obiettivo di questo lavoro consiste nello sviluppare un approccio per l’integrazione delle informazioni dinamiche, estraibili dall’elevata frequenza di campionamento di dati provenienti da sensori per il monitoraggio continuo del glucosio, all’interno dello spazio del rischio al fine di creare uno strumento di misura e prevenzione di shock di tipo ipo-iper-glicemico. Si procede sfruttando l’informazione temporale proveniente da sensori CGM, trascurando le problematiche strumentali e fisiologiche dei sensori, applicandola nello spazio simmetrico del rischio in maniera tale da sviluppare una funzione dinamica che tenga conto sia della condizione istantanea di rischio del paziente, ma anche della direzione e della velocità verso cui sta evolvendo tale rischio.

Nel *Capitolo 2*, una volta delineate le linee guida per la realizzazione di uno strumento dinamico nello spazio simmetrizzato del rischio, ne viene fornita una descrizione parametrica di base che dovrà essere opportunamente testata e calibrata. Già a questo punto vengono descritte, in via del tutto generica, i vantaggi che tale struttura offre rispetto alla funzione di rischio statico e le possibili applicazioni in campo biomedicale.

Nel *Capitolo 3* viene descritta una tecnica per il processing online del segnale glicemico, proveniente da dati di monitoraggio continuo del glucosio, che è fondamentale per una corretta implementazione di questa funzione in un contesto reale di lavoro.

Nel *Capitolo 4* viene applicata, e opportunamente tarata, la funzione di rischio dinamico in un contesto di dati simulati privi di rumore di misura aggiunto per valutarne le proprietà intrinseche. Successivamente viene generato e salvato del rumore di misura con proprietà note, che viene poi aggiunto a questi dati simulati in maniera tale da poter applicare e le tecniche di processing online del segnale glicemico e valutare i risultati ottenuti in un

contesto più realistico.

Nel *Capitolo 5* vengono applicate le tecniche di processing online del segnale glicemico e la funzione di rischio dinamico finale, sviluppata nel corso del capitolo precedente, in un contesto reale sfruttando un dataset proveniente da diversi sensori per il monitoraggio continuo del glucosio minimamente invasivo. In questo contesto, senza soffermarsi sulle proprietà tecniche di ogni singolo sensore, vengono valutati i risultati, confrontandoli con i dati reali e con dati provenienti da un opportuno filtraggio offline degli stessi, ottenuti dall'applicazione della funzione di rischio dinamico e delle tecniche di stima online del segnale.

Capitolo 2

Una nuova funzione di rischio: idea e formulazione

2.1 Limiti della funzione di rischio statico

La funzione di rischio introdotta nella Sez. 1.7.2 nasce con l'intento di simmetrizzare la scala glicemica associando ad ogni valore di glicemia un valore numerico che fornisca il concetto di pericolo associato a quella particolare condizione clinica. Essa effettua una trasformazione puntuale dei livelli glicemici con lo scopo di pesare equamente il rischio clinico di eventi ipo-iperglicemici. Mediante tale funzione, infatti, è possibile distinguere chiaramente la notevole differenza di pericolo nelle transizioni da 70 mg/dl a 50 mg/dl e da 180 mg/dl a 200 mg/dl, che dal punto di vista glicemico sono equiparabili poiché rappresentate dalla medesima variazione di 20 mg/dl, ma dal punto di vista clinico la prima risulta essere una molto più pericolosa a causa della dimensione limitata del range ipoglicemico rispetto a quello iperglicemico; d'altra parte però non permette di percepire, a parità di variazione di rischio, la differenza tra due transizioni glicemiche come per esempio da 70 mg/dl a 50 mg/dl e da 50 mg/dl a 70 mg/dl, dove la prima è evidentemente più pericolosa a causa del trend glicemico del paziente, il quale tende ad uno stato di ipoglicemia piuttosto che di normoglicemia. Dunque la natura stessa della funzione di rischio $r(BG)$ risulta essere *statica*, poiché sviluppata per convertire i singoli campioni glicemici scorrelati in valori di rischio clinico, senza quindi tener conto del legame temporale a breve termine che li accomuna. Nella Fig. 2.1 è possibile notare che la funzione di rischio statico effettua una semplice conversione di valori glicemici in valori di rischio, rispettivamente nel range iperglicemico (blu) e ipoglicemico (rosso), senza percepire la dinamica della curva stessa. Infatti a seconda della direzione e del verso del segnale glicemico il rischio clinico del soggetto varia notevolmente, conducendo verso situazioni di maggiore pericolo nel caso in

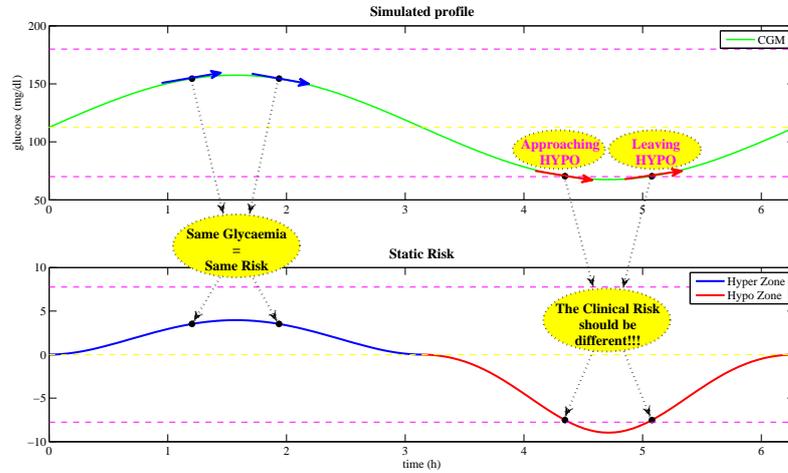


Figura 2.1: Esempio di segnale glicemico simulato mediante una funzione sinusoidale (sopra) e corrispettiva funzione di rischio statico (sotto).

cui il soggetto sia, per esempio, in stato ipoglicemico con trend negativo o verso situazioni di minor pericolo nel caso contrario, come evidenziato nella Fig. 2.1. A questo proposito, i recenti sviluppi nel campo del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) hanno permesso di ricavare una più ricca informazione in termini di dinamica del segnale glicemico che quindi ora potrebbe essere incorporata nel concetto di rischio clinico del paziente.

L'obiettivo quindi consiste nello sviluppare una *funzione di rischio dinamico*, basata sempre sulla simmetrizzazione del range glicemico, sfruttando oltre al valore statico del campione glicemico in un determinato istante, anche la dinamica della curva glicemica in quel range temporale. La componente dinamica dovrà modulare il valore di rischio statico in accordo con il trend glicemico in quel determinato istante, ossia a seconda del range e della pendenza della curva glicemica, si otterrà un'amplificazione od una riduzione del valore di rischio statico (Tab. 2.1). La funzione di rischio dinamico ri-

Slope · Range	Ipoglicemia / Iperglicemia	
	Negativa	↑
Positiva	↓	↑

Tabella 2.1: Tabella di modulazione del rischio statico a seconda della pendenza della curva glicemica e della regione ipo-iper-glicemica: la freccia verso l'alto indica un'amplificazione del valore di rischio statico, mentre la freccia verso il basso una sua riduzione.

sulterà quindi essere sensibile sia al valore glicemico attuale, ma anche alla pendenza della curva glicemica, potenziando la risposta in situazioni di par-

ticolare pericolo di ipo-iperglicemie gravi (freccia verso l'alto nella Tab. 2.1) e riducendola nel ritorno a dei valori normoglicemici (freccia verso il basso nella Tab. 2.1). Essa quindi permetterà di valutare il rischio clinico da una prospettiva dinamica, andando a differenziare il valore di rischio per eguali valori glicemici dal punto di vista statico, ma differenti per quello dinamico.

2.2 Dal rischio statico al rischio dinamico

Prima di procedere con la descrizione della funzione di rischio dinamico e delle sue componenti, è necessario effettuare un'operazione preliminare sulla funzione di rischio statico per permettere di differenziare i valori di rischio a seconda del valore glicemico. Come precedentemente delineato (Sez. 1.7.2), la funzione di rischio statico associa ad ogni valore glicemico un valore di rischio compreso tra $[0, 100]$, senza quindi distinguere se tale situazione di rischio si verifica nel range ipoglicemico o nel range iperglicemico (Fig. 1.3). Per questo motivo, ai fini applicativi nella funzione di rischio dinamico, viene eseguita una semplice conversione della funzione di rischio statico:

$$r_s(CGM) = rh(CGM) - rl(CGM) \quad (2.1)$$

Quest'operazione sta ad indicare che ora la funzione di rischio statico, utilizzata come parametro nella funzione di rischio dinamico, è compresa nel range $[-100, 100]$, dove valori negativi di rischio indicano il "rischio ipoglicemico", mentre quelli positivi il "rischio iperglicemico".

2.2.1 Progettazione concettuale della funzione di rischio dinamico

La funzione di rischio dinamico è così definita:

$$r_d(CGM) = \begin{cases} r_s(CGM) \cdot \exp[+\mu \cdot derivata] & \text{se } r_s(CGM) > 0 \\ r_s(CGM) \cdot \exp[-\mu \cdot derivata] & \text{se } r_s(CGM) < 0 \end{cases} \quad (2.2)$$

La descrizione della funzione di rischio dinamico nell'Eq. 2.2 è puramente a livello progettuale e la scelta delle varie componenti verrà analizzata nei paragrafi a seguire. Essa è composta innanzitutto da due componenti principali: il rischio statico, opportunamente modificato, r_s ed un esponenziale, che contiene l'informazione dinamica, ad esso moltiplicato. Questo tipo di struttura quindi permette semplicemente di amplificare o ridurre, a seconda delle informazioni dinamiche, il valore di rischio statico che verrebbe comunque calcolato a partire da informazioni glicemiche "statiche". La componente esponenziale si comporta quindi da modulatore del valore di rischio statico, provocando:

- **Amplificazione:** nel caso in cui la pendenza del segnale, ossia il segno della derivata, sia concorde con il segno del valore di rischio statico modificato r_s . Questa condizione identifica la tendenza ad aumentare il valore di rischio, ossia il soggetto si trova in una range ipo-iperglicemico e tende a peggiorare la propria condizione con una pendenza negativa-positiva della curva glicemica, rispettivamente.
- **Riduzione:** nel caso in cui la pendenza del segnale, ossia il segno della derivata, sia discorde con il segno del valore di rischio statico modificato r_s . Questa condizione identifica la tendenza a diminuire il valore di rischio, ossia il soggetto si trova in un range ipo-iperglicemico e tende a migliorare la propria condizione con una pendenza positiva-negativa della curva glicemica, rispettivamente.

La scelta ponderata della funzione esponenziale come modulatore è legata alle sue proprietà fondamentali:

- $\exp(0) = 1$: in condizioni “pseudo-statiche”, ossia quando la pendenza del segnale risulta essere nulla, essa non modifica il valore di rischio, ma semplicemente lo pone uguale al valore di rischio statico.
- $\exp(-\infty) = 0$: in condizioni di riduzione del valore di rischio, ossia quando la pendenza del segnale è discorde con il segno del valore di rischio statico, al massimo essa potrà ridurre il valore di rischio statico premoltiplicato a zero.

La funzione di rischio dinamico modula quindi l’informazione statica mediante quella dinamica, permettendo di distinguere situazioni che risultano essere identiche dal punto di vista statico, ma molto differenti da quello dinamico tenendo conto della velocità di variazione del segnale glicemico nello spazio del rischio. Nella Fig. 2.2 viene sviluppata la funzione di rischio dinamico applicata allo stesso segnale simulato in Fig. 2.1 ed è possibile notare immediatamente che, a differenza della funzione di rischio statico che effettua una semplice conversione di valori glicemici in valori di rischio senza percepire la dinamica del segnale, in questo caso a medesimi valori di glicemia, ma con diversa dinamica, si osservano valori di rischio molto differenti tra loro. Infatti, a seconda della direzione e del verso del segnale glicemico, il rischio clinico del soggetto varia in relazione all’evolversi della sua condizione clinica, amplificandone il valore nel caso stia peggiorando la sua condizione o riducendolo nel caso contrario. Infine, un aspetto che verrà chiarito in seguito, si osserva una differente modulazione della funzione di rischio dinamico a seconda della regione di appartenenza ipo-iperglicemica del segnale sebbene il segnale simulato sia perfettamente simmetrico nelle due regioni.

L’informazione dinamica quindi permette solamente di modificare il valore in modulo del rischio statico, amplificandolo o riducendolo, ma non

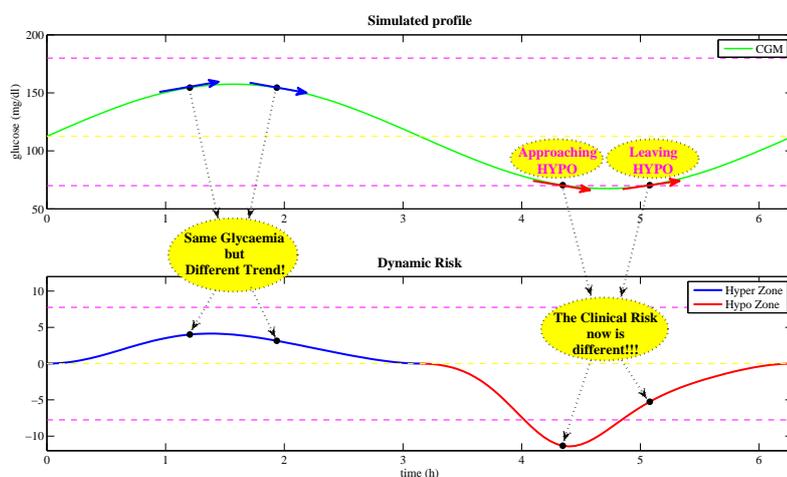


Figura 2.2: Esempio di segnale glicemico simulato mediante una funzione sinusoidale (sopra) e corrispettiva funzione di rischio dinamico (sotto).

consente di modificarne il segno evitando di evidenziare situazioni di rischio opposto rispetto alla regione di appartenenza (ipoglicemica o iperglicemica) del segnale glicemico. In Fig. 2.3 è possibile osservare questo comportamento al variare del valore glicemico nel range $[20, 600]$ mg/dl e della derivata di tale segnale limitata a $[-4, 4]$ mg/dl/min. È possibile osservare che vi è

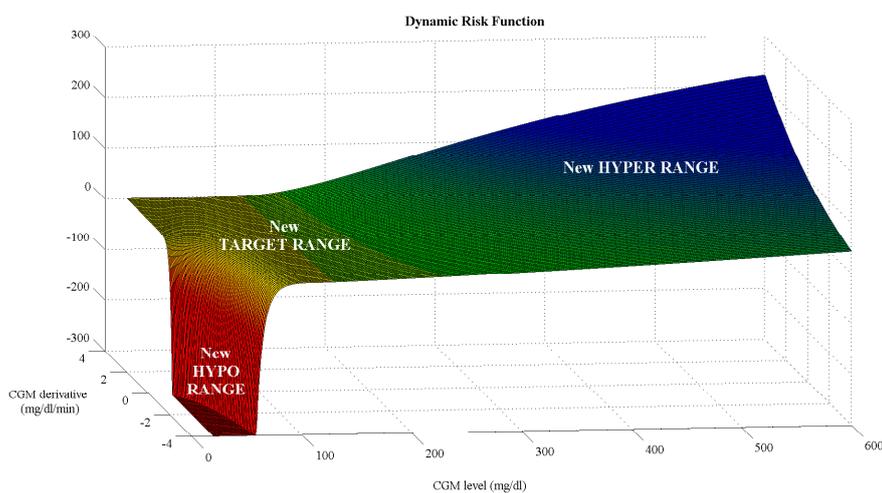


Figura 2.3: Plot 3D della funzione di rischio dinamico $r_d(risk)$ nella regione di rischio $[-300, 300]$ con scala glicemica $[20, 600]$ mg/dl nell'asse delle ascisse e derivata del segnale glicemico $[-4, 4]$ mg/dl/min nell'asse delle ordinate e parametro $\mu = 1$.

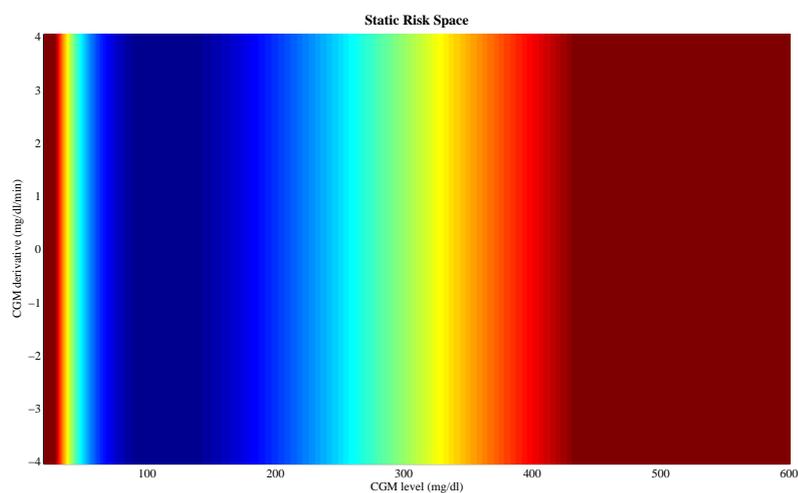
una redistribuzione dello spazio del rischio grazie all'effetto della derivata: la regione normoglicemica risulta essere notevolmente amplificata grazie alla riduzione dei valori di rischio nella regione ipoglicemica (giallo), quando la derivata è positiva, e iperglicemica (verde), quando la derivata è negativa, che vanno ad aggiungersi ai valori normoglicemici in condizioni statiche; mentre la regione ipoglicemica (rosso) e la regione iperglicemica (blu) subiscono una differente amplificazione, legata alla componente derivativa adottata, in accordo con la differente dinamica di variazione del rischio in queste regioni. Questo fenomeno, sviluppato grazie all'adozione di particolari accorgimenti che verranno chiariti in seguito, porta ad una maggiore efficacia dell'effetto della dinamica nella regione ipoglicemica rispetto a quella iperglicemica, in accordo col fatto che tale regione risulta essere estremamente ridotta rispetto a quella iperglicemica e quindi, a parità di derivata del segnale glicemico, il rischio clinico nella regione ipoglicemica aumenta molto rapidamente rispetto a quella iperglicemica (maggiore pendenza nella regione rossa rispetto a quella blu).

La nuova distribuzione delle regioni di rischio può essere più facilmente compresa osservando la Fig. 2.4 dove vengono plottate in un grafico a colori 2D gli spazi generati, in modulo, rispettivamente dalla funzione di rischio statico modificato r_s (**a**) e dinamico $r_{d(risk)}$ (**b**) al variare del valore glicemico nel range [20, 600] mg/dl e della derivata di tale segnale limitata a $[-4, 4]$ mg/dl/min. Effettuando un confronto è possibile osservare che nello spazio dinamico il range normoglicemico (blu) viene notevolmente ampliato includendo al suo interno anche zone che nello spazio statico, il cui rischio risulta insensibile al valore della derivata del segnale glicemico, rientrerebbero in regioni di pericolo, ma grazie all'informazione dinamica risultano essere "sicure". Inoltre, nello spazio dinamico, si evidenzia il diverso comportamento nella velocità di variazione del rischio clinico a seconda della regione di appartenenza, infatti la scala di colori, ossia di rischio, risulta essere molto più compressa nella regione ipoglicemica a differenza di quella iperglicemica che risulta essere molto più espansa poiché il rischio clinico aumenta meno rapidamente.

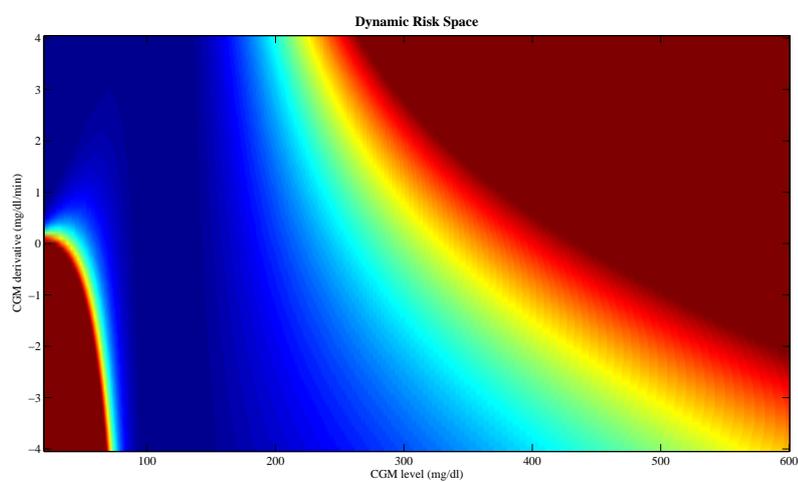
2.2.2 Definizione dei parametri della funzione di rischio dinamico

Nell'Eq. 2.2 tutta l'informazione dinamica è contenuta all'interno della componente esponenziale, composta da due parametri:

- μ : è un parametro ad hoc scelto dall'utente che serve a regolare opportunamente il peso associato alle componenti che seguono in maniera tale da amplificarne o ridurne l'effetto. La sua scelta può dipendere da una serie di fattori: obiettivi del costruttore, qualità del controllo del paziente e rumore di misura.



(a) Spazio di rischio statico.



(b) Spazio di rischio dinamico.

Figura 2.4: Confronto, in modulo, dello spazio del rischio statico modificato r_s **(a)** con lo spazio del rischio dinamico $r_d(risk)$ **(b)** con parametro $\mu = 1$, con scala glicemica $[20, 600]$ mg/dl nell'asse delle ascisse e derivata del segnale glicemico $[-4, 4]$ mg/dl/min nell'asse delle ordinate.

- *Derivata*: racchiude l'informazione dinamica che risulta essere la novità introdotta nel concetto di rischio. La scelta di questo parametro risulta essere di fondamentale importanza poiché svolge l'effetto di modulatore del valore di rischio statico e deve seguire le linee guida di simmetrizzazione della scala glicemica introdotte dal concetto di rischio. A questo proposito la scelta verte su due possibili opzioni:
 - DERIVATA DEL SEGNALE GLICEMICO.
 - DERIVATA DEL SEGNALE RISCHIO STATICO.

Opzione 1: derivata del segnale glicemico

Consiste nella derivata del segnale glicemico estratta dai dati mediante opportuni algoritmi di smoothing o deconvoluzione (Cap. 3):

$$\frac{\partial CGM}{\partial t} \simeq \frac{[CGM(t_i) - CGM(t_{i-1})]}{(t_i - t_{i-1})} \quad (2.3)$$

Essa può essere estratta direttamente dal segnale glicemico poiché appartiene allo stesso spazio in cui sono estratti i dati e risulterà tanto meglio approssimata quanto maggiore è la frequenza di campionamento del segnale glicemico, ossia tanto più il segnale discreto può essere approssimato ad un segnale continuo. La funzione di rischio dinamico così ottenuta risulterà:

$$r_{d(glucose)}(CGM) = \begin{cases} r_s(CGM) \cdot \exp\left[+\mu \cdot \left(\frac{\partial CGM}{\partial t}\right)\right] & \text{se } r_s(CGM) > 0 \\ r_s(CGM) \cdot \exp\left[-\mu \cdot \left(\frac{\partial CGM}{\partial t}\right)\right] & \text{se } r_s(CGM) < 0 \end{cases} \quad (2.4)$$

L'utilizzazione di questa componente dinamica risulta essere comoda poiché ha un significato direttamente correlabile al segnale glicemico, ossia la sua variazione, e sono noti a priori i range entro i quali essa in media è compresa. L'implementazione della stessa però non porterebbe a risultati soddisfacenti a causa del fatto che, pur essendo simmetrica nello spazio glicemico^[13], a differenza della glicemia stessa, essa non è simmetrica nello spazio del rischio in cui si calcola tale funzione. Infatti, a livello dinamico, non possiede alcuna informazione riguardante dove essa viene calcolata e, a parità di valore di derivata e simmetrico valore di rischio, lavorando in ottica di predizione, si osserverebbe che l'attraversamento di soglia nella regione iperglicemica verrebbe predetto con un maggiore anticipo rispetto a quella ipoglicemica (Fig. 4.2). Questo fenomeno è dovuto al fatto che lo spazio simmetrico del rischio in cui viene calcolata la funzione non percepisce l'intervallo di tempo

necessario, a parità di derivata e di valore di rischio iniziali, che il segnale glicemico, e quindi il corrispondente valore di rischio, impiega ad attraversare la soglia ipoglicemica ed iperglicemica, che risulta essere evidentemente maggiore nel secondo caso a causa dell'asimmetria dello spazio glicemico. Questi limiti possono essere superati sfruttando l'opzione presentata di seguito.

Opzione 2: derivata del segnale rischio statico

Essa consiste di due componenti (Eq. 2.5):

$$\begin{aligned} \frac{\partial r(CGM)}{\partial t} &= \frac{\partial r(CGM)}{\partial CGM} \cdot \frac{\partial CGM}{\partial t} = \\ &\left\{ 10\gamma^2 \cdot \left[2\alpha(\log(CGM))^{2\alpha-1} - 2\alpha\beta(\log(CGM))^{\alpha-1} \right] \cdot \frac{1}{CGM} \right\} \cdot \frac{\partial CGM}{\partial t} \end{aligned} \quad (2.5)$$

la derivata della funzione di rischio statico rispetto al valore glicemico istantaneo (Fig. 2.5) moltiplicata per l'approssimazione della derivata del segnale glicemico (Eq. 2.3).

A livello implementativo non è possibile calcolare direttamente tale derivata a partire dal segnale glicemico senza passare dallo spazio glicemico a quello del rischio e in un ambiente reale di lavoro, con del rumore sovrapposto al segnale utile, questa conversione comporterebbe un'eccessiva amplificazione della componente rumorosa a causa delle proprietà della funzione rischio, quindi tale valore si ottiene dalla moltiplicazione dell'approssimazione della derivata del segnale glicemico, ottenuta direttamente mediante le tecniche di deconvoluzione, e della derivata della funzione di rischio statico (in Fig. 2.5 viene descritta in funzione di campioni BG), calcolata analiticamente rispetto al valore glicemico istantaneo, estratto da tecniche di smoothing. Come è possibile notare nella Fig. 2.5, questo parametro comporta un aumento dell'energia della derivata nella regione ipoglicemica ed una diminuzione nella regione iperglicemica, concordemente con il concetto di rischio dinamico, rendendo simmetrico il peso associato alla derivata del segnale glicemico nello spazio del rischio. Infatti il pericolo nella regione ipoglicemica aumenta rapidamente al diminuire del valore glicemico istantaneo a causa del fatto che questo range è molto ridotto rispetto a quello iperglicemico, e quindi, a parità di derivata, questi episodi risultano essere più pericolosi perché il tempo di intervento è estremamente ridotto; mentre la regione iperglicemica, avendo una dimensione molto maggiore, risulta essere meno pericolosa in conseguenza del fatto che il

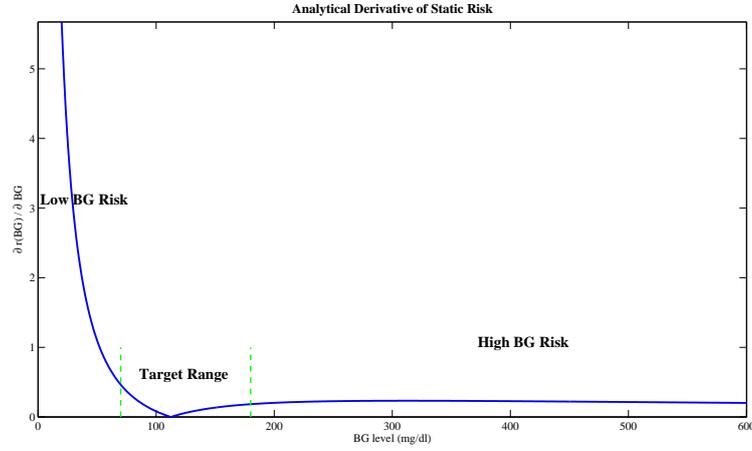


Figura 2.5: Derivata della funzione di rischio statico $r(BG)$ plottata su scala glicemica standard.

rischio aumenta più lentamente. La funzione di rischio dinamico così ottenuta risulterà:

$$r_{d(risk)}(CGM) = \begin{cases} r_s(CGM) \cdot \exp \left[+\mu \cdot \left(\frac{\partial r(CGM)}{\partial CGM} \frac{\partial CGM}{\partial t} \right) \right] & \text{se } r_s(CGM) > 0 \\ r_s(CGM) \cdot \exp \left[-\mu \cdot \left(\frac{\partial r(CGM)}{\partial CGM} \frac{\partial CGM}{\partial t} \right) \right] & \text{se } r_s(CGM) < 0 \end{cases} \quad (2.6)$$

La scelta di questo strumento risulta essere di fondamentale importanza poiché fornisce a livello implementativo l'idea di dinamicità, ossia la pendenza della funzione rischio a quel determinato livello glicemico istantaneo che indica la velocità di variazione del rischio, e al contempo permette di distribuire equamente l'energia della funzione esponenziale nello spazio del rischio.

Nel Cap. 4 si testeranno le varie opzioni per i parametri della funzione di rischio dinamico mediante l'utilizzo di dati simulati, in modo da poter sfruttare, per i dati reali, la strategia più efficace.

2.3 Illustrazione di un esempio concettuale

L'idea di partenza della funzione di rischio dinamico consisteva nel creare uno strumento di analisi sensibile alla dinamica del segnale glicemico per permettere di distinguere situazioni che risultavano essere identiche dal punto di vista statico, ma molto differenti da quello dinamico.

Nell'esempio in Fig. 2.6 è possibile osservare i vantaggi offerti dalla funzione

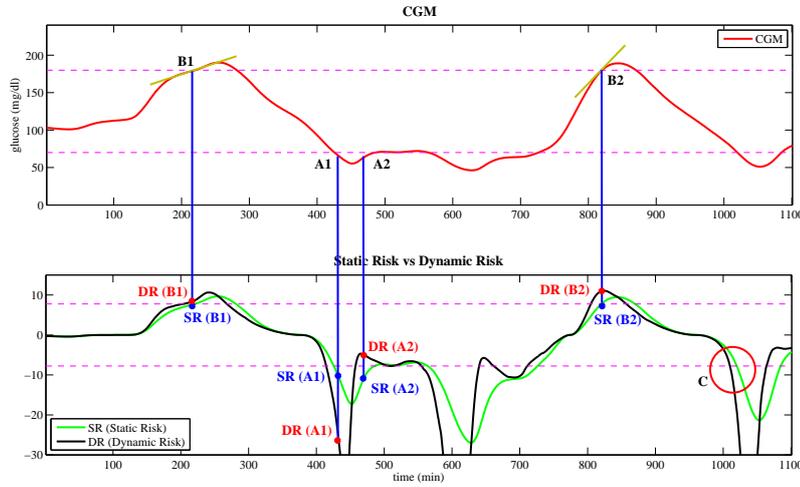


Figura 2.6: Segnale glicemico simulato (*sopra*) e corrispettivo confronto (*sotto*) tra la funzione di rischio statico modificata r_s (verde) e la funzione di rischio dinamico $r_d(risk)$ con $\mu = 2.2$ (nero).

di rischio dinamico $r_d(risk)$ (nero, sotto) rispetto a quella di rischio statico modificato r_s (verde, sotto): campioni prelevati allo stesso livello glicemico del segnale simulato (A1 & A2 nello spazio ipoglicemico, B1 & B2 nello spazio iperglicemico, sopra) che avrebbero lo stesso valore di rischio statico (punti blu, sotto), sono proiettati in diversi valori di rischio nella funzione dinamica (punti rossi, sotto) a seconda dell'informazione dinamica, ossia se il soggetto sta peggiorando o migliorando la propria condizione (A1 & A2) oppure se il segnale varia più o meno rapidamente (B1 & B2). È possibile inoltre osservare che, grazie all'utilizzo della componente esponenziale moltiplicata al valore di rischio statico, la funzione di rischio dinamico riesce ad anticipare l'andamento della funzione di rischio dinamico (C, sotto).

Quest'ultimo fenomeno possiede anche un risvolto pratico nella predizione di eventi critici, ossia nella capacità della funzione di rischio dinamico di predire gli attraversamenti di soglia ipo-iperglicemica solo sfruttando l'informazione dinamica e il valore glicemico istantaneo. Quest'applicazione può essere sfruttata come supporto online per la generazione di allarmi nell'attraversamento delle soglie critiche dalla regione normoglicemica alla regione ipo-iperglicemica, in una prospettiva di predizione, affinché il soggetto possa intervenire tempestivamente senza incorrere in complicanze di qualsiasi genere. Ciò non significa che tale funzione funga da predittore del segnale glicemico, poiché non si sfrutta alcun strumento di predizione in questo spazio, ma viene semplicemente utilizzato come strumento di allarme per l'incombente di pericoli di ipo-iperglicemie.

2.4 Conclusioni

La funzione di rischio dinamico introdotta in questo capitolo riprende il concetto di rischio statico, rendendolo però sensibile all'informazione dinamica del segnale glicemico, proveniente da sensori per il monitoraggio continuo del glucosio. La progettazione concettuale di questa funzione risulta essere molto semplice: attraverso l'informazione dinamica, la cui scelta ricade tra la derivata del segnale glicemico oppure la derivata del rischio statico modificato, ed uno scalare μ , opportunamente tarato, si modula il valore del rischio statico modificato r_s , in accordo con il concetto di rischio clinico.

A questo punto risulta necessario andare a valutare i parametri da utilizzare nella funzione di rischio dinamico attraverso degli studi di simulazione ed osservare i risultati così ottenuti. Prima però, è necessario affrontare il problema di stima del segnale glicemico e della sua derivata, utilizzati nella funzione di rischio dinamico, a partire da dati rumorosi per valutare, successivamente, il comportamento di tale funzione in un contesto più realistico.

Capitolo 3

Algoritmi per il calcolo online della funzione di rischio dinamico

3.1 Formulazione del problema

L'implementazione della funzione di rischio dinamico precedentemente introdotta parte innanzitutto dal presupposto di estrarre dal sensore CGM un'accurata rappresentazione del segnale glicemico e della sua derivata. Partendo dal presupposto che tutti i dati siano affetti da rumore di misura, è possibile modellizzare tale fenomeno mediante la seguente equazione:

$$y(t) = u(t) + v(t) \quad (3.1)$$

dove $y(t)$ rappresenta il livello glicemico misurato dal sensore CGM all'istante t , $u(t)$ è il vero, ma sconosciuto, livello glicemico e $v(t)$ è il rumore di misura che si suppone essere additivo, bianco, a media nulla e varianza non nota. L'obiettivo consiste nello sviluppare uno strumento che permetta di filtrare il segnale rumoroso $y(t)$ per estrarre il valore $u(t)$ in tempo reale.

Date le caratteristiche spettrali del rumore di misura, un filtro causale passa-basso rappresenterebbe il candidato ideale per la separazione del segnale utile dal rumore ad esso sovrapposto per applicazioni online. D'altro canto una delle problematiche maggiori nel filtraggio passa-basso consiste nel fatto che generalmente gli spettri dei due segnali, utile e rumoroso, si sovrappongono e quindi non è possibile rimuovere il rumore $v(t)$ dal segnale misurato $y(t)$ senza distorcere il segnale vero $u(t)$. Vista quindi l'impossibilità del filtraggio nel campo della frequenze, nella maggior parte dei sensori CGM viene utilizzato, come strumento per aumentare il rapporto SNR (Signal-to-Noise Ratio), il filtro a media mobile (MA, Moving Average), ossia un filtro lineare

causale a risposta impulsiva finita (FIR, Finite Impulse Response) che esegue la semplice media pesata degli ultimi N campioni. Questo tipo di filtro non è però applicabile poiché, una volta selezionata la sua aggressività mediante l'aggiustamento dei pesi, tratta qualsiasi serie temporale allo stesso modo senza distinguere differenze nel rapporto SNR, strumento fondamentale per l'aggiustamento dell'aggressività, e quindi per la bontà del filtraggio. Questo tipo di filtraggio rimane comunque empirico portando a risultati subottimi poiché non utilizza nessun tipo di informazione statistica a priori né sulla regolarità del profilo glicemico né sull'intensità del rumore sovrapposto al segnale utile.

Dunque la tecnica utilizzata in questo lavoro per il filtraggio dei dati, con conseguente estrazione del segnale glicemico e della sua derivata, sfrutta l'approccio "bayesiano"^{[7][9]}. Tale approccio parte dal presupposto che si disponga non solo di conoscenze sul legame fra grandezza da stimare e misura, ma anche di informazioni a priori di tipo probabilistico sull'incognita che è assunta come una quantità aleatoria.

3.2 Approccio bayesiano allo smoothing e deconvoluzione

Si consideri il modello (generico) lineare:

$$y = Gu + v \quad (3.2)$$

dove y e v sono vettori n -dimensionali, u è un vettore N -dimensionale e G è una matrice $n \times N$. In un contesto bayesiano, ovvero con u , v ed y stocastici, la stima del vettore u noto il vettore y descritto dal modello nell'Eq. 3.2 può essere affrontato come un problema di *stima lineare a minima varianza d'errore*. La soluzione di tale problema è, per definizione, il vettore \hat{u} , linearmente dipendente dal vettore y , che minimizza:

$$E[||u - \hat{u}||^2] \quad (3.3)$$

il valore atteso della norma quadratica dell'errore di stima. Assumendo che u e v siano vettori a media nulla, tra loro scorrelati e le cui matrici di covarianza, indicate con Σ_u e Σ_v , sono note, la miglior stima lineare di u dato y è la soluzione del problema di ottimizzazione:

$$\min_{\hat{u}} (y - G\hat{u})^T \Sigma_v^{-1} (y - G\hat{u}) + \hat{u}^T \Sigma_u^{-1} \hat{u} \quad (3.4)$$

Tale problema ha la funzione costo costituita da due termini:

- La prima componente fornisce la distanza fra le predizioni del modello ed i dati, rendendo così conto dell'informazione a posteriori disponibile sulla realizzazione del vettore stocastico u .

- La seconda componente fornisce l'aderenza della stima della realizzazione del vettore incognito u all'informazione a priori su di esso disponibile.

L'Eq. 3.4 è quadratica ed ammette soluzione in forma chiusa:

$$\hat{u} = (G^T \Sigma_v^{-1} G + \Sigma_u^{-1})^{-1} G^T \Sigma_v^{-1} y \quad (3.5)$$

Se tutti i vettori coinvolti nell'Eq. 3.2 sono gaussiani, lo stimatore lineare è quello che minimizza la varianza d'errore fra tutti gli stimatori di u dato y , lineari o non lineari che siano. Nel caso non gaussiano vi possono essere stimatori di forma non lineare da determinarsi, potenzialmente in grado di superare le prestazioni di quello presentato.

Dunque il passo successivo consiste nella descrizione statistica di potenza (a priori) del vettore u e del vettore dell'errore di misura v :

- *Descrizione statistica del secondo ordine del vettore v* : le informazioni a priori di tipo statistico di questo vettore sono di tipo "quantitativo" con matrice di covarianza

$$\Sigma_v = \sigma^2 B \quad (3.6)$$

con B matrice nota e σ^2 fattore di scala, eventualmente incognito.

- *Descrizione statistica del secondo ordine del vettore u* : le informazioni a priori in questo caso sono solo di tipo "qualitativo" concernenti la sua generica regolarità. È possibile comunque cercare di formalizzare questa informazione interpretando $u(t)$ come una realizzazione di un processo stocastico imponendo che campioni consecutivi abbiano valori (statisticamente) prossimi. Tale concetto può essere espresso assumendo che le componenti del vettore u siano estratte dalla realizzazione di un processo stocastico ottenuto dalla cascata di m integratori discreti pilotati da rumore bianco stazionario con media nulla e varianza (incognita) λ^2 con matrice di covarianza a priori

$$\Sigma_u = \lambda^2 (F^T F)^{-1} \text{ con } F = \Delta^m \quad (3.7)$$

dove m rappresenta l'indice di penalizzazione delle derivate di ordine m -esimo di $u(t)$ e Δ è la matrice di Toeplitz triangolare inferiore (di dimensione pari ad u) del tipo

$$\Delta = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ -1 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & -1 & 1 & 0 \\ 0 & \dots & \dots & 0 & -1 & 1 \end{bmatrix} \quad (3.8)$$

Si intuisce quindi che valori di m elevati conducano, in linea di principio, a realizzazioni più regolari del segnale portando quindi ad essere la scelta di tale parametro di fondamentale importanza per indicare la regolarità del segnale e, in questo caso, del tipo di operazione che si intende eseguire (smoothing o deconvoluzione).

Date le matrici di covarianza nelle Eq. 3.7 e 3.6 di u e v il problema di ottimizzazione dell'Eq. 3.4 diventa:

$$\min_{\hat{u}} (y - G\hat{u})^T B^{-1} (y - G\hat{u}) + \gamma^0 \hat{u}^T F^T F \hat{u} \quad (3.9)$$

dove $\gamma^0 = \sigma^2/\lambda^2$. La soluzione in forma chiusa dell'Eq. 3.9 è:

$$\hat{u} = (G^T B^{-1} G + \gamma^0 F^T F)^{-1} G^T B^{-1} y \quad (3.10)$$

Il rapporto $\gamma^0 = \sigma^2/\lambda^2$ determina automaticamente il miglior trade-off tra due esigenze: essere aderenti all'informazione a posteriori (primo addendo della funzione costo nell'Eq. 3.9) sfruttando in maniera ottima l'informazione a priori al contempo disponibile (secondo addendo della funzione costo nell'Eq. 3.9). Un alto valore di γ^0 denota che lo stimatore ottimo "crede" poco alle misure e molto all'informazione a priori, viceversa un basso valore di γ^0 individua uno stimatore che "si fida" prevalentemente delle misure. Il principale vantaggio derivante dall'ambito bayesiano consiste nella possibilità di far leva sulle proprietà statistiche di cui gode la stima a minima varianza d'errore per l'estrazione del parametro γ^0 ottimo.

Considerato il problema nell'Eq. 3.9 e la sua soluzione \hat{u} nell'Eq. 3.10 per un generico valore di γ , si definisce somma (pesata) dei residui al quadrato come

$$WRSS = (y - G\hat{u})^T B^{-1} (y - G\hat{u}) \quad (3.11)$$

e la somma (pesata) delle stime al quadrato come

$$WESS = \hat{u}^T F^T F \hat{u} \quad (3.12)$$

Nel contesto stocastico WRSS e WESS sono variabili aleatorie e siccome \hat{u} dipende da γ , anche le realizzazioni delle variabili aleatorie WRSS e WESS dipendono da γ . Sapendo che, per il valore ottimo di γ^0 , valgono le proprietà:

$$E[WESS(\gamma^0)] = \lambda^2 \cdot q(\gamma^0) \quad (3.13)$$

$$E[WRSS(\gamma^0)] = \sigma^2 \{n - q(\gamma^0)\} \quad (3.14)$$

dove

$$q(\gamma^0) = \text{trace}[B^{-1/2} G (G^T B^{-1} G + \gamma^0 F^T F)^{-1} G^T B^{-1/2}] \quad (3.15)$$

con $B^{-1/2}$ matrice quadrata tale che $B^{-1} = B^{-1/2} B^{-1/2}$. Da queste proprietà sono quindi deducibili dei *criteri di consistenza* per la scelta di γ sia quando solo λ^2 è incognito sia quando anche σ^2 è incognito:

Criterion 1 . Quando λ^2 è incognito (ma σ^2 è noto), il parametro γ va scelto in modo che

$$WESS(\gamma) = \lambda^2 \cdot q(\gamma^0) \text{ con } \lambda^2 = \sigma^2/\gamma \quad (3.16)$$

Criterion 2 . Quando σ^2 è incognito (ma λ^2 è noto), il parametro γ va scelto in modo che

$$WRSS(\gamma) = \sigma^2\{n - q(\gamma^0)\} \text{ con } \sigma^2 = \lambda^2 \cdot \gamma \quad (3.17)$$

Criterion 3 . Quando sia σ^2 che λ^2 sono incogniti, il parametro γ va scelto in modo che

$$\frac{WRSS(\gamma)}{n - q(\gamma)} = \gamma \cdot \frac{WESS(\gamma)}{q(\gamma)} \quad (3.18)$$

Determinato γ dall'Eq. 3.18, la stima a posteriori di σ^2 è ottenibile come

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{WRSS}{n - q(\gamma)} \quad (3.19)$$

consistentemente alla proprietà nell'Eq. 3.14.

L'approccio stocastico ha consentito di ottenere dei vantaggi fondamentali rispetto a tecniche di smoothing/regolarizzazione deterministica sia per la scelta del parametro γ , permettendo di calcolare correttamente la matrice di covarianza dell'errore di stima e quindi gli intervalli di confidenza, sia per lo sviluppo di uno stimatore sensibile sia alla varianza dell'errore di misura che al fenomeno di bias, del quale stimatori deterministici non permettono di considerare.

3.3 Calcolo della funzione di rischio dinamico

L'implementazione dell'approccio bayesiano per la determinazione della funzione di rischio dinamico comporta la stima da dati rumorosi del profilo glicemico e della derivata di tale curva in contemporanea. A questo proposito il problema può essere approcciato in due modi diversi:

- *Smoothing*: si effettua lo smoothing del segnale glicemico e da questo, mediante l'approssimazione discreta della derivata dell'Eq. 2.3, si estrae la derivata.
- *Deconvoluzione*: si appropria il problema di estrazione della derivata come un problema di deconvoluzione sul segnale glicemico e dalla derivata così ottenuta, mediante integrazione, si ottiene il profilo stesso.

Mediante opportune modifiche al modello delle misure e al modello a priori del segnale, le due tecniche si dimostrano essere tuttavia equivalenti, fornendo gli stessi risultati sia per il valore della derivata che per lo smoothing sul segnale glicemico.

3.3.1 Smoothing

Dato il modello delle misure dell' Eq. 3.2, l'approccio bayesiano allo smoothing comporta la scelta della matrice del modello delle misure

$$G = I = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & \dots & 1 \end{bmatrix} \quad (3.20)$$

ossia pari alla matrice identità. Le dimensioni iniziali di G sono $N \times N$, da questa poi si ottiene la matrice che lega la grandezza da stimare e la misura eliminando le righe corrispondenti ai campioni mancanti, riducendola ad $n \times N$.

La scelta del parametro m , cioè il numero di integratori del modello a priori di $u(t)$, è ancora un problema aperto a causa del fatto che non può essere ottenuto mediante solide basi teoriche e viene affidata all'operatore mediante basi empiriche. La ragione di ciò è duplice: da un lato nei problemi di smoothing/regolarizzazione considerati in letteratura il segnale stimato non è molto sensibile al valore di m ; dall'altro un'indagine analitica per la scelta del parametro risulta essere molto complessa. Come conseguenza di ciò, tipicamente la scelta del parametro m risulta essere ristretta a $m = 1$ o $m = 2$ a seconda del particolare problema considerato. Nel caso di segnali glicemici, per problemi di smoothing, risulta essere buona la scelta del parametro $m = 2$, ossia utilizzare un modello a priori di rumore bianco integrato due volte che fornisce un certo grado di regolarità simile a questa tipologia di segnale.

Una volta ricostruito il segnale glicemico, è possibile calcolare la sua derivata, in maniera grezza, mediante la sua approssimazione ottenuta nell'Eq. 2.3.

3.3.2 Deconvoluzione

La metodologia bayesiana è applicabile a qualsiasi problema di stima per il quale si possano scrivere i dati mediante l'Eq. 3.2, quindi il problema di stima della derivata può essere visto come un'estensione alla deconvoluzione. È possibile riscrivere il modello delle misure come

$$y(t) = z(t) + v(t) = \int_{-\infty}^t g(t, \tau) u(\tau) d\tau + v(t) \quad (3.21)$$

dove $g(t, \tau)$ rappresenta il *kernel* (o *nucleo*) del sistema, il quale specifica completamente il comportamento del sistema dal punto di vista ingresso-uscita. È possibile approssimare il problema della deconvoluzione, dal punto di vista discreto, mediante tre ipotesi semplificative:

1. Si suppone che $u(t)$ sia un segnale causale.
2. Si approssima $u(t)$ ad un segnale costante a tratti sulla griglia di campionamento $\Omega_s = \{t_1, t_2, \dots, t_n\}$ con $u(t) = u_i$ per $t_{i-1} \leq t \leq t_i$.
3. Si suppone che il campionamento sia uniforme.

In questo modo è possibile passare al modello discreto

$$y_k = z(t_k) + v_k = \sum_{i=1}^k u_i \tilde{g}_{k,i} + v_k \quad \text{con } k = 1, \dots, n \quad (3.22)$$

dove

$$\tilde{g}_{k,i} = \int_{t_{i-1}}^{t_i} g(t_k, \tau) d\tau \quad \text{con } i \leq k \quad (3.23)$$

Nel caso specifico è lecito supporre che il sistema sia *lineare tempo-invariante* (LTI), ossia il nucleo $g(t, \tau)$ dipende dalla differenza $t - \tau$ degli argomenti ed il legame ingresso-uscita viene completamente descritto dalla risposta ad impulso unitario centrato nell'origine con la funzione $g(t) = g(t, 0)$ che viene detta *risposta impulsiva* del sistema. Quindi l'Eq. 3.21 diventa

$$y(t) = z(t) + v(t) = \int_{-\infty}^t g(t - \tau) u(\tau) d\tau + v(t) \quad (3.24)$$

e, sfruttando questa proprietà, in campo discreto è possibile ottenere

$$\tilde{g}_{k,i} = \int_{t_{i-1}}^{t_i} g(t_k, \tau) u(\tau) d\tau = \int_{(i-1)T}^{iT} g(kT - \tau) d\tau = \int_{(k-i)T}^{(k-i+1)T} g(t) dt = \tilde{g}_{k-i} \quad (3.25)$$

portando a semplificare il modello discreto dell'Eq. 3.22 con

$$y_k = z(t_k) + v_k = \sum_{i=1}^k u_i \tilde{g}_{k-i} + v_k \quad \text{con } k = 1, \dots, n \quad (3.26)$$

Questo modello quindi ora può essere rappresentato sotto forma di matrice-vettore $y = Gu + v$, dove la matrice G risulta essere di Toeplitz, grazie al fatto che il sistema è lineare tempo-invariante, triangolare inferiore. Poiché è necessario ricondursi alla formulazione di N incognite con n equazioni, ossia ad una griglia di campionamento non uniforme, basta semplicemente sviluppare le operazioni precedenti in una griglia di campionamento virtuale uniforme $\Omega_v = \{T_1, T_2, \dots, T_N\}$, la quale contenga la griglia temporale su cui sono stati raccolti i dati $\Omega_s = \{t_1, t_2, \dots, t_n\}$. Dalla matrice G_v così ottenuta, vengono poi ad essere eliminate $N - n$ righe corrispondenti ai campioni mancanti, ottenendo la matrice G di dimensione $n \times N$.

Il problema di stima della derivata viene qui approcciato, mediante stimatore bayesiano, attraverso la deconvoluzione, effettuando delle opportune ipotesi:

- *Modello delle misure*: si considerino due segnali a tempo continuo $z(t)$ e $u(t)$, dove $u(t) = \dot{z}(t)$. Per un generico istante t_0 si ottiene l'equazione integrale

$$z(t) = z(t_0) + \int_{t_0}^t u(\tau) d\tau \quad (3.27)$$

Assumendo, per semplicità, $t_0 = 0$ e $z(0) = 0$, è possibile riscrivere l'Eq. 3.27 come

$$z(t) = \int_0^t g(t - \tau)u(\tau) d\tau = g(t) \otimes u(t) \quad (3.28)$$

dove $g(t)$ è la funzione gradino

$$g(t) = 1(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } t < 0 \\ 1 & \text{se } t \geq 0 \end{cases} \quad (3.29)$$

quindi la matrice del modello delle misure risulta

$$G = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & \dots & \dots & \dots & 1 \end{bmatrix} \quad (3.30)$$

che risulta essere di Toeplitz triangolare inferiore, come era ragionevole supporre.

- *Informazione a priori*: a differenza del caso di smoothing, in questa circostanza non si hanno informazioni dirette di tipo qualitativo sulla regolarità del segnale che deve essere estratto, ossia la derivata del segnale glicemico. Sfruttando il fatto che il modello a priori del segnale è dato da un processo di integrazione di rumore bianco, per definizione di derivata, risulta conveniente scegliere un grado inferiore di regolarità rispetto a quello utilizzato per l'estrazione del segnale glicemico. Poiché per lo smoothing era stato scelto un modello di regolarità con $m = 2$, per l'estrazione della derivata mediante deconvoluzione, si sfrutta un modello a priori di rumore bianco integrato con $m = 1$. Questa scelta possiede quindi anche un significato teorico poiché viene sfruttato il concetto di derivata applicato al modello a priori scelto per il segnale da cui proviene la derivata stessa.

Una volta estratta la derivata è possibile ricostruire il segnale glicemico mediante semplice integrazione sfruttando la matrice G del modello.

3.4 Miglioramento dell'efficienza computazionale

Negli algoritmi di smoothing/regolarizzazione sviluppati in precedenza, risulta essere necessario risolvere l'Eq. 3.10 in cui il calcolo della matrice inversa $(G^T B^{-1} G + \gamma^0 F^T F)^{-1}$ richiede $O(N^3)$ operazioni. Inoltre questa operazione deve essere effettuata per diverse volte affinché si possa trovare il parametro γ ottimo che soddisfi un certo criterio, rendendo così numericamente inefficiente questa operazione.

Una strada per migliorare l'efficienza computazionale di questo algoritmo consiste nell'effettuare un cambio di coordinate portando il problema ad una forma diagonale, dove il calcolo del parametro γ richiede solo operazioni scalari. La procedura di *diagonalizzazione* consta dei seguenti passaggi:

- Si definisce la matrice $H = B^{-1/2} G F^{-1}$ di dimensione $n \times N$.
- Si calcola la singular value decomposition (SVD) di H definendo le matrici quadrate unitarie U e V , con $U^T U = I_n$ e $V^T V = I_N$ e la matrice D composta da una componente diagonale di dimensione n e una serie di colonne di zeri pari ad $N - n$.
- Si definiscono le nuove coordinate $\xi = U^T B^{-1/2} y$, $\eta = V^T F u$ e $\varepsilon = U^T B^{-1/2} v$ e l'Eq. 3.2 diventa

$$\xi = D\eta + \varepsilon \quad (3.31)$$

con $cov(\varepsilon) = \sigma^2 I_n$ e $cov(\eta) = \lambda^2 I_N$.

- Si ottiene la stima regolarizzata di $\hat{\eta}(\gamma)$ come

$$\hat{\eta}_i(\gamma) = \begin{cases} \frac{d_i}{d_i^2 + \gamma} \xi_i & \text{per } i = 1, \dots, n \\ 0 & \text{per } i = n + 1, \dots, N \end{cases} \quad (3.32)$$

in $O(n)$ operazioni ed usando come indici per la regolarizzazione

$$q(\gamma) = \sum_{i=1}^n \frac{d_i^2}{d_i^2 + \gamma} \quad (3.33)$$

$$WESS(\gamma) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{d_i \xi_i}{d_i^2 + \gamma} \right)^2 \quad (3.34)$$

$$WRSS(\gamma) = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\gamma \xi_i}{d_i^2 + \gamma} \right)^2 \quad (3.35)$$

- Trovato il valore ottimo di γ , si ottiene l'ingresso stimato $\hat{u} = F^{-1} V \hat{\eta}$ in $O(nN)$ operazioni.

L'operazione computazionalmente più pesante che viene eseguita in questo algoritmo consiste nel calcolo della SVD, la quale richiede $O(N^3)$ operazioni ma, a differenza del caso precedente, essa viene effettuata una volta sola per ogni stima del segnale. Infatti, nel caso diagonalizzato, il calcolo della stima e degli intervalli di confidenza non richiede di manipolare alcuna matrice per la ricerca del parametro γ , stimato con $O(n)$ operazioni.

3.5 Implementazione online

A livello implementativo, al fine di calcolare la funzione di rischio dinamico online, è necessario adottare dei particolari accorgimenti per la stima del segnale glicemico e della sua derivata, che permettano di massimizzare le prestazioni della funzione di rischio dinamico a partire dal segnale glicemico rumoroso in ingresso. In particolare, i parametri applicativi da valutare sono:

- *Finestratura*: il primo passaggio per la stima del segnale glicemico e della sua derivata online, consiste nell'applicare le tecniche di stima bayesiana, ogni volta che viene estratto un nuovo campione, mediante un'operazione di finestratura mobile. Quest'operazione consiste nel prelevare una porzione finita di segnale passato (finestratura), che scorra in tempo reale il segnale glicemico mano a mano che vengono estratti nuovi campioni (mobile), al fine di stimare, per ogni finestra, il campione dell'istante attuale (l'ultimo di ogni finestra) del segnale glicemico e della sua derivata. La dimensione della finestra deve essere tale da permettere una buona stima dei parametri del modello bayesiano (σ^2 e λ^2), senza rendere computazionalmente pesante l'estrazione dei dati.
- *Pesatura dei dati*: un particolare riguardo richiede anche la pesatura dei dati mediante la matrice B del modello applicata in ogni operazione di finestratura. Com'è noto, la tendenza degli intervalli di confidenza nella stima bayesiana consiste ad aumentare negli ultimi campioni della finestra, corrispondentemente al fatto che non vi sono vincoli sul segnale futuro, rendendo la stima degli ultimi campioni più sensibile al rumore di misura che alla regolarità del segnale. Risulta quindi necessario andare a modificare la matrice B del modello al fine di ottenere una stima del campione glicemico e della sua derivata nell'istante attuale, per ogni finestra, meno sensibile al rumore di misura, affidandosi piuttosto alla regolarità del segnale. La scelta della matrice B dev'essere tale da rendere meno sensibile la stima agli ultimi campioni del segnale al rumore, senza però perdere l'informazione legata al segnale utile.

- *Frequenza di campionamento*: al fine di poter applicare tale algoritmo di stima indipendentemente dalla frequenza di campionamento originario del segnale, risulta necessario standardizzare la frequenza di campionamento dell'estrazione dei segnali. Questo fenomeno si ottiene sviluppando una griglia di campionamento virtuale Ω_v , alla frequenza di campionamento desiderata, la quale contenga la griglia di campionamento originaria Ω_s meno fitta, fornendo quindi in uscita il segnale glicemico e la sua derivata in questa nuova griglia di campionamento a partire dai dati originali meno frequenti. Per implementare questa operazione è necessario rivalutare, al variare della frequenza di campionamento originario, la scelta dei parametri applicativi precedenti, poiché al diminuire della frequenza di campionamento, a parità di dimensione della finestra, diminuisce l'informazione per la stima dei parametri bayesiani, e a parità di matrice B , aumenta l'intervallo temporale di minore sensibilità al segnale utile.

La scelta di tutti questi parametri applicativi, e le conseguenze ad essi implicate, verrà discussa nel Cap. 4 al fine di massimizzare le prestazioni dell'algoritmo di stima del segnale, e quindi di calcolo della funzione di rischio dinamico, per l'applicazione a dati reali.

3.6 Conclusioni

In questo capitolo sono stati presentati i concetti utilizzati per il processing online del segnale rumoroso in ingresso, al fine di poter estrarre in maniera accurata il segnale glicemico e la sua derivata online, applicate poi nella funzione di rischio dinamico.

Nel capitolo seguente vengono presentati degli studi su dati simulati, inizialmente non rumorosi, per la scelta dei parametri utilizzati nella funzione di rischio dinamico finale e, successivamente, su dati simulati rumorosi per valutare le proprietà implementative dell'approccio bayesiano online applicato alla funzione di rischio dinamico.

Capitolo 4

Valutazione della funzione di rischio dinamico e ottimizzazione dei suoi parametri su dati simulati

In questo capitolo viene presentato uno studio su dati simulati di glicemia per la valutazione del comportamento della funzione di rischio dinamico, sviluppata nel Cap. 2, e delle tecniche implementative adottate, Cap. 3.

Nella prima parte, sfruttando segnali simulati privi di rumore sovrapposto, vengono valutate le proprietà intrinseche della funzione di rischio dinamico

$$r_d(CGM) = \begin{cases} r_s(CGM) \cdot \exp[+\mu \cdot derivata] & \text{se } r_s(CGM) > 0 \\ r_s(CGM) \cdot \exp[-\mu \cdot derivata] & \text{se } r_s(CGM) < 0 \end{cases}$$

e motivate le scelte parametriche adottate per la sua ottimizzazione. Successivamente, sfruttando questi dati mediante l'aggiunta di rumore noto, viene calcolata tale funzione a partire da dati estratti mediante le tecniche implementative presentate nel Cap. 3, sviluppate in un'ottica real-time. In questo contesto vengono ad essere valutate e discusse tutte le scelte effettuate per permettere a tale algoritmo di lavorare online, simulando inoltre tutte le problematiche legate ai sensori CGM disponibili sul mercato. Nella parte finale vengono infine discussi i risultati ottenuti, valutando i vantaggi che tale funzione offre rispetto ad un contesto statico nell'ottica di predizione di fenomeni di shock glicemici nello spazio del rischio.

4.1 Applicazione a dati non rumorosi

Un totale di 10 profili CGM, della durata media di 4 giorni ognuno (5653.5 ± 60.2 min), sono stati creati mediante un modello di simulazione fornendo in ingresso dati provenienti da campioni plasmatici, con rumore di misura, campionati ad una frequenza di 1 minuto. Sfruttando questo dataset, supposto privo di rumore di misura, nei paragrafi seguenti saranno analizzati i risultati che hanno portato alla versione definitiva della funzione di rischio dinamico, valutando in particolare il suo comportamento al variare di alcuni parametri strutturali:

- COMPONENTE DERIVATIVA DELLA FUNZIONE DI RISCHIO DINAMICO.
- PARAMETRO μ .

4.1.1 Componente derivativa della funzione di rischio dinamico

In questo paragrafo vengono messe a confronto le proprietà delle due versioni della funzione di rischio dinamico che si distinguono per la componente derivativa presente all'esponenziale della funzione:

Derivata del segnale glicemico :

$$r_{d(\text{glucose})}(CGM) = \begin{cases} r_s(CGM) \cdot \exp\left[+\mu \cdot \left(\frac{\partial CGM}{\partial t}\right)\right] & \text{se } r_s(CGM) > 0 \\ r_s(CGM) \cdot \exp\left[-\mu \cdot \left(\frac{\partial CGM}{\partial t}\right)\right] & \text{se } r_s(CGM) < 0 \end{cases}$$

Derivata del segnale rischio statico :

$$r_{d(\text{risk})}(CGM) = \begin{cases} r_s(CGM) \cdot \exp\left[+\mu \cdot \left(\frac{\partial r(CGM)}{\partial CGM} \frac{\partial CGM}{\partial t}\right)\right] & \text{se } r_s(CGM) > 0 \\ r_s(CGM) \cdot \exp\left[-\mu \cdot \left(\frac{\partial r(CGM)}{\partial CGM} \frac{\partial CGM}{\partial t}\right)\right] & \text{se } r_s(CGM) < 0 \end{cases}$$

Vengono di seguito calcolate le funzioni di rischio dinamico $r_{d(\text{glucose})}$ e $r_{d(\text{risk})}$ sfruttando rispettivamente il parametro moltiplicativo, il quale non altera il comportamento della funzione, $\mu = 1$ e $\mu = 2.2$, a partire dalla medesime serie temporali, in maniera tale da rendere più equo il confronto tra queste due diverse implementazioni della funzione di rischio dinamico con la funzione di rischio statico modificata r_s .

Come è possibile notare in Fig. 4.1, si evidenzia un differente compor-

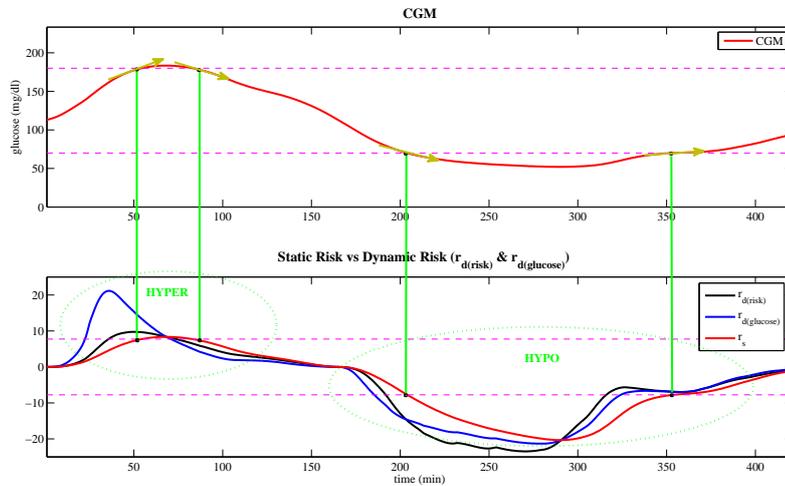


Figura 4.1: Simulazione del segnale CGM (sopra) e confronto della funzione di rischio statico modificata r_s (rosso sotto) con diverse funzioni di rischio dinamico al variare dei parametri all'esponente: derivata del rischio statico $r_{d(risk)}$ con $\mu = 2.2$ (nero sotto) e derivata del segnale glicemico $r_{d(glucose)}$ con $\mu = 1$ (blu sotto).

tamento della funzione di rischio dinamico nella regione di iperglicemia e di ipoglicemia al variare del fattore di modulazione. Entrambe le funzioni di rischio dinamico, $r_{d(glucose)}$ e $r_{d(risk)}$, risultano essere efficaci nell'anticipare l'attraversamento di soglia sia verso la regione ipo-iperglicemica che nel rientro in quella normoglicemica, ma con comportamento molto differente. Per quanto riguarda la funzione di rischio dinamico $r_{d(glucose)}$ (blu sotto) si osserva una maggiore amplificazione nella regione iperglicemica rispetto a quella ipoglicemica, mentre la funzione di rischio dinamico $r_{d(risk)}$ ha il comportamento inverso. A livello teorico, il comportamento della funzione che utilizza la derivata del rischio statico è giustificata dal fatto che il range ipoglicemico risulta essere molto ridotto rispetto a quello iperglicemico, quindi, a parità di velocità di variazione del segnale glicemico, il rischio clinico aumenta molto più rapidamente in questa regione.

Per l'appunto, nella Fig. 4.2, viene simulato un segnale glicemico a derivata costante e viene valutato il comportamento delle funzioni di rischio dinamico $r_{d(glucose)}$ e $r_{d(risk)}$, rispetto alla funzione di rischio statico modificata r_s . È possibile osservare che la funzione di rischio dinamico $r_{d(glucose)}$ (nero), ossia che utilizza semplicemente la derivata del segnale glicemico, risulta anticipare di gran lunga l'attraversamento di soglia nel range iperglicemico rispetto a quello ipoglicemico, a differenza della funzione $r_{d(risk)}$ (blu), ossia che utilizza la derivata della funzione rischio calcolata analiticamente, in cui gli attraversamenti di soglia sono pressoché simili, rispetto alla funzione di rischio statico modificata r_s (rosso). La maggior reattività

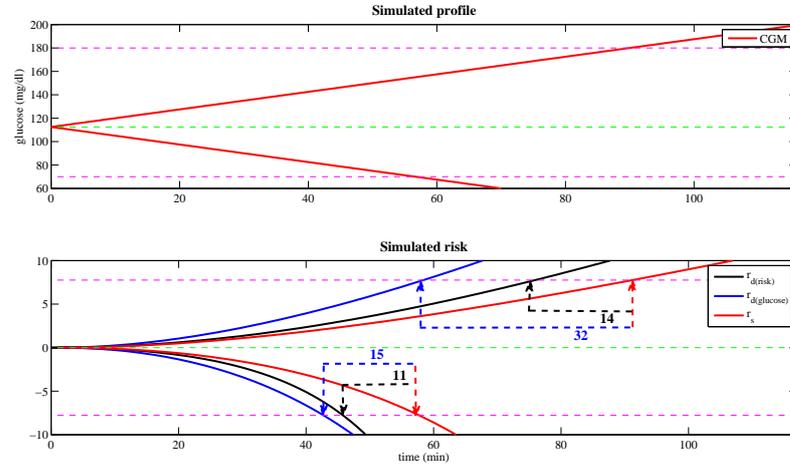


Figura 4.2: Simulazione del segnale glicemico con pendenza costante in ipo-iper-glicemia (sopra) e confronto dell'anticipo generato dall'attraversamento delle soglie di ipo-iper-glicemia (sotto) della funzione di rischio dinamico $r_d(glucose)$ con $\mu = 1$ (nero) e $r_d(risk)$ con $\mu = 2.2$ (blu), rispetto alla funzione di rischio statico modificata r_s (rosso).

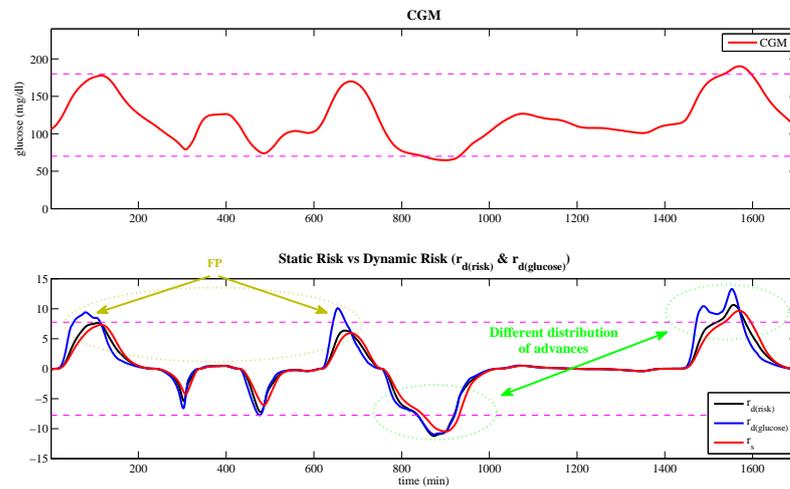


Figura 4.3: Simulazione del segnale CGM (sopra) e valutazione delle problematiche generate dalla funzione di rischio dinamico $r_d(glucose)$ con $\mu = 1$ (blu sotto) rispetto alla funzione di rischio dinamico $r_d(risk)$ con $\mu = 2.2$ (nero sotto) a confronto della funzione di rischio statico modificata r_s (rosso sotto).

svilupata dalla funzione di rischio dinamico $r_d(\text{glucose})$ è quindi legata al fatto che essa non tiene conto della velocità di variazione del segnale nello spazio del rischio, anticipando di gran lunga l'attraversamento nello spazio iperglicemico. Questa derivata quindi non tiene conto che la funzione di rischio dinamico lavora nello spazio del rischio, generando due problematiche: la distribuzione degli anticipi generati, che risulterà essere sbilanciata a favore dello spazio iperglicemico a causa dell'asimmetria dello spazio glicemico, ed il maggior numero di falsi allarmi, soprattutto nella regione iperglicemica, associati alla componente dinamica non correttamente implementata nello spazio del rischio.

Nella Fig. 4.3 viene valutata questa problematica su un segnale glicemico simulato dove è possibile osservare che la funzione di rischio statico modificata r_s si avvicina al range iperglicemico senza però attraversarlo, come la funzione di rischio dinamico $r_d(\text{risk})$ poiché calcola la derivata del segnale glicemico tenendo in considerazione l'asimmetria di questo spazio, mentre la funzione di rischio dinamico $r_d(\text{glucose})$ genera un falso allarme. Inoltre è pos-

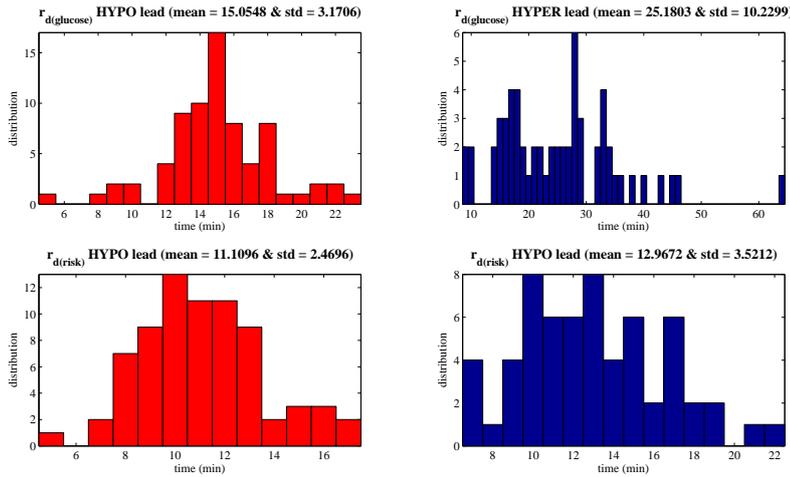


Figura 4.4: Distribuzione degli anticipi, stimati sui 10 profili CGM simulati, generati dall'attraversamento di soglia ipo-iperglicemica (rispettivamente a sinistra e a destra) da parte della funzione di rischio dinamico $r_d(\text{glucose})$ con $\mu = 1$ (sopra) e $r_d(\text{risk})$ con $\mu = 2.2$ (sotto) rispetto alla funzione di rischio statico modificata r_s .

sibile constatare in Fig. 4.4 che la distribuzione degli anticipi negli effettivi attraversamenti di soglia rispetto alla funzione di rischio statico modificata r_s risulta essere bilanciata nel caso della funzione di rischio dinamico $r_d(\text{risk})$ con una differenza delle medie degli anticipi di attraversamento di soglia ipo-iperglicemica prossima allo zero ($\Delta_{\text{media}} = 2$ min); mentre, a parità di dati simulati utilizzati, la funzione di rischio dinamico $r_d(\text{glucose})$ non percepisce la diversa sensibilità della derivata nello spazio del rischio, generando una distribuzione degli anticipi fortemente asimmetrica con una differenza delle

medie degli anticipi di attraversamento di soglia ipo-iper-glicemica molto diversa da zero ($\Delta_{media} = 10$ min). Questo fenomeno è dovuto al fatto che lo spazio simmetrico del rischio in cui viene calcolata la funzione non percepisce l'intervallo di tempo necessario, a parità di derivata e di valore di rischio iniziali, che il segnale glicemico, e quindi il corrispondente valore di rischio, impiega ad attraversare la soglia ipoglicemica ed iperglicemica, che risulta essere evidentemente maggiore nel secondo caso a causa dell'asimmetria dello spazio glicemico. In questo caso, la presenza del parametro di derivata analitica della funzione di rischio statico, calcolata per ogni valore glicemico istantaneo, premoltiplicata alla derivata del segnale glicemico nella funzione $r_d(risk)$ permette di bilanciare questa distribuzione temporale mediante un incremento dell'energia associata alla derivata nella regione ipoglicemica e una riduzione dell'energia nella regione iperglicemica.

Infine un'ultima problematica legata alla componente esponenziale del-

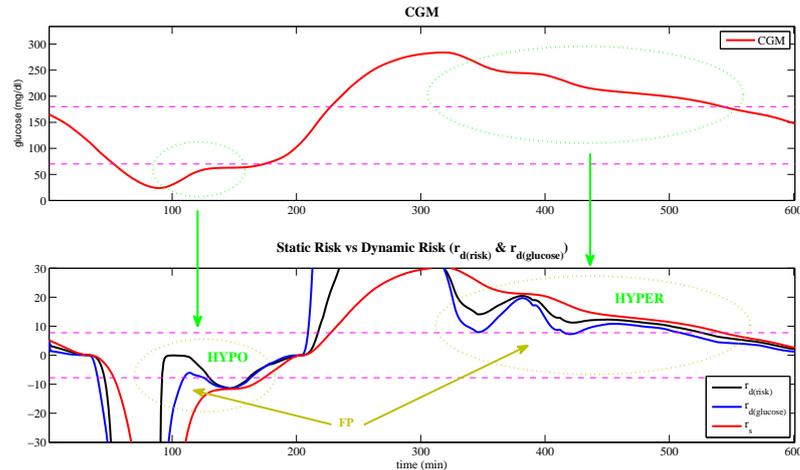


Figura 4.5: Simulazione del segnale CGM (sopra) e valutazione delle problematiche di falsi allarmi generate da entrambe le funzioni di rischio dinamico $r_d(risk)$ con $\mu = 2.2$ (nero sotto) e $r_d(glucose)$ con $\mu = 1$ (blu sotto) rispetto la funzione di rischio statico modificata r_s (rosso sotto).

la funzione di rischio dinamico, come si può notare in Fig. 4.5, sia per quanto riguarda la funzione $r_d(risk)$ che $r_d(glucose)$, consiste nel fenomeno di riduzione del valore del rischio modificato r_s , sia per quanto riguarda la regione ipoglicemica che quella iperglicemica. Questo fattore di riduzione del valore di rischio, legato al valore della derivata posta all'esponenziale, comporta due effetti: a causa della forte influenza della componente esponenziale moltiplicata per il valore del rischio statico modificato r_s è possibile che, in seguito ad una rapida variazione della derivata nelle regioni ipo-iper-glicemiche, la funzione di rischio dinamico generi falsi allarmi; inoltre il rapido rientro nella regione normoglicemica della funzione dinamica, senza un effettivo rientro

in tale regione del segnale glicemico, provoca una riduzione del valore del rischio clinico anche se, in quel determinato istante, la situazione risulta essere comunque di pericolo.

Considerato tutto ciò, dunque, risulta essere ovvio che, per migliorare le prestazioni della funzione di rischio dinamico, la versione definitiva di tale funzione $r_{dynamic}$ sia composta dalla derivata del segnale rischio statico eliminando il fenomeno di riduzione del valore del rischio dinamico, sostituendolo con il valore di rischio statico modificato r_s in quel determinato istante, durante il ritorno verso la regione normoglicemica, rendendo quindi asimmetrico il suo comportamento. La formulazione finale della funzione di rischio dinamico è quindi:

$$r_{dynamic}(CGM) = \begin{cases} r_s(CGM) \cdot \exp\left[+\mu \cdot \left(\frac{\partial r(CGM)}{\partial CGM} \frac{\partial CGM}{\partial t}\right)\right] & \text{se } r_s(CGM) \cdot \frac{\partial CGM}{\partial t} > 0 \\ r_s(CGM) & \text{se } r_s(CGM) \cdot \frac{\partial CGM}{\partial t} < 0 \end{cases} \quad (4.1)$$

4.1.2 Parametro μ

Questo parametro, presente all'esponente della funzione dinamica, viene moltiplicato alla componente derivativa ed ha lo scopo di potenziarne l'effetto ($\mu > 1$) in maniera tale da anticipare ulteriormente l'attraversamento di soglia. La scelta del valore di questo parametro tuttavia non è banale, poiché il rovescio della medaglia consiste nell'incrementare il numero di falsi allarmi generati da rapide transizioni del segnale glicemico nel range normoglicemico senza però un corrispettivo attraversamento di soglia.

Risulta dunque necessario valutare, al variare di questo parametro, il comportamento della funzione di rischio dinamico per quanto riguarda l'anticipo e il numero di falsi allarmi generati. Di seguito viene presentato, mediante uno studio di simulazione, il numero di falsi allarmi totali e la media degli anticipi che la funzione dinamica $r_{dynamic}$ genera rispetto a quella statica modificata r_s al variare del parametro μ nel range $[1, 5]$. Come è possibile notare in Fig. 4.6, all'aumentare del valore di μ vi è un corrispondente aumento, a parte alcuni rari casi in cui diminuisce temporaneamente a causa di una instabilità della derivata con il segnale prossimo alla soglia, del numero di falsi allarmi generati dall'attraversamento della normale soglia ipo-iperglicemica della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ senza un corrispettivo attraversamento di soglia del segnale glicemico valutato su range variabili $(0, \pm 5, \pm 10, \pm 15)$: si osserva se il segnale glicemico, utilizzato per la costruzione della funzione di rischio statico modificata r_s , sia compreso entro tale range variabile (a seconda del range di soglia prescelto) durante l'intervallo di tempo in cui viene osservato il falso allarme (Fig. 4.7). L'aumento del numero di falsi allarmi era prevedibile in seguito al fatto che tale

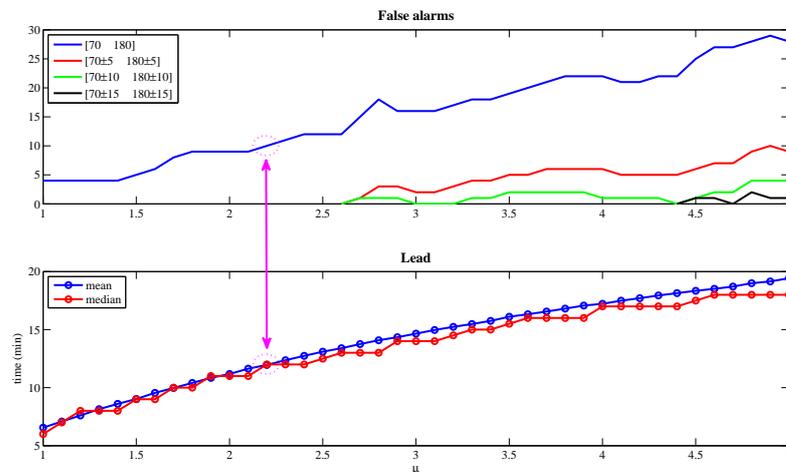
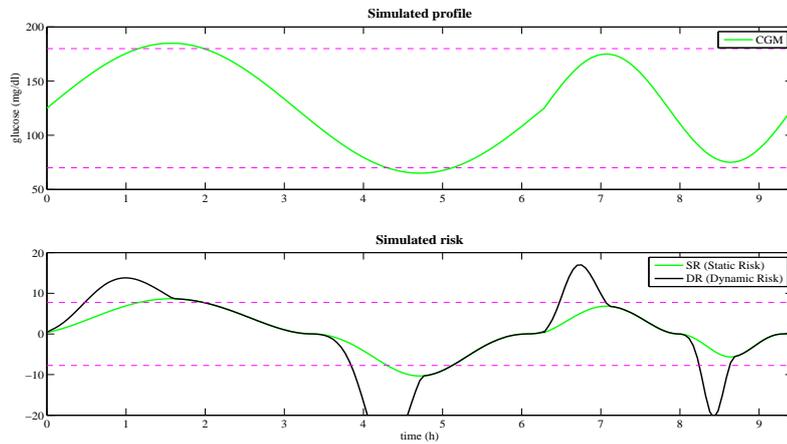


Figura 4.6: Simulazione del numero di falsi allarmi (sopra), a margini di soglia del segnale glicemico variabili (± 0 blu, ± 5 rosso, ± 10 verde, ± 15 nero), e dell'anticipo generato (sotto), valutando media (blu) e mediana (rosso), dalla funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ rispetto a quella statica modificata r_s al variare del parametro μ nel range $[1, 5]$.

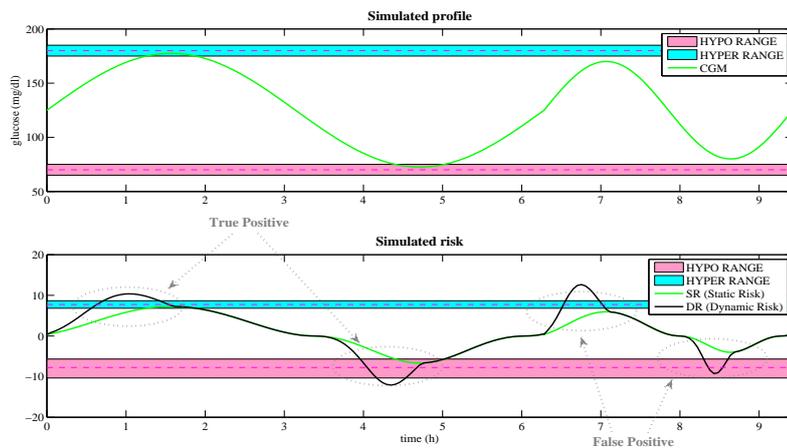
parametro potenza l'effetto della componente derivativa posta all'esponente della funzione e ciò comporta anche un aumento medio dell'anticipo generato da tale funzione rispetto a quella statica modificata r_s . Viene plottato inoltre il valore della mediana, la quale giustifica il fatto che l'aumento del valore di anticipo della funzione risulta appartenere a tutti gli eventi di attraversamento in maniera bilanciata.

Nel caso specifico di studi di simulazione privi di rumore aggiunto, e quindi senza utilizzare strumenti di stima del segnale, è possibile sostituire il termine falsi allarmi con falsi positivi (FP) proprio perché, per costruzione della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$, non si presentano fenomeni di falsi negativi (FN), ossia dove la funzione di rischio statico modificata r_s fuoriesce dal range normoglicemico mentre quella dinamica ne rimane all'interno, poiché nel caso peggiore, cioè quando la derivata è nulla oppure opposta al segno del rischio statico modificato in quell'istante, la funzione di rischio dinamico coincide con quella di rischio statico modificata r_s . Tuttavia questa implicazione risulta limitata a questi studi di simulazione, infatti in presenza di rumore aggiunto sul segnale è possibile che gli strumenti di stima possano compiere un'errata valutazione del segnale glicemico e della sua derivata portando allo sviluppo anche di questo tipo di allarmi.

In questo studio di simulazione, come evidenziato in Fig. 4.6, viene scelto, in generale, il valore di μ pari a 2.2 che risulta essere un buon compromesso tra numero di falsi allarmi e media degli anticipi generati; tuttavia non esiste un valore ottimo di questo parametro poiché dipende dalla scel-

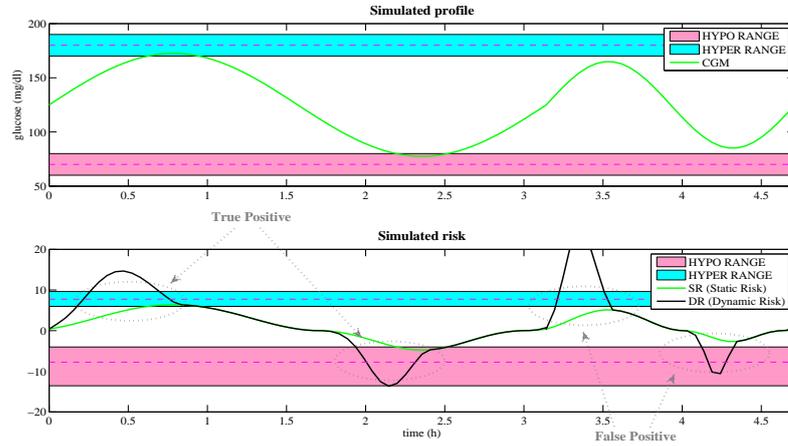


(a) Soglia Ipoglicemica = 70 mg/dl & Soglia Iperglicemica = 180 mg/dl.

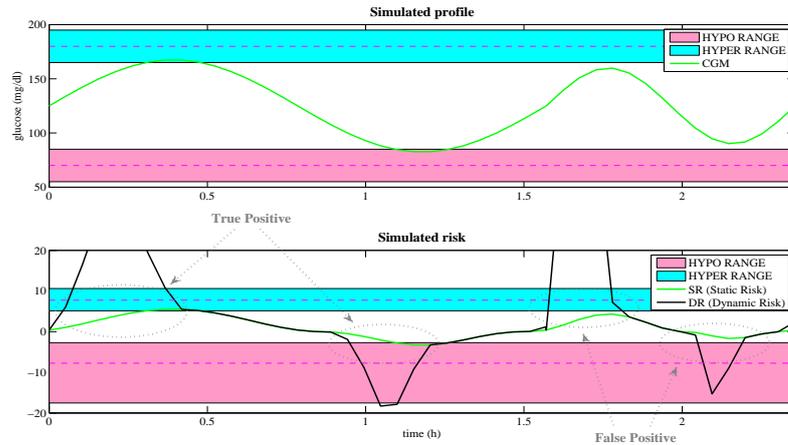


(b) Soglia Ipoglicemica = $[65 \div 75]$ mg/dl & Soglia Iperglicemica = $[175 \div 185]$ mg/dl.

Figura 4.7: Simulazione, per ogni coppia di immagini, del segnale glicemico (sopra) e del confronto della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ (sotto, nero) e di rischio statico modificata r_s (sotto, verde) per la valutazione di falsi allarmi generati dall'attraversamento della normale soglia ipo-iperglicemica della funzione $r_{dynamic}$ rispetto all'attraversamento del segnale glicemico, e quindi della funzione di rischio statico modificata r_s , al variare dei margini di soglia ipo-iperglicemica [(a) = 0, (b) = ± 5 , (c) = ± 10 , (d) = ± 15].



(c) Soglia Ipoglicemica = $[60 \div 80]$ mg/dl & Soglia Iperglicemica = $[170 \div 190]$ mg/dl.



(d) Soglia Ipoglicemica = $[55 \div 85]$ mg/dl & Soglia Iperglicemica = $[165 \div 195]$ mg/dl.

Figura 4.7: Simulazione, per ogni coppia di immagini, del segnale glicemico (sopra) e del confronto della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ (sotto, nero) e di rischio statico modificata r_s (sotto, verde) per la valutazione di falsi allarmi generati dall'attraversamento della normale soglia ipo-iperglicemica della funzione $r_{dynamic}$ rispetto all'attraversamento del segnale glicemico, e quindi della funzione di rischio statico modificata r_s , al variare dei margini di soglia ipo-iperglicemica [(a) = 0, (b) = ± 5 , (c) = ± 10 , (d) = ± 15].

ta effettuata dall'operatore nel caso in cui si voglia potenziare un effetto piuttosto che un altro. Comunque, per via teorica, la scelta del parametro dovrebbe essere soggetto e sensore dipendente: a seconda della distribuzione delle derivate, e quindi della qualità del controllo del soggetto, e delle proprietà del sensore tale rapporto tra numero di falsi allarmi e anticipo generato potrebbe variare.

4.2 Applicazione a dati rumorosi

Per ogni profilo glicemico simulato privo di rumore, viene simulata e salvata una sequenza di rumore bianco gaussiano a media nulla e varianza σ^2 , ossia $N(0, \sigma^2)$. Successivamente questi 10 profili di rumore simulato vengono aggiunti ai profili glicemici, in maniera tale da ottenere, per ogni studio, sempre la stessa serie simulata rumorosa. Sfruttando queste serie temporali rumorose vengono valutate le tecniche implementative discusse nel Cap. 3 per l'estrazione contemporanea del segnale glicemico e della sua derivata all'interno di un'ottica online, utilizzate infine per la valutazione della funzione di rischio dinamico. Affinché tale algoritmo possa essere utilizzato online è necessario fissare alcuni parametri applicativi che permettano di massimizzare le proprietà della funzione di rischio dinamico nel caso di segnale rumoroso in ingresso, in particolare:

- FINESTRATURA.
- PESATURA DEI DATI.
- FREQUENZA DI CAMPIONAMENTO.

4.2.1 Finestratura

Il primo passaggio, necessario per lavorare sul segnale glicemico rumoroso online, consiste nell'estrarre tale segnale e la sua derivata mediante un'operazione di finestratura mobile. Risulta necessario soddisfare, ogni volta che viene estratto un nuovo campione, uno dei criteri di consistenza per stimare i parametri sconosciuti al modello bayesiano, in questo caso sia la varianza del rumore di misura σ^2 che la varianza del modello a priori del segnale λ^2 (criterio di consistenza 3), per poter ottenere una stima ottima del segnale. Tutto ciò avviene mediante un'operazione di *finestratura*, ossia prelevando una porzione finita di segnale passato, *mobile*, ossia che scorra in tempo reale il segnale glicemico mano a mano che vengono estratti nuovi campioni. Questo tipo di approccio risulta essere molto utile quando la variabilità del rapporto segnale-rumore (SNR) risulta essere molto elevata perché ciò permette di adattare le performance del filtraggio bayesiano

ai cambiamenti della componente rumorosa o della regolarità del segnale. D'altro canto, questa operazione risulta essere computazionalmente onerosa per due motivi: innanzitutto è necessario memorizzare una certa quantità di campioni, dipendente dalla dimensione della finestra, per poter stimare tali parametri ed inoltre questa procedura deve essere sviluppata con una tempistica più rapida della frequenza di campionamento del segnale, al fine di evitare possibili ritardi nella visualizzazione in tempo reale del segnale.

Non esiste una scelta ottima della dimensione della finestra A , ma, in genere, un buon compromesso per ottenere una buona stima dei parametri del modello bayesiano (σ^2 e λ^2), con una frequenza di campionamento di 1 minuto, senza rendere computazionalmente pesante l'estrazione dei dati, risulta essere $A = 120$ min. Finestre di dimensione minore comporterebbero una cattiva stima della varianza del rumore sovrapposto al segnale σ^2 , mentre finestre di dimensione maggiore, oltre a rendere computazionalmente pesante l'estrazione, coglierebbero un'eccessiva quantità di informazioni relative ad una porzione di segnale temporalmente distante dal campione attuale portando ad una cattiva stima della regolarità del segnale λ^2 . Come

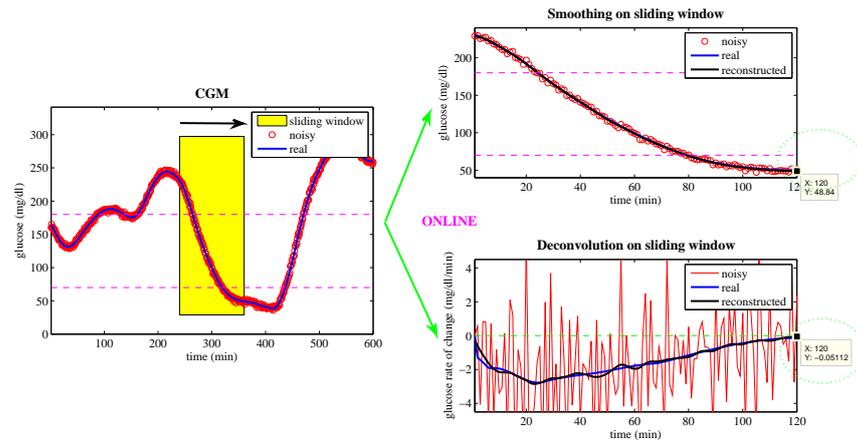


Figura 4.8: Simulazione di finestra mobile ($A = 120$ min e B modificata secondo l'Eq. 4.2) sul segnale glicemico con $\sigma^2 = 4$ (centro) per l'estrazione online del segnale glicemico (sopra) e della sua derivata (sotto).

è possibile osservare in Fig. 4.8, per ogni singola operazione di finestatura viene estratto, con entrambe le tecniche, l'ultimo campione sia del segnale glicemico (sopra) che della sua derivata (sotto), calcolati all'interno della finestra mobile di quel determinato istante temporale (centro). Quest'ultimo campione di entrambi i segnali viene poi inserito nella sequenza del segnale glicemico e derivata estratti online e utilizzati per il calcolo della funzione di rischio dinamico.

Nella Fig. 4.9 è possibile osservare i risultati che si otterrebbero utilizzando

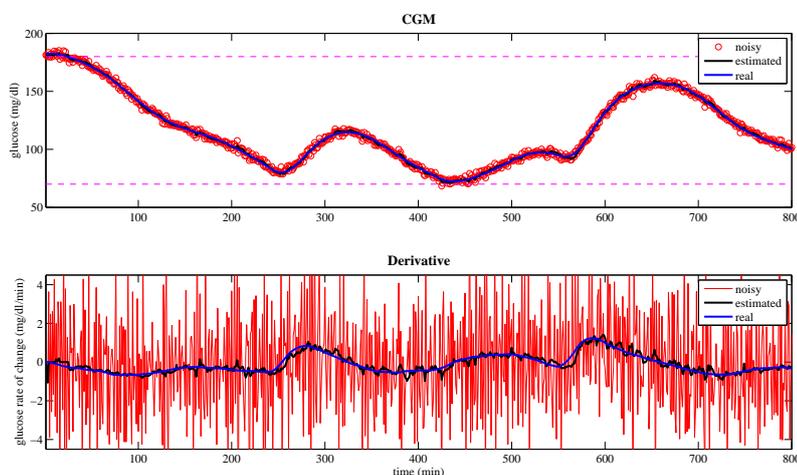


Figura 4.9: Esempio di estrazione contemporanea del segnale glicemico (sopra) e derivata (sotto) da finestre indipendenti ($A = 120$ min e $B = I$) utilizzate per costruire i corrispettivi segnali finali.

questa tecnica ($A = 120$ min, $\sigma^2 = 4$ e $B = I$), da confrontare con le altre due in cui si ricostruisce la derivata a partire dal segnale glicemico finale (Fig. 4.10) oppure si ricostruisce mediante integrazione il profilo glicemico a partire dalla derivata finale (Fig. 4.11).

La strategia di inserire nel segnale poi utilizzato per il calcolo della funzione di rischio dinamico, per entrambe le tecniche implementate, l'ultimo campione sia del segnale glicemico che della sua derivata è stata necessaria per due motivi distinti:

- *Smoothing*: utilizzare solo l'ultimo campione di questa sequenza per ogni singola finestra ed inserirlo nel segnale glicemico online finale comporta delle problematiche dal punto di vista del calcolo della derivata su quest'ultimo. Questo fenomeno è dovuto al fatto che ogni singola finestra estrae il segnale glicemico indipendentemente dal campione calcolato al passo precedente perché, sebbene la differenza tra le due finestre corrisponda al nuovo campione aggiunto, viene completamente ricalcolata la stima del segnale all'interno della nuova finestra, senza tenere memoria dei campioni estratti ai passi precedenti. La derivata così estratta dal segnale finale infatti risulta essere molto rumorosa poiché calcolata su un segnale composto dall'apposizione di campioni consecutivi estratti da finestre separate, perdendo parte della sua regolarità fondamentale per l'estrazione della derivata (Fig. 4.10).

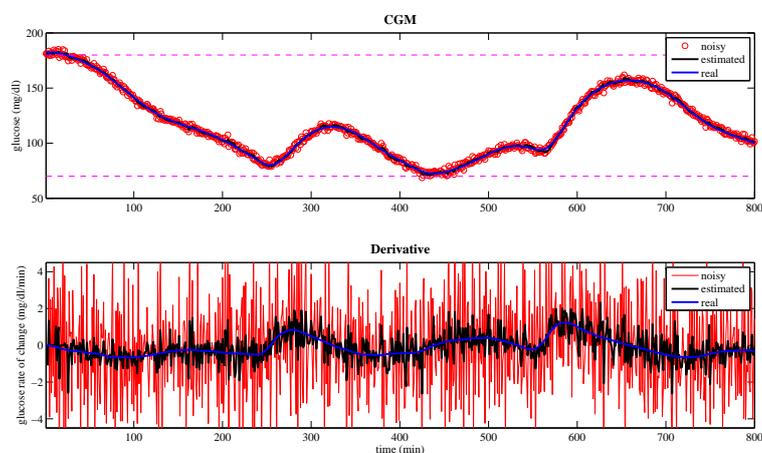


Figura 4.10: Esempio di errore nell'estrazione della derivata a partire dal segnale glicemico finale ottenuto dall'apposizione di campioni glicemici consecutivi estratti da finestre separate.

- *Deconvoluzione*: utilizzare solo l'ultimo campione di questa sequenza per ogni singola finestra ed inserirlo nella derivata online finale comporta delle problematiche dal punto di vista della ricostruzione del segnale glicemico ricavata mediante integrazione sulla stessa. Questo

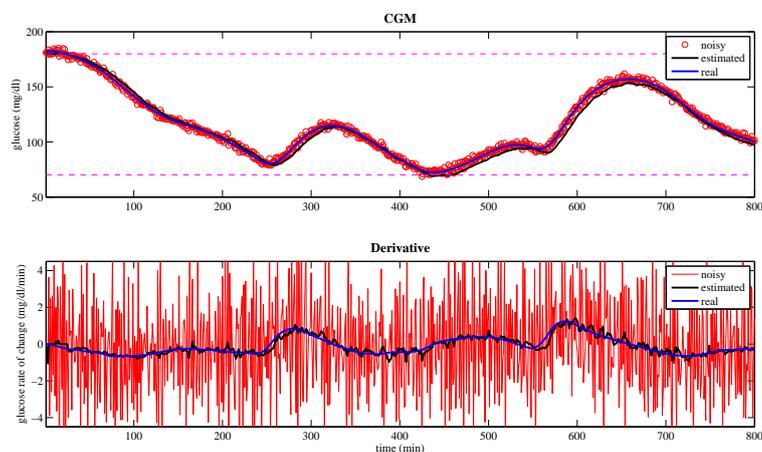


Figura 4.11: Esempio di errore nella ricostruzione del segnale glicemico a partire dalla derivata finale ottenuta dall'apposizione di derivate estratte da finestre separate.

fenomeno è dovuto al fatto che la derivata ottenuta mediante l'operazione di finestrazione, essendo molto sensibile al rumore sovrapposto, contiene sempre un certo errore rispetto alla derivata reale. Sfruttare

l'ultimo campione rumoroso di ogni sequenza per costruire la derivata online finale comporta un errore nella ricostruzione del segnale glicemico dato dall'integrazione della derivata rumorosa, portando così ad una ricostruzione errata del segnale glicemico (Fig. 4.11).

In conclusione, risulta quindi fondamentale applicare in contemporanea sia l'operazione di smoothing che di deconvoluzione per ogni singola operazione di finestra del segnale per non incorrere in errori di bias del segnale glicemico (deconvoluzione e successiva integrazione della derivata) o di eccessivo rumore nella stima della derivata (smoothing ed approssimazione della derivata sul segnale glicemico).

4.2.2 Pesatura dei dati

Un particolare riguardo richiede anche la pesatura dei dati mediante la matrice B del modello applicata in ogni operazione di finestra al fine di estrarre sia il segnale glicemico che la sua derivata. Come già precedentemente definito, in ambito bayesiano è possibile calcolare in maniera corretta gli intervalli di confidenza che tengano conto sia del fenomeno di varianza del rumore di misura che del fenomeno di bias, ossia della distanza dal valore vero del segnale. Sfruttando tali intervalli è possibile osservare con quale incertezza viene ad essere stimato il segnale incognito all'interno di ogni singola finestra.

Nella Fig. 4.12 è possibile osservare come variano gli intervalli di confidenza

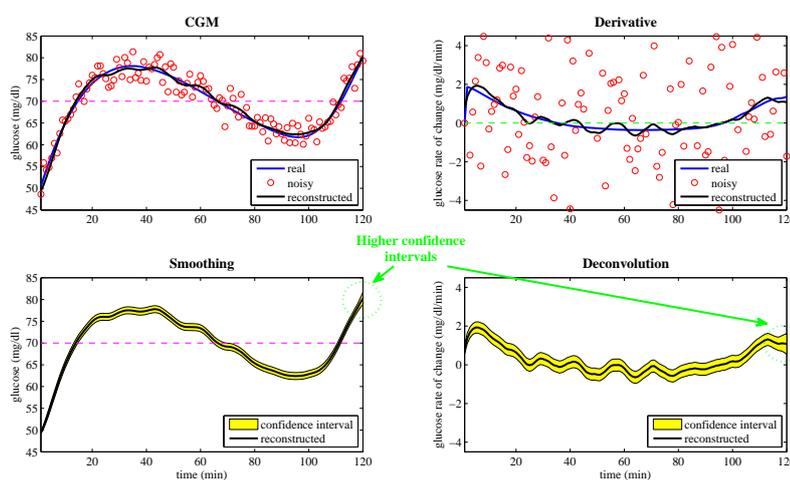


Figura 4.12: Simulazione del segnale glicemico e della sua derivata (sopra) e valutazione del segnale ricostruito e degli intervalli di confidenza (sotto) sia per la tecnica di smoothing che di deconvoluzione applicate allo stesso segnale.

sia per la tecnica di smoothing che per quella di deconvoluzione applicate

allo stesso segnale all'interno di una finestra con matrice dei pesi B identità. È possibile osservare immediatamente che la tendenza degli intervalli di confidenza consiste ad aumentare negli ultimi campioni della finestra, corrispondentemente al fatto che non vi sono vincoli sul segnale futuro, provocando un aumento dell'incertezza sul segnale estratto, affidandosi principalmente al rumore più che alla regolarità del segnale. Questo fenomeno comporta quindi una forte sensibilità dell'ultimo campione di ogni singola finestra al rumore di misura sovrapposto al segnale utile, di conseguenza il valore della derivata, componente molto importante della funzione di rischio dinamico, risulterà essere molto sensibile a tale rumore.

La strategia scelta in questo caso consiste nel modificare la matrice B rendendo la stima del segnale glicemico e della sua derivata meno sensibile per quanto riguarda gli ultimi campioni della finestra e quindi affidare il valore degli ultimi campioni più alla regolarità del segnale stesso. Tutto ciò si ottiene semplicemente aumentando il peso associato agli ultimi campioni del segnale, nella fattispecie gli ultimi 10 minuti di segnale (con frequenza di campionamento pari ad 1 minuto consistono negli ultimi 10 campioni) hanno un peso via via crescente con passo 1, e ciò comporta una minore sensibilità da parte dello stimatore a questi ultimi campioni, poiché sarebbe come se la varianza di questi aumentasse, in questo caso, linearmente.

$$B = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & 0 & \dots & \dots & 0 \\ \vdots & 0 & 1 & \dots & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & 0 & 2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \dots & \dots & \dots & 10 \end{bmatrix} \quad (4.2)$$

Questa operazione porta inevitabilmente ad una sottostima del rumore di misura, poiché partendo dal presupposto che esso sia costante all'interno della finestra, l'algoritmo percepisce un forte aumento della varianza del rumore negli ultimi campioni del segnale, quando effettivamente ciò non avviene. Nella Fig. 4.13 si osserva che all'aumentare della dimensione della finestra questo errore nella stima di σ^2 diminuisce poiché viene sempre meno percepito l'aumento dei pesi associati agli ultimi campioni in rapporto al numero dei dati della finestra mobile A . Si noti infine che all'aumentare della varianza del rumore di misura si ottiene, relativamente, una miglior stima del rumore e che la dimensione della finestra $A = 120$ min porta già ad una buona stima di quest'ultimo.

D'altra parte tutto ciò offre uno svantaggio, ossia il segnale estratto, ed in particolare evidenza la derivata, risulta essere ritardato proprio per la minore sensibilità dello stimatore al segnale in ingresso (aumento del peso associato agli ultimi campioni), provocando un ritardo temporale nei cam-

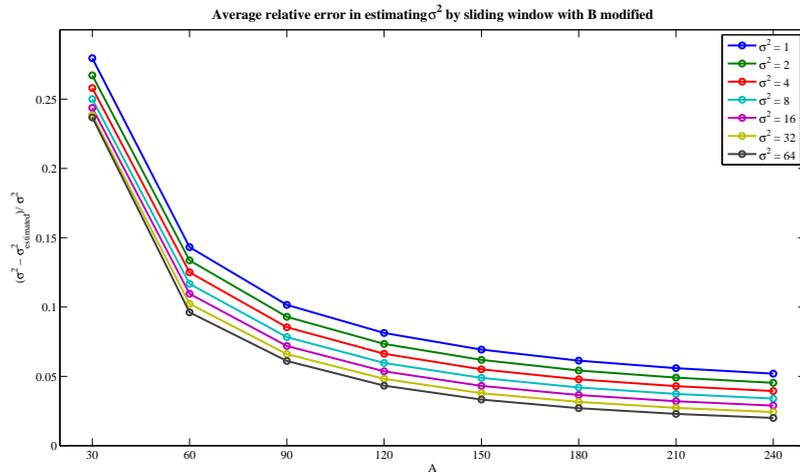


Figura 4.13: Valutazione dell'errore medio relativo nella stima di σ^2 mediante finestra mobile per diversi valori di A con matrice B descritta nell'Eq. 4.2.

biamenti di fronte del segnale, non immediatamente percepibili. In Fig. 4.14

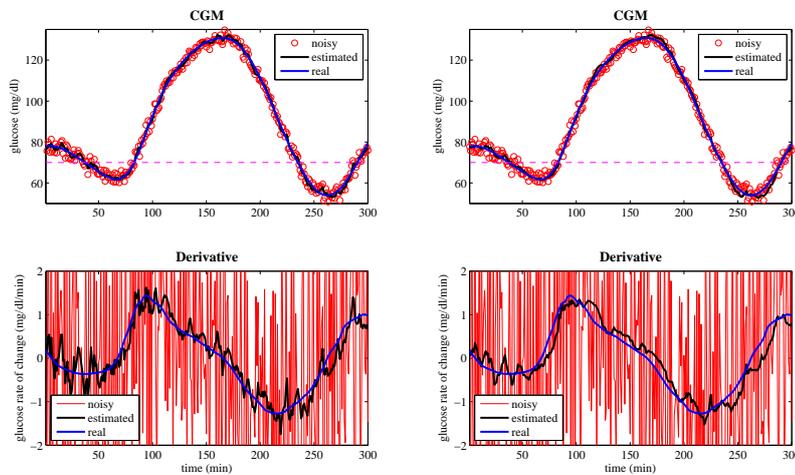


Figura 4.14: Simulazione del segnale glicemico (sopra) e della sua derivata (sotto) ricostruiti mediante matrice $B = I$ (sinistra) e mediante matrice B descritta nell'Eq. 4.2 (destra).

è possibile osservare che fornendo allo stimatore una matrice B identità, il segnale glicemico (sopra) e la sua derivata (sotto) risultano essere più sensibili al rumore di misura ma riescono a seguire bene le variazioni temporali del segnale (sinistra), mentre fornendo una matrice B come nell'Eq. 4.2, si ottengono dei segnali meno rumorosi ma leggermente ritardati, specialmente

nel cambio di fronte del segnale (destra).

A livello pratico, poiché la componente derivativa risulta essere presente all'esponente della funzione di rischio dinamico, risulta conveniente tollerare un leggero ritardo nei rapidi cambi di fronte del segnale piuttosto di ottenere una funzione di rischio dinamico molto rumorosa.

4.2.3 Frequenza di campionamento

Fino ad ora sono stati utilizzati profili glicemici con frequenza di campionamento pari ad 1 minuto, ma risulta necessario valutare le proprietà dello stimatore anche nel caso di segnali simulati con campionamento meno frequente. Per questa tipologia di dati lo stimatore, conoscendo il passo di campionamento fornito in ingresso (noto a priori dalle caratteristiche tecniche del sensore), sviluppa una griglia di campionamento virtuale Ω_v con frequenza di campionamento 1 minuto, la quale contenga la griglia di campionamento Ω_s meno fitta, fornendo quindi in uscita il segnale glicemico e la sua derivata nella griglia di campionamento virtuale Ω_v ad 1 minuto a partire da dati provenienti dalla griglia di campionamento meno fitta Ω_s . Per questo studio di simulazione viene fornito in ingresso allo stimatore il profilo glicemico simulato sottocampionato alla frequenza desiderata (*passo* = 2, 3, 5, 10), ossia vengono prelevati dal segnale originario i campioni corrispondenti agli istanti di campionamento prescelto, e fornisce in uscita il segnale glicemico e la sua derivata alla frequenza di campionamento del profilo originario, ossia di 1 minuto. Per implementare questa operazione è necessario modificare alcuni parametri dello stimatore:

- *Finestra temporale*: partendo dal presupposto di mantenere fissa la durata temporale della finestra, all'aumentare del passo di campionamento, diminuisce l'informazione in ingresso allo stimatore poiché si riduce il numero di campioni a parità di intervallo temporale per la stima dei parametri.
- *Pesatura dei dati*: partendo dal presupposto di mantenere fissa la scelta della matrice B, andando a ridurre il valore associato agli ultimi campioni per limitare la sensibilità al rumore e affidarsi alla regolarità del segnale, risulta necessario modificare, a seconda del passo di campionamento, tale matrice mediante un suo semplice sottocampionamento. A livello pratico ciò non modifica la sensibilità dello stimatore agli ultimi campioni poiché viene fornita la stessa affidabilità a quei determinati istanti temporali, ossia vengono semplicemente eliminati i pesi associati ai campioni mancanti mantenendone comunque la struttura.

Nella Fig. 4.15 vengono rappresentate le operazioni di smoothing (sopra) e deconvoluzione (sotto) che si otterrebbero nel caso migliore, con $A = 120$

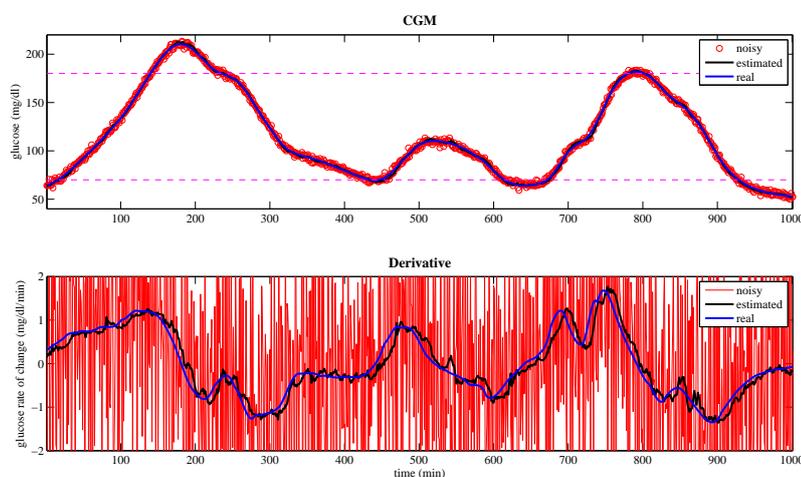


Figura 4.15: Studio di simulazione della tecnica di smoothing (sopra) e deconvoluzione (sotto) con finestra $A = 120$ min e B modificata per l'estrazione del segnale glicemico con passo di campionamento pari alla frequenza di campionamento del segnale originale ($passo = 1$).

min e B definita nell'Eq. 4.2, in cui il passo di campionamento coincide effettivamente con la frequenza di campionamento del segnale, ossia pari ad 1 minuto. Sulla stessa serie temporale, mantenendo fissa la dimensione temporale della finestra mobile $A = 120$ min, è possibile valutare come varia l'operazione di smoothing (Fig. 4.16 a sinistra) e deconvoluzione (Fig. 4.17 a sinistra) al variare del passo di campionamento.

All'aumentare del passo di campionamento (dall'alto verso il basso) del segnale in ingresso sia l'operazione di smoothing (Fig. 4.16) che di deconvoluzione (Fig. 4.17) risultano essere sempre più irregolari, presentando delle discontinuità nella stima dei dati ogni qualvolta si presenta un nuovo campione in ingresso. Questo fenomeno è dovuto al fatto che generando una griglia di campionamento virtuale Ω_v di 1 minuto, con una frequenza di campionamento maggiore Ω_s , vengono ad essere estratti, per ogni singola finestra, un numero di campioni pari al passo di campionamento, e tutti questi dati vengono poi disposti consecutivamente all'interno del segnale finale estratto generando delle discontinuità, evidenti soprattutto nella derivata. Dunque all'aumentare del passo di campionamento, mantenendo fissa la durata temporale della finestra mobile $A = 120$ min, diminuisce il numero di campioni all'interno della finestra mobile per la stima dei parametri, quindi, sebbene ciò comporterebbe cogliere una dinamica temporalmente lontana dal campione attuale e aumentare la complessità computazionale, per migliorare la stima dei parametri si potrebbe fissare, al posto della durata temporale della finestra, il numero dei campioni su cui stimare il segnale in ingresso. A questo proposito, sfruttando sempre il segnale glicemico precedente, è possibile

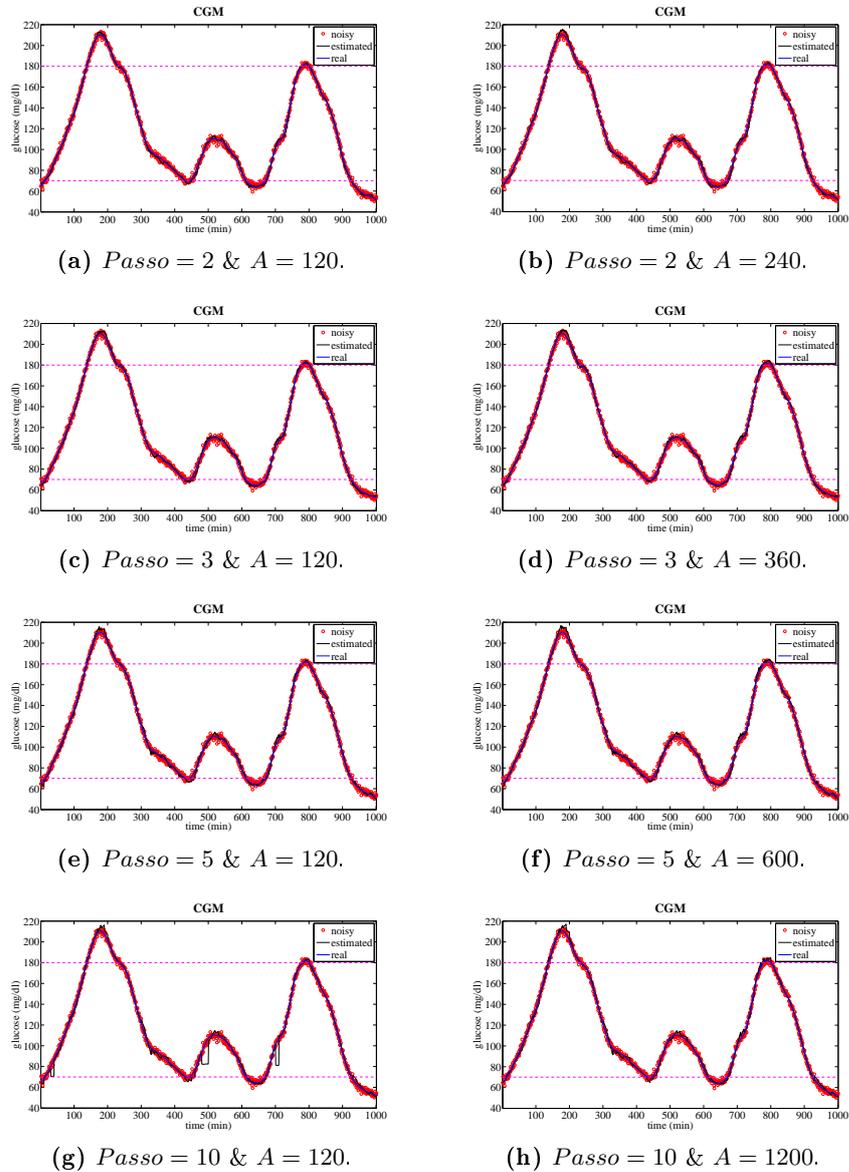


Figura 4.16: Studio di simulazione della tecnica di smoothing con finestra $A = 120$ min fissa (sinistra) e finestra $A = 120 \cdot passo$ min (destra), mantenendo quindi fisso il numero di campioni utilizzati per la stima dei parametri (120), e B modificata per l'estrazione del segnale glicemico al variare del $passo = 2, 3, 5, 10$ di campionamento del segnale glicemico fornito in ingresso.

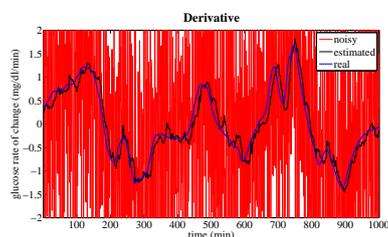
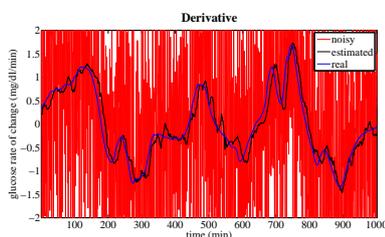
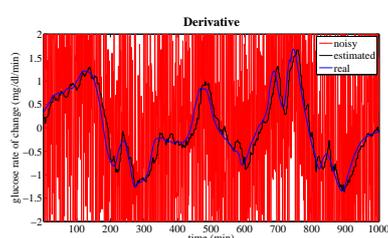
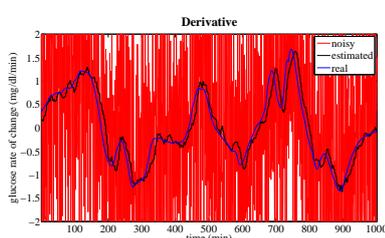
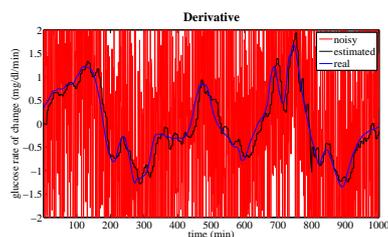
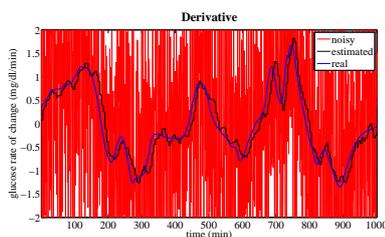
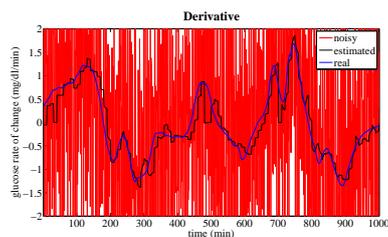
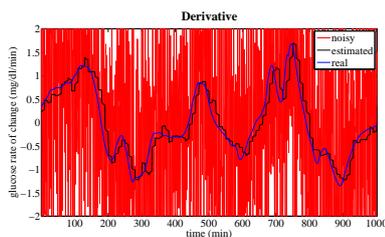
(a) $Passo = 2$ & $A = 120$.(b) $Passo = 2$ & $A = 240$.(c) $Passo = 3$ & $A = 120$.(d) $Passo = 3$ & $A = 360$.(e) $Passo = 5$ & $A = 120$.(f) $Passo = 5$ & $A = 600$.(g) $Passo = 10$ & $A = 120$.(h) $Passo = 10$ & $A = 1200$.

Figura 4.17: Studio di simulazione della tecnica di deconvoluzione con finestra $A = 120$ min fissa (sinistra) e finestra $A = 120 \cdot passo$ min (destra), mantenendo quindi fisso il numero di campioni utilizzati per la stima dei parametri (120), e B modificata per l'estrazione del segnale glicemico al variare del $passo = 2, 3, 5, 10$ di campionamento del segnale glicemico fornito in ingresso.

andare a valutare il comportamento dell'operazione di smoothing (Fig. 4.16 a destra) e di deconvoluzione (Fig. 4.17 a destra) al variare del passo di campionamento mantenendo però fissi il numero di campioni utilizzati per la stima dei parametri (120), ossia con $A = 120 \cdot passo$ min. Nelle Fig. 4.16 e 4.17 è possibile osservare che all'aumentare del passo di campionamento (dall'alto verso il basso) comunque si presenta la discontinuità nell'estrazione del segnale, ma confrontando tali risultati, ossia con finestra $A = 120 \cdot passo$ min, (a destra) con quelli ottenuti dalla stima con $A = 120$ min fissa (a sinistra), si può constatare che migliora notevolmente la stima dell'operazione di smoothing e deconvoluzione poiché viene utilizzato un numero costante di campioni (120) per la stima dei parametri, sebbene tale stima provenga da una dinamica del segnale temporalmente lontana dai campioni estratti passo-passo.

4.3 Discussione dei risultati da dati simulati

In questa sezione vengono discussi i vantaggi offerti dalla funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ applicata inizialmente ai dati non rumorosi per valutare le proprietà intrinseche della funzione, indipendentemente dalle tecniche di stima del segnale rumoroso, per quanto riguarda l'anticipo di predizione di shock glicemici e il numero di falsi allarmi generati. Successivamente vengono analizzate queste proprietà all'interno di un'ottica di applicazione pratica online mediante dati rumorosi, dove parte dell'efficacia di questa funzione è anche associata all'implementazione bayesiana e i suoi parametri.

4.3.1 Discussione dei risultati da dati non rumorosi

In questa sezione vengono sfruttati i 10 profili CGM simulati, privi di rumore aggiunto, per valutare le caratteristiche della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ descritta dall'Eq. 4.1. Il primo vantaggio offerto dalla funzione di rischio dinamico, a confronto della funzione di rischio statico modificata r_s , consiste nell'anticipare, nello spazio simmetrizzato del rischio, l'attraversamento di soglia sfruttando l'informazione dinamica fornita dall'approssimazione della derivata del segnale glicemico. Questa forma di prevenzione di shock glicemici non sfrutta alcun algoritmo di predizione del segnale glicemico, ma è una conseguenza dell'implementazione della funzione di rischio dinamico, sviluppata inizialmente per distinguere valori di eguale rischio glicemico dal punto di vista statico, ma molto differenti per quello dinamico. Nella Fig. 4.18 è possibile osservare un esempio del calcolo della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ (nero sotto) a partire dal segnale glicemico (sopra) e dalla sua derivata (centro). Confrontando tale funzione con quella di rischio statico modificata r_s (verde sotto), calcolata solo a

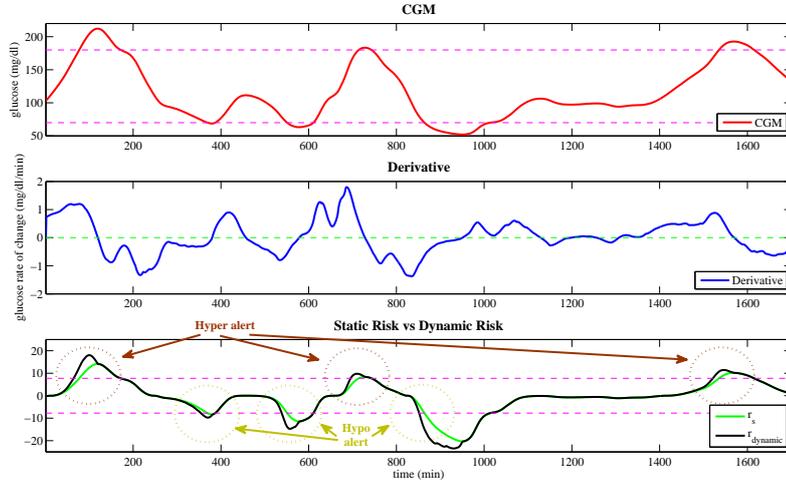


Figura 4.18: Simulazione del segnale glicemico privo di rumore (sopra) e della sua derivata (centro) e del confronto tra la funzione di rischio statico modificata r_s (sotto, verde) e della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ (sotto, nero).

partire dal segnale glicemico, si osserva che essa attraversa con un discreto anticipo le soglie di ipo-iperglicemia generando degli allarmi, mentre nella regione normoglicemica e nel ritorno dalle zone di rischio ipo-iperglicemico esse risultano essere perfettamente sovrapposte poiché in un caso il valore della derivata risulta essere esiguo al punto tale che non influisce sulla funzione, nell'altro, come precedentemente motivato, è stato eliminato l'effetto di riduzione del valore di rischio statico per mantenere un certo grado di allerta della funzione. A questo punto risulta interessante andare a valutare l'intervallo di tempo medio, calcolato sui 10 profili CGM simulati, che intercorre tra i corrispondenti attraversamenti di soglia della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ e della funzione di rischio statico modificata r_s . Come è possibile notare in Fig. 4.19, la funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$, tarata con il parametro $\mu = 2.2$, genera in media un anticipo di predizione dell'attraversamento della soglia ipo-iperglicemica di 12 minuti (mediana = 12 min). D'altra parte possono essere presenti degli eventi in cui non vi è un corrispettivo attraversamento di soglia di entrambe le funzioni, generando dei falsi allarmi. Mettendo a confronto dunque la funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$, con parametro stabilito dal costruttore pari a $\mu = 2.2$, con la funzione di rischio statico modificata r_s è possibile andare a valutare i parametri di:

- *Sensibilità* = $\frac{VP}{VP+FN}$: capacità della funzione di generare veri positivi.
- *Specificità* = $\frac{VN}{VN+FP}$: capacità della funzione di generare veri negativi.

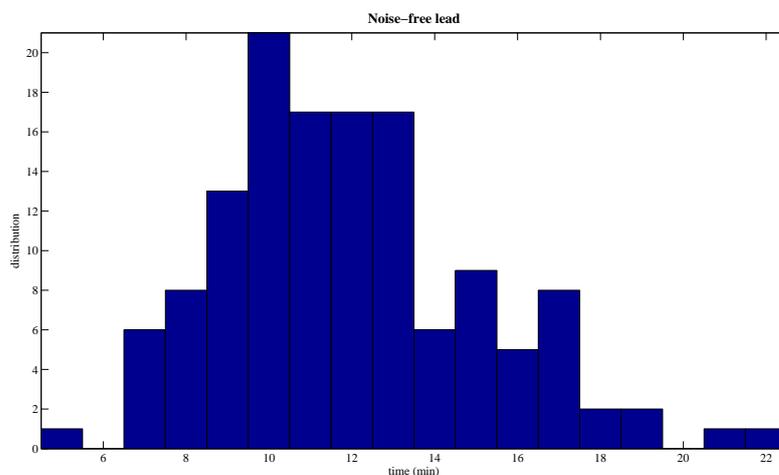


Figura 4.19: Distribuzione degli anticipi nell’attraversamento di soglia iperglicemica della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ rispetto a quella di rischio statico modificata r_s calcolata sui 10 profili CGM simulati.

Nel caso in esame, essi vengono valutati in media sui 10 profili CGM non rumorosi, quindi questi parametri indicano le proprietà effettive della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ rispetto a quella di rischio statico modificata r_s , dove l’unico parametro variabile è il valore μ scelto dal costruttore. È

	<i>Parametro μ</i>				
	1	...	2.2	...	5
<i>Sensibilità</i>	100%	...	100%	...	100%
<i>Specificità</i>	99.95%	...	99.58%	...	98.07%

Tabella 4.1: Tabella di valutazione di sensibilità e specificità ottenuta dal confronto della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ rispetto a quella di rischio statico modificata r_s al variare del parametro μ .

possibile osservare nella Tab. 4.1 che, come ci si aspettava dalle proprietà della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$, la sensibilità risulta essere indipendente dal valore di μ e sempre pari al 100% poiché è impossibile che si verifichino falsi negativi (nelle fasi di ritorno nella regione normoglicemica le due funzioni coincidono); mentre per quanto riguarda la specificità si osserva che all’aumentare del parametro μ essa tende a diminuire a causa dell’amplificazione dell’effetto della derivata nella funzione di rischio dinamico, provocando una eccessiva sensibilità a questa componente.

4.3.2 Discussione dei risultati da dati rumorosi

In questa sezione vengono sfruttati i 10 profili CGM simulati, con rumore di misura sovrapposto noto a priori ($\sigma^2 = 4$), per valutare le proprietà della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ applicata in un'ottica online con $passo = 1$, dove parte dell'efficacia dipende proprio dall'algoritmo di stima del segnale e dai suoi parametri opportunamente scelti ($A = 120$ min e B descritta dall'Eq. 4.2). Nella Fig. 4.20 è possibile osservare il medesimo

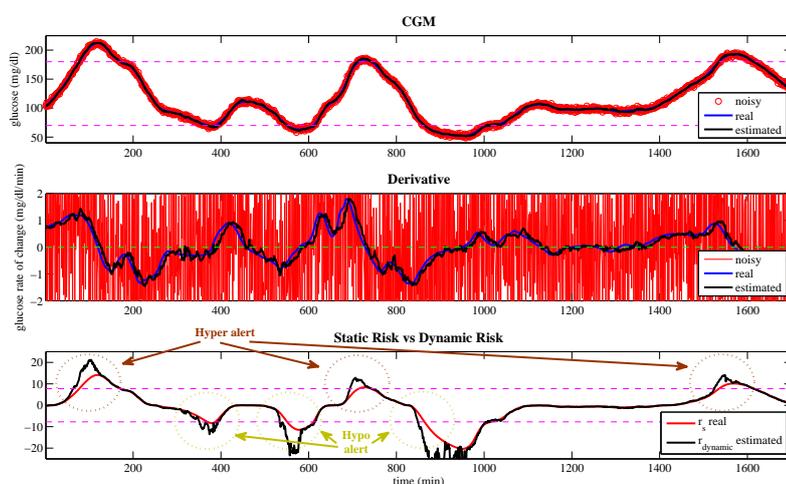


Figura 4.20: Simulazione del segnale glicemico (sopra: rumoroso in rosso, reale in blu e stimato in nero) e della sua derivata (centro: rumoroso in rosso, reale in blu e stimato in nero) e del confronto tra la funzione di rischio statico modificata r_s reale (sotto: rosso) e della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ stimata (sotto: nero).

segnale simulato del paragrafo precedente, a cui viene aggiunto del rumore di misura noto, che viene utilizzato per testare le proprietà degli algoritmi di stima del segnale e della funzione di rischio dinamico in un contesto realistico. Anche in questo caso, confrontando la funzione di rischio statico modificata r_s basata sui dati reali con quella di rischio dinamico $r_{dynamic}$ basata sui dati stimati, si nota che essa attraversa le soglie di ipo-iperglicemia con un discreto anticipo, comunque di poco minore rispetto al caso non rumoroso a causa del ritardo introdotto dalle tecniche di stima dei segnali.

Di seguito vengono illustrati i risultati ottenuti per quanto riguarda l'anticipo medio nel semplice attraversamento di soglia e il numero medio di falsi allarmi generati dall'attraversamento della normale soglia ipo-iperglicemica della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$, stimata a partire da dati rumorosi, e l'attraversamento di soglia del segnale glicemico (utilizzato per la costruzione della funzione di rischio statico modificata r_s) al variare del ran-

ge di soglia $(0, \pm 5, \pm 10, \pm 15)$, ossia si osserva se esso è compreso entro tale range variabile durante l'intervallo di tempo in cui viene osservato il falso allarme, ottenuto nel primo caso dal confronto con dati non rumorosi originali e nel secondo dai medesimi dati stimati, a partire da quelli rumorosi, per costruire la funzione di rischio dinamico.

Confronto con la funzione di rischio statico calcolata da dati non rumorosi

In questo paragrafo si valutano il valore medio dell'anticipo e i falsi allarmi generati dall'attraversamento di soglia della funzione di rischio dinamico estratta dai dati rumorosi e il corrispondente da parte della funzione di rischio statico modificata ottenuta dai dati non rumorosi originali. Come è possi-

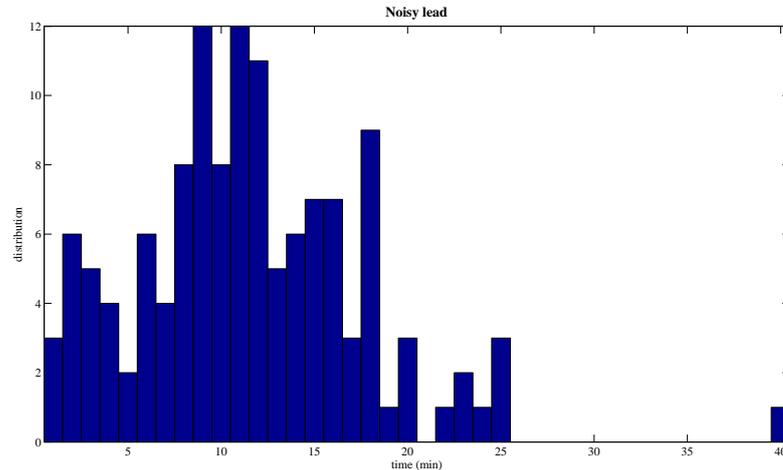


Figura 4.21: Distribuzione degli anticipi nell'attraversamento di soglia ipoglicemica della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata mediante tecniche di smoothing e deconvoluzione ($A = 120$ min, B modificata e $passo = 1$) da dati rumorosi con $\sigma^2 = 4$ rispetto a quella di rischio statico modificata r_s calcolata sui 10 profili CGM simulati privi di rumore.

bile notare in Fig. 4.21 la funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ permette di ottenere un anticipo medio di 11 minuti (mediana = 11 min), simile a quello ottenuto dal confronto con dati non rumorosi originali. A differenza dell'anticipo generato nel caso di profili privi di rumore in Fig. 4.19, la distribuzione risulta essere meno concentrata attorno al valor medio a causa del rumore di misura e delle tecniche di stima del segnale. Per quanto riguarda invece il valor medio di falsi allarmi generati, vengono ad essere valutati gli attraversamenti della normale soglia ipo-iperglicemica della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ stimata a partire da dati rumorosi e l'attraversamento di

soglia del segnale glicemico (utilizzato per la costruzione della funzione di rischio statico modificata r_s) al variare del range di soglia ($0, \pm 5, \pm 10, \pm 15$) proveniente dai dati non rumorosi originali. Come era ovvio aspettarsi, si

	Variabilità soglia			
	0	± 5	± 10	± 15
FP	12.3	3.4	1.1	0.2
FN	0.2	0	0	0

Tabella 4.2: Tabella di valutazione del numero medio di FP e FN generati dall'attraversamento della normale soglia ipo-iperglicemica dalla funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ stimata da dati rumorosi e il corrispettivo attraversamento di soglia del segnale glicemico (corrispondente alla funzione di rischio statico modificata r_s) al variare del range di soglia ($0, \pm 5, \pm 10, \pm 15$) proveniente da dati non rumorosi originali.

osserva un aumento del numero di falsi allarmi, rispetto al caso precedente, nel semplice attraversamento di soglia (in evidenza nella Tab. 4.2) della funzione di rischio dinamico e del segnale glicemico (e quindi della funzione di rischio statico modificata) che vengono imputati alle proprietà dell'algoritmo di stima del segnale glicemico e soprattutto della sua derivata poiché, essendo all'esponenziale, un valore rumoroso di questa influenza notevolmente il comportamento della funzione di rischio dinamico provocando delle oscillazioni più o meno marcate. All'aumentare del range di variabilità in cui viene valutato il segnale glicemico si evidenzia una notevole diminuzione del numero di falsi allarmi, indice dell'efficacia della funzione di rischio dinamico nell'anticipare notevolmente l'attraversamento di soglia rispetto alla funzione statica. Infine è possibile estrarre i parametri, mediati sui 10 profili CGM, di sensibilità e specificità ottenuti dalla valutazione della durata temporale dei falsi allarmi (FP e FN) generati dal confronto del semplice attraversamento di soglia della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata dai dati rumorosi e della funzione di rischio statico modificata r_s estratta dai dati originali privi di rumore:

$$sensibilità = 99.22\%$$

$$specificità = 97.76\%$$

A differenza di quanto ottenuto nei dati simulati privi di rumore (Tab. 4.1), si osserva che entrambi i parametri risultano essere inferiori, a causa del rumore sovrapposto e quindi dall'utilizzo delle tecniche di smoothing e deconvoluzione per la stima dei segnali utilizzati nella generazione della funzione di rischio dinamico.

Confronto con la funzione di rischio statico calcolata da dati rumorosi

In questo paragrafo si valutano il valore medio dell'anticipo e i falsi allarmi generati dall'attraversamento di soglia della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ e della funzione di rischio statico modificata r_s sfruttando gli stessi dati stimati a partire dai dati rumorosi. Viene effettuato anche questo tipo di valutazione poiché nel contesto di simulazione su dati reali non sarà possibile andare a confrontare le proprietà della funzione di rischio dinamico con il segnale "originale", ma al massimo con una approssimazione meno rumorosa di esso mediante opportuni filtri. Questi risultati, messi a confronto con quelli precedenti, offrono una valutazione complessiva delle proprietà di estrapolazione del segnale glicemico e della sua derivata poiché ciò permette di valutare quanto queste influenzino i risultati in termini di anticipo del segnale e falsi allarmi. Come è possibile notare in Fig. 4.22 la funzione

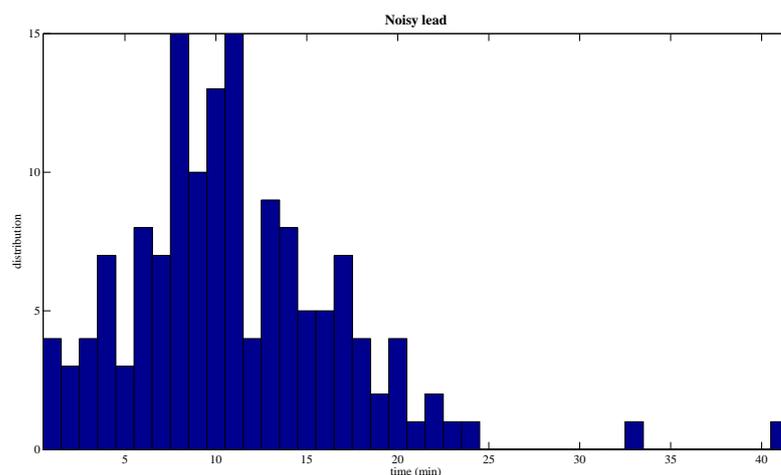


Figura 4.22: Distribuzione degli anticipi nell'attraversamento di soglia iperglicemica della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ rispetto a quella di rischio statico modificata r_s valutate entrambe mediante gli stessi dati stimati da tecniche di smoothing e deconvoluzione ($A = 120$ min, B modificata e $passo = 1$) sui 10 profili CGM rumorosi.

di rischio dinamico $r_{dynamic}$ permette di ottenere un anticipo medio di 11 minuti (mediana = 10 min), simile a quello ottenuto dal confronto con dati non rumorosi originali. A differenza dell'anticipo nel caso di profili senza rumore in Fig. 4.19, la distribuzione risulta essere meno concentrata attorno al valor medio a causa del rumore di misura e delle tecniche di estrazione del segnale; invece per quanto riguarda il confronto con l'anticipo generato nel caso di profili rumorosi valutati rispetto al segnale non rumoroso originale in Fig. 4.22, si ottiene una mediana inferiore a causa del fatto che il confronto

viene effettuato con i segnali estratti dalle tecniche di stima, che inevitabilmente risultano essere più rumorosi causando dei possibili attraversamenti in prossimità della soglia dovuti al rumore sovrapposto. Per quanto riguar-

	Variabilità soglia			
	0	± 5	± 10	± 15
FP	10.1	3	0.9	0
FN	0	0	0	0

Tabella 4.3: Tabella di valutazione del numero medio di FP e FN generati dall'attraversamento della normale soglia ipo-iperglicemica dalla funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ e il corrispettivo attraversamento di soglia del segnale glicemico (corrispondente alla funzione di rischio statico modificata r_s) al variare del range di soglia ($0, \pm 5, \pm 10, \pm 15$) sfruttando i medesimi dati stimati a partire da quelli rumorosi.

da invece il valor medio di falsi allarmi generati, vengono ad essere valutati gli attraversamenti della normale soglia ipo-iperglicemica della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ e l'attraversamento di soglia del segnale glicemico (utilizzato per la costruzione della funzione di rischio statico modificata r_s) al variare del range di soglia ($0, \pm 5, \pm 10, \pm 15$) a partire dai medesimi dati estratti mediante le tecniche di stima. Come era ovvio aspettarsi, si osserva una diminuzione del numero di falsi allarmi, rispetto a quelli confrontati con i dati non rumorosi originali (Tab. 4.2), nel semplice attraversamento di soglia della funzione di rischio dinamico e del segnale glicemico (e quindi della funzione di rischio statico) poiché vengono messi a confronto segnali entrambi rumorosi. Infine è possibile estrarre i parametri, mediati sui 10 profili CGM, di sensibilità e specificità ottenuti dalla valutazione della durata temporale dei falsi allarmi (FP e FN) generati dal confronto del semplice attraversamento di soglia della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ e della funzione di rischio statico r_s estratte dai medesimi dati stimati:

$$sensibilità = 100\%$$

$$specificità = 98.68\%$$

A differenza di quanto ottenuto nel paragrafo precedente, si osserva che il valore di sensibilità, per le proprietà intrinseche della funzione dinamica $r_{dynamic}$ è pari al 100%, come nel caso dei dati non rumorosi originali, ed anche la specificità risulta essere superiore proprio perché il confronto viene effettuato con gli stessi segnali glicemici estratti.

4.4 Conclusioni

Nella prima parte di questo capitolo sono state discusse le problematiche relative alla scelta dei parametri della funzione di rischio dinamico, al fine

di ottimizzare le prestazioni della funzione di rischio dinamico in ambiente simulato privo di rumore. Una volta sviluppata la versione definitiva della funzione di rischio dinamico, è stato approcciato il problema di stima online del segnale glicemico e della sua derivata a partire da dati simulati con rumore realistico noto aggiunto, al fine di ottimizzare i parametri implementativi dell'approccio bayesiano online, simulando inoltre, tutte le problematiche legate ai sensori CGM disponibili sul mercato.

Nel capitolo seguente viene applicata questa funzione di rischio dinamico, sfruttando tutti i parametri precedentemente tarati, in un contesto di dati reali provenienti da diversi sensori per il monitoraggio continuo del glucosio, al fine di valutare l'applicabilità e i risultati ottenuti dal confronto della funzione di rischio dinamico con quella di rischio statico.

Capitolo 5

Applicazione della funzione di rischio statico e dinamico su dati reali

In questo capitolo viene valutato il comportamento della funzione di rischio dinamico, messa a punto nella Sez. 4.1:

$$r_{dynamic}(CGM) = \begin{cases} r_s(CGM) \cdot \exp\left[+\mu \cdot \left(\frac{\partial r(CGM)}{\partial CGM} \frac{\partial CGM}{\partial t}\right)\right] & \text{se } r_s(CGM) \cdot \frac{\partial CGM}{\partial t} > 0 \\ r_s(CGM) & \text{se } r_s(CGM) \cdot \frac{\partial CGM}{\partial t} < 0 \end{cases}$$

e delle tecniche implementative di smoothing e deconvoluzione bayesiana, sviluppate nella Sez. 4.1, per l'estrazione del segnale glicemico e della sua derivata online a partire da dati rumorosi, applicate a 40 serie temporali di dati reali provenienti da diversi sensori per il monitoraggio continuo del glucosio.

Nella prima parte si procederà con la presentazione del dataset, la descrizione delle operazioni eseguite sulle serie temporali reali e l'estrazione, per ogni serie, di un segnale non rumoroso ottenuto mediante un filtraggio digitale offline anticausale con distorsione di fase nulla. Nella seconda parte si analizzeranno i risultati ottenuti sia su dati reali che su quelli filtrati per riuscire a valutare, come nel caso delle serie simulate pulite, l'efficacia della funzione e degli algoritmi adottati.

5.1 Dataset

Il dataset complessivo è formato da 40 profili CGM reali di dimensione variabile, ottenuto da 3 tipi di sensore diversi per il monitoraggio continuo

del glucosio minimamente invasivo: *Abbott FreeStyle Navigator* (20 tracce), *Dexcom Seven* (10 tracce) e *Menarini Glucoday* (10 tracce). Le proprietà delle serie temporali sono dipendenti dalle caratteristiche tecniche del sensore di provenienza:

Abbott FreeStyle Navigator : 20 profili separabili in 2 gruppi:

1° GRUPPO - ***Abbott FreeStyle Navigator***¹ : 10 profili della durata media di 3 giorni ciascuno con una frequenza di campionamento $T_s = 10$ min. Dai profili grezzi si evidenziano delle brevi sequenze iniziali e finali in cui vi sono dei salti glicemici evidentemente non fisiologici che vengono semplicemente eliminati dalle sequenze.

2° GRUPPO - ***Abbott FreeStyle Navigator***² : 10 profili della durata media poco superiore ad 1 giorno ciascuno con una frequenza di campionamento $T_s = 1$ min. Operazioni di interpolazione lineare vengono eseguite per l'assenza, in brevi porzioni, di campioni, ottenuti per l'appunto da interpolazione lineare mediante i dati adiacenti.

Dexcom Seven : 10 profili della durata media di 7 giorni ciascuno con una frequenza di campionamento $T_s = 5$ min. Dai profili grezzi si evidenziano delle brevi sequenze iniziali e finali in cui vi sono dei salti glicemici evidentemente non fisiologici che vengono semplicemente eliminati dalle sequenze.

Menarini Glucoday : 10 profili della durata media di poco più di 5 giorni ciascuno con una frequenza di campionamento $T_s = 3$ min. Dai profili grezzi si nota un periodo iniziale di burn-in del sensore in cui l'andamento delle serie temporali risulta essere fortemente irregolare e per questo motivo queste componenti vengono rimosse dal dataset.

5.1.1 Pre-trattamento dei dati

Tutte le serie temporali vengono opportunamente uniformate mediante interpolazione lineare ad 1 minuto in maniera da ottenere profili glicemici standardizzati ad 1 minuto. In questo modo è possibile confrontare questi segnali interpolati con il segnale glicemico e della sua derivata ottenuti dagli algoritmi di stima, i quali forniscono in uscita i segnali su una griglia di campionamento virtuale Ω_v ad 1 minuto partendo comunque dai segnali con campionamento originario Ω_s . Da questo dataset standardizzato ad 1 minuto e opportunamente corretto, viene applicato un filtraggio offline anticausale con distorsione di fase nulla per l'estrazione di un segnale non rumoroso a partire dai dati reali. Questa operazione si ottiene mediante un

filtro passa-basso di Butterworth con ordine e frequenza di taglio scelte ad hoc per tutto il dataset per eliminare la componente rumorosa ad alta frequenza e lasciar passare le più basse frequenze dei segnali fisiologici. Questo segnale così estratto viene utilizzato come confronto per il riconoscimento degli eventi di ipo-iper-glicemia senza condizionare il risultato dalle proprietà di rumore delle serie temporali estratte dai diversi sensori, per questo motivo viene sviluppata una semplice analisi ad hoc per la determinazione della frequenza di taglio.

Mediante un'analisi delle densità spettrali di potenza dei segnali glicemici risulta difficile valutare le specifiche del filtro poiché l'intensità delle basse frequenze principali oscura le componenti immediatamente successive in cui possono essere presenti, oltre al rumore ad alta frequenza, anche le oscillazioni più rapide presenti all'interno del segnale glicemico. Nella Fig.

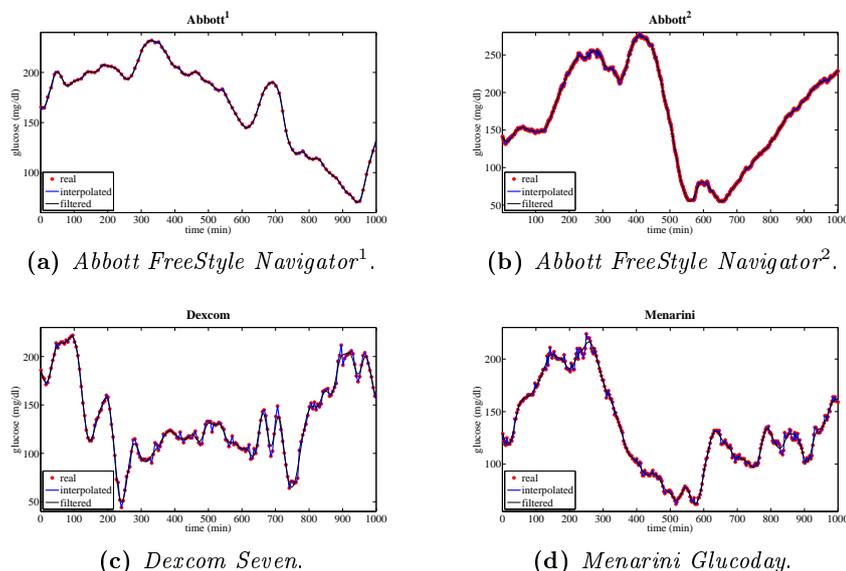


Figura 5.1: Esempio di segnale glicemico originale (rosso), interpolazione lineare ad 1 minuto (blu) e filtraggio offline (nero, Butterworth con $N = 5$ e $Wn = 5 \cdot 10^{-2}$) di serie temporali provenienti da diversi sensori.

5.1 è possibile notare degli esempi, che verranno ripresi in seguito e analizzati più chiaramente, di segnali prelevati da diversi sensori (rosso) alle rispettive frequenze di campionamento, il segnale interpolato linearmente ad 1 minuto per la normalizzazione delle sequenze (blu) e il segnale non rumoroso ottenuto mediante filtraggio offline (nero, Butterworth con $N = 5$ e $Wn = 5 \cdot 10^{-2}$). Nella Fig. 5.2 invece viene presentato uno studio di simulazione per la valutazione delle proprietà del filtraggio al variare del rapporto tra la frequenza di taglio e la frequenza di campionamento del segnale (Wn): un valore troppo alto (sopra) non permette di cogliere la dinamica fisiologica del segnale, un valore di Wn d'altro canto troppo basso (sotto), oltre

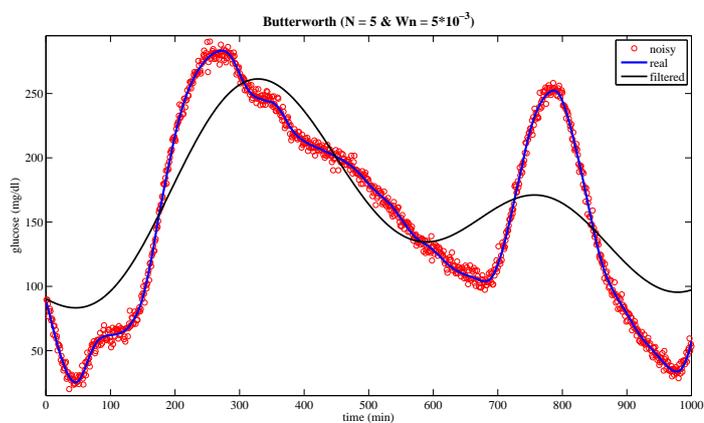
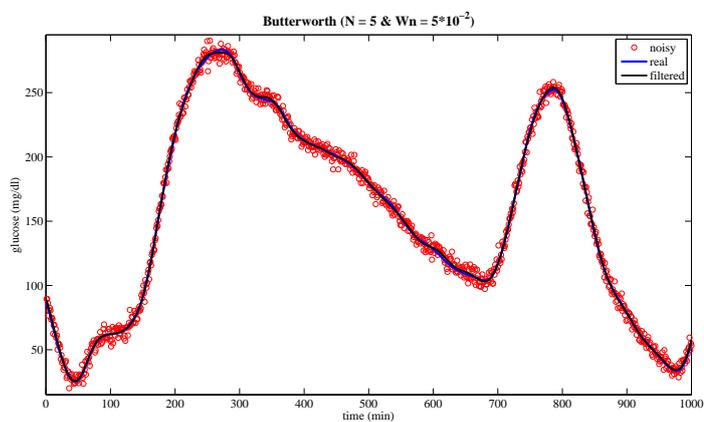
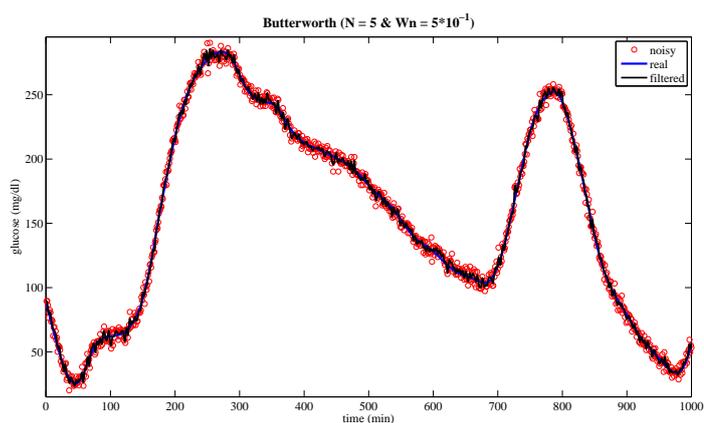
(a) $N = 5$ & $Wn = 5 \cdot 10^{-3}$.(b) $N = 5$ & $Wn = 5 \cdot 10^{-2}$.(c) $N = 5$ & $Wn = 5 \cdot 10^{-1}$.

Figura 5.2: Studio per la valutazione della frequenza di taglio ottima Wn del filtro di Butterworth (nero) su segnale glicemico simulato privo di rumore di misura (blu) e con rumore di misura (rosso) noto ($\sigma^2 = 16$).

a cogliere la dinamica del segnale glicemico, coglie anche parte del rumore sovrapposto al segnale utile. Per questo motivo vengono ad essere scelti, come parametri del filtro di Butterworth, l'ordine $N = 5$ e la frequenza di taglio normalizzata $Wn = 5 \cdot 10^{-2}$. Il segnale glicemico viene così filtrato mediante un'operazione di filtraggio offline anticausale a distorsione di fase nulla in maniera tale da estrarre un segnale di riferimento non rumoroso, indipendente dalle proprietà del sensore, per la valutazione dell'algoritmo di stima e della funzione di rischio dinamico.

5.2 Applicazione a dati reali

In questa sezione vengono valutati i risultati ottenuti dall'applicazione della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$, sfruttando le tecniche di stima del segnale glicemico e della sua derivata sviluppate nel Cap. 4, sui dati originali provenienti dai diversi sensori. Come parametri standard in tutte le serie temporali, in maniera tale da non condizionare i risultati dalle diverse proprietà dei sensori, vengono utilizzati i valori di $A = 120 \cdot passo$, mantenendo fisso il numero dei campioni indipendentemente dal passo di campionamento, e B secondo l'Eq. 4.2, mantenendo fisso il peso associato ai campioni temporali indipendentemente dal passo di campionamento (Sez. 4.2.3). Dunque in ingresso agli algoritmi di stima vengono forniti i dati originali su griglia di campionamento Ω_s , specifica per ogni sensore, e, a loro volta, forniscono in uscita la stima del segnale glicemico e della sua derivata sulla griglia di campionamento virtuale Ω_v , con frequenza di campionamento di 1 minuto, la quale contiene la griglia di campionamento meno fitta Ω_s originaria. I segnali così ottenuti e la relativa funzione di rischio dinamico estratta vengono confrontati rispettivamente con:

- DATI ORIGINALI INTERPOLATI.
- DATI ORIGINALI INTERPOLATI FILTRATI.

5.2.1 Dati originali interpolati

In questa sezione vengono confrontati i segnali glicemici e le derivate ottenute mediante le tecniche di stima partendo dai dati originali, nota la frequenza di campionamento del segnale in uscita dal sensore, con i dati originali interpolati linearmente ad 1 minuto e le rispettive funzioni di rischio dinamico estratte con le funzioni di rischio statico modificate calcolate a partire da tali dati originali interpolati. Nelle Fig. 5.3, 5.4, 5.5 e 5.6 vengono presentate le stime del segnale glicemico (sopra) e della sua derivata (centro) ottenute mediante le tecniche di stima online sul segnale originale e la relativa funzione di rischio dinamico ottenuta (sotto) a confronto con i

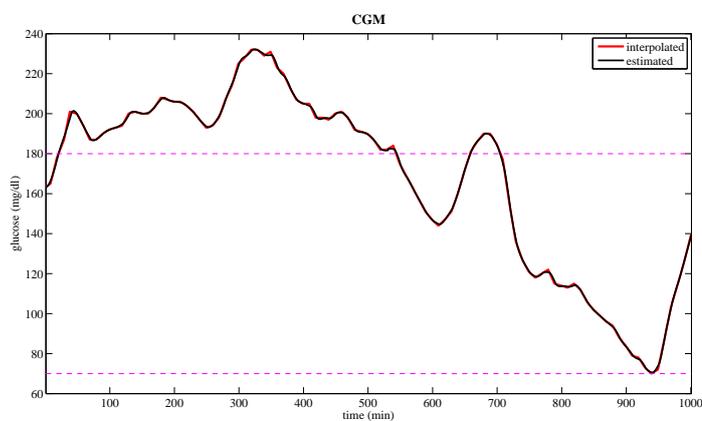
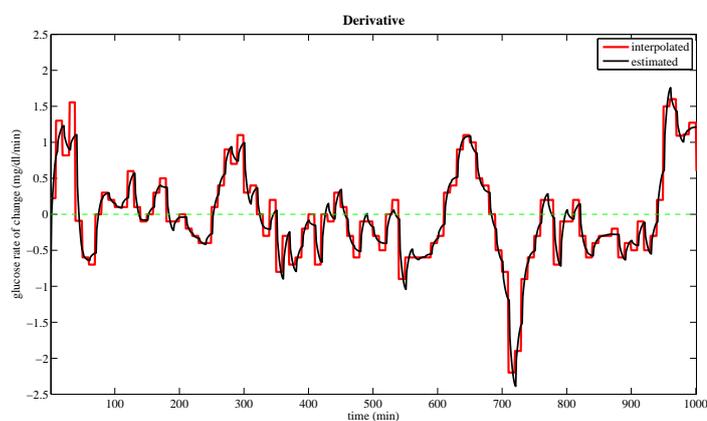
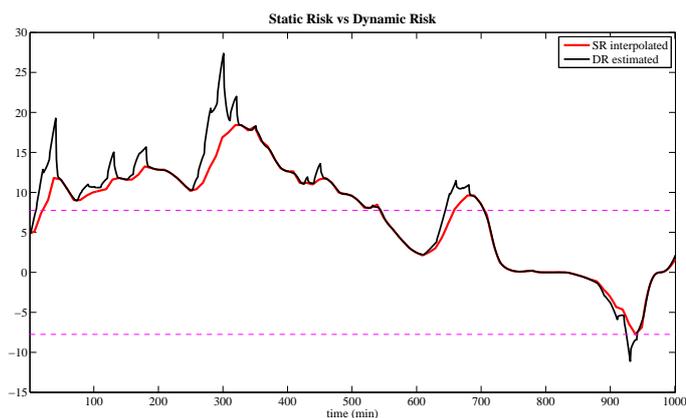
(a) *CGM*: interpolato (rosso) e stimato (nero).(b) *Derivata del CGM*: interpolato (rosso) e stimato (nero).(c) *Rischio*: statico modificato interpolato (rosso) e dinamico stimato (nero).

Figura 5.3: Confronto del segnale glicemico (sopra) e della derivata (centro) stimati dal segnale originale (nero) con il segnale originale interpolato (rosso) e della rispettiva funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata (sotto, nero) con la funzione di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato (sotto, rosso) [Abbott FreeStyle Navigator¹].

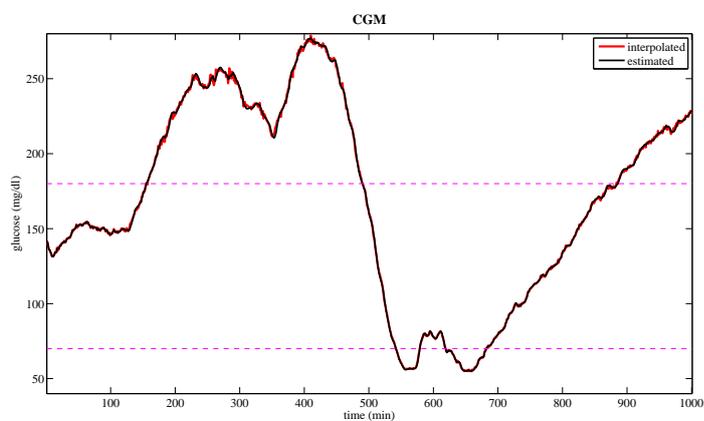
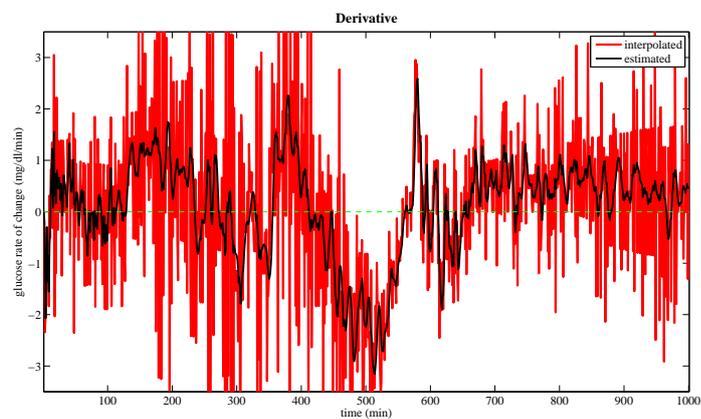
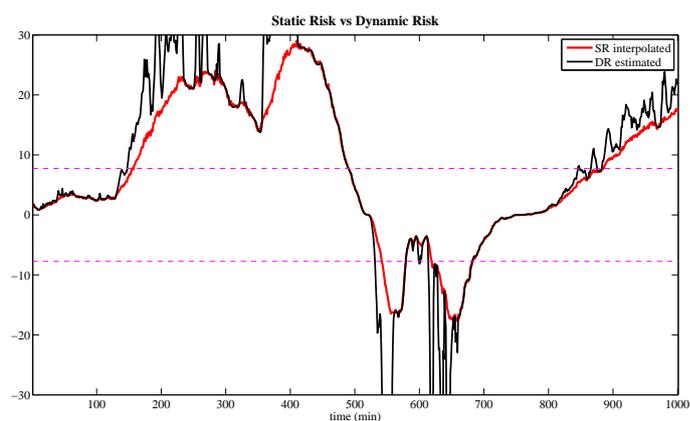
(a) *CGM*: interpolato (rosso) e stimato (nero).(b) *Derivata del CGM*: interpolato (rosso) e stimato (nero).(c) *Rischio*: statico modificato interpolato (rosso) e dinamico stimato (nero).

Figura 5.4: Confronto del segnale glicemico (sopra) e della derivata (centro) stimati dal segnale originale (nero) con il segnale originale interpolato (rosso) e della rispettiva funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata (sotto, nero) con la funzione di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato (sotto, rosso) [Abbott FreeStyle Navigator²].

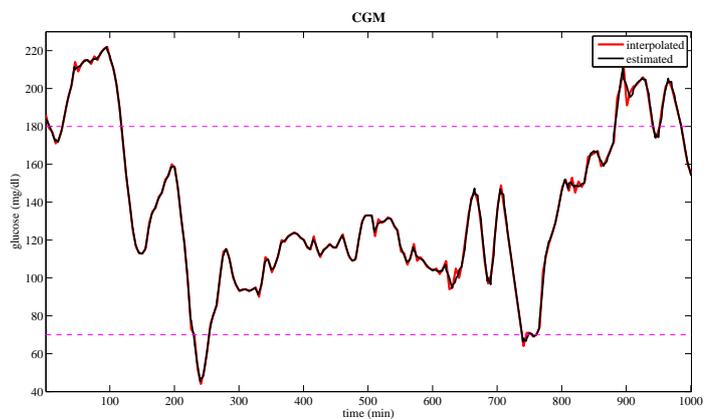
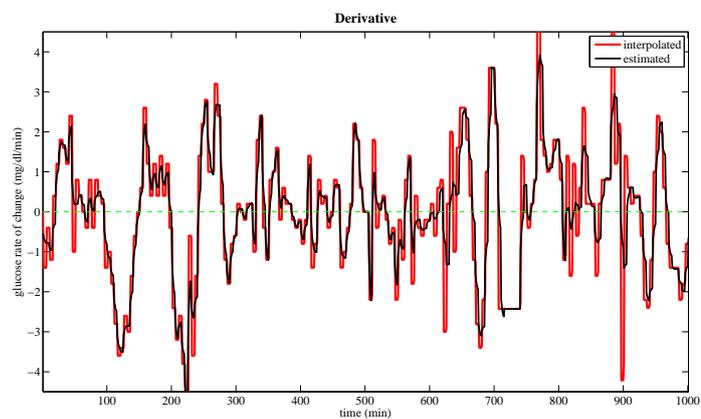
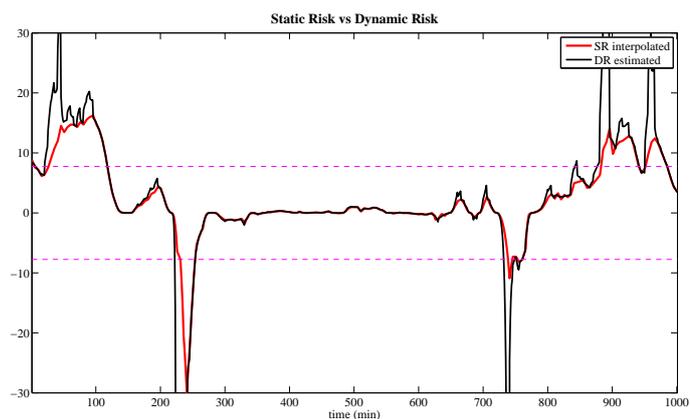
(a) *CGM*: interpolato (rosso) e stimato (nero).(b) *Derivata del CGM*: interpolato (rosso) e stimato (nero).(c) *Rischio*: statico modificato interpolato (rosso) e dinamico stimato (nero).

Figura 5.5: Confronto del segnale glicemico (sopra) e della derivata (centro) stimati dal segnale originale (nero) con il segnale originale interpolato (rosso) e della rispettiva funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata (sotto, nero) con la funzione di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato (sotto, rosso) [Dexcom Seven].

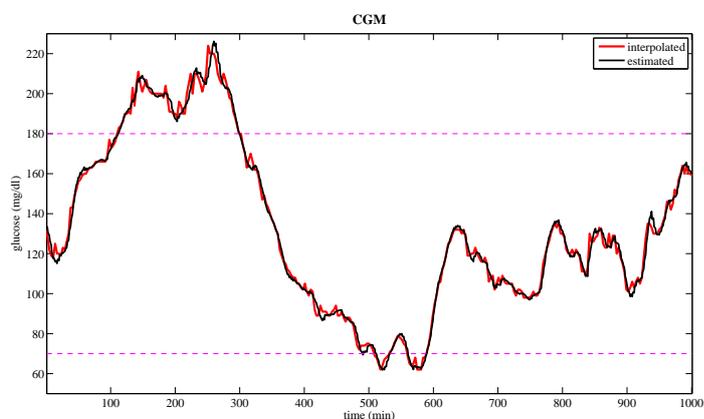
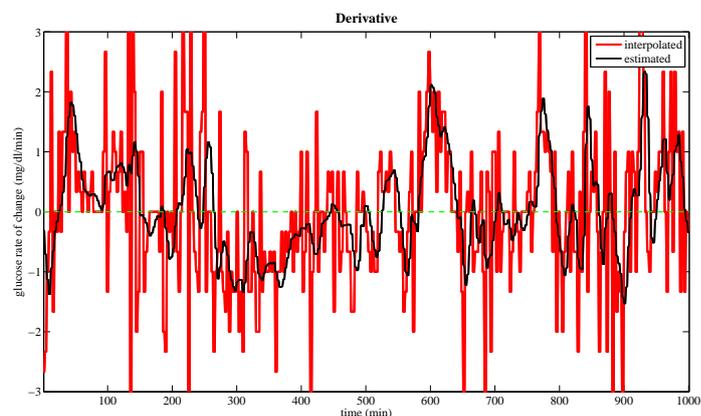
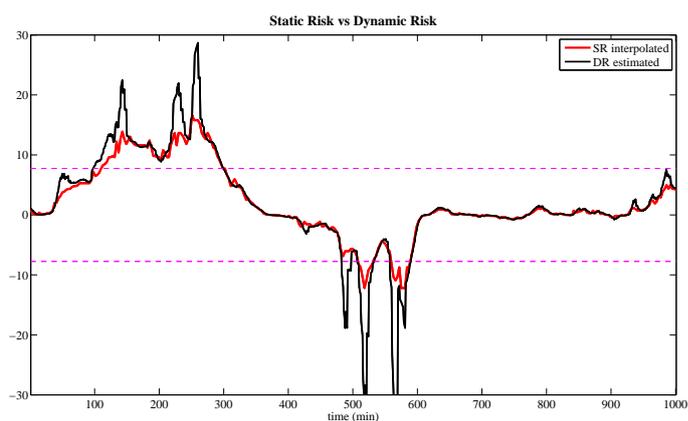
(a) *CGM*: interpolato (rosso) e stimato (nero).(b) *Derivata del CGM*: interpolato (rosso) e stimato (nero).(c) *Rischio*: statico modificato interpolato (rosso) e dinamico stimato (nero).

Figura 5.6: Confronto del segnale glicemico (sopra) e della derivata (centro) stimati dal segnale originale (nero) con il segnale originale interpolato (rosso) e della rispettiva funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata (sotto, nero) con la funzione di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato (sotto, rosso) [Menarini Glucoday].

dati originali interpolati linearmente ad 1 minuto rispettivamente dei sensori *Abbott FreeStyle Navigator*¹, *Abbott FreeStyle Navigator*², *Dexcom Seven* e *Menarini Glucoday*. Risulta evidente dai risultati che minore è la frequenza con cui viene estratto il segnale glicemico e peggiore è la stima del segnale a causa dei salti di discontinuità della stima dei segnali mediante finestre temporali indipendenti. Tale situazione peggiora ulteriormente all'aumentare del rumore sovrapposto poiché possono essere stimati valori dei segnali molto diversi da quelli reali che vengono amplificati a causa della bassa frequenza di campionamento.

A questo punto risulta interessante andare a valutare la misura dell'anticipo medio, calcolato per ogni sensore sui 10 profili CGM, della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata dai dati reali e della funzione di rischio statico modificata r_s proveniente dai dati originali interpolati. Come è possibile notare in Fig. 5.7 la distribuzione degli anticipi risulta

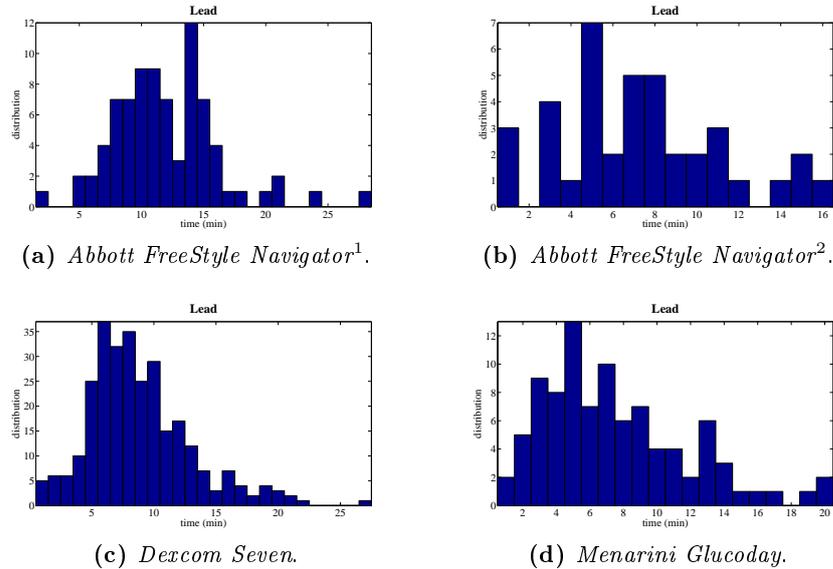


Figura 5.7: Distribuzione media, calcolata sui 10 profili CGM per ogni sensore, degli anticipi nell'attraversamento di soglia ipo-iperglicemica della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata dai dati originali rispetto a quella di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato.

essere molto variabile e, come affermato precedentemente, essa è sensibile al rumore sovrapposto ai dati e al passo di campionamento che possono andare ad inficiare i segnali estratti dagli algoritmi di stima. Comunque, in media, l'applicazione della funzione di rischio dinamico stimata dai dati originali permette di anticipare di $8 \div 9$ minuti l'attraversamento di soglia della funzione di rischio statico che verrebbe sviluppata a partire da dati originali interpolati linearmente. Ovviamente, a seconda della prerogativa del costruttore, al variare del parametro μ , in questo caso scelto pari a $\mu = 2.2$,

sarebbe possibile aumentare o diminuire questo valore con una rispettiva variazione sul numero di falsi allarmi generati.

Il numero di falsi allarmi risulta essere un parametro legato alla variabilità del rumore sovrapposto ai dati, alla frequenza di campionamento del segnale e alla distribuzione delle derivate, ossia la qualità del controllo del soggetto. A questo proposito è possibile estrarre i parametri per ogni sensore, mediati sui 10 profili CGM, di sensibilità e specificità ottenuti dalla valutazione della durata temporale dei falsi allarmi (FP e FN) generati dal semplice attraversamento di soglia della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata dai dati originali e della funzione di rischio statico modificata r_s estratta dai dati originali interpolati. Nella Tab. 5.1 è possibile

	<i>Sensibilità</i>	<i>Specificità</i>
<i>Abbott FreeStyle Navigator</i> ¹	100%	99.06%
<i>Abbott FreeStyle Navigator</i> ²	100%	98.82%
<i>Dexcom Seven</i>	100%	98.09%
<i>Menarini Glucoday</i>	100%	97.04%

Tabella 5.1: Tabella di valutazione dei parametri di sensibilità e specificità del numero medio di FP e FN generati dall'attraversamento della normale soglia ipoglicemica dalla funzione di rischio dinamico stimata $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ da dati reali e il corrispettivo attraversamento di soglia del segnale glicemico (corrispondente alla funzione di rischio statico modificata r_s) estratta da dati originali interpolati.

osservare che comunque le proprietà dell'algoritmo di stima dei dati, indipendentemente dalle proprietà del sensore, e della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata a partire dai dati reali a confronto con quelli originali interpolati, permette di ottenere dei buoni valori di specificità, poco maggiore del 98%, e ovviamente una sensibilità pari al 100%, poiché i dati vengono confrontati con i segnali glicemici originali interpolati.

5.2.2 Dati originali interpolati filtrati

In questa sezione vengono presentati gli stessi risultati ottenuti nel caso precedente, solo che il confronto viene effettuato con un segnale di riferimento non rumoroso, indipendente quindi dalle proprietà del sensore, ottenuto da un opportuno filtraggio offline del segnale interpolato al fine di valutare le proprietà dell'algoritmo di stima e della funzione di rischio dinamico. Da una semplice ispezione visiva delle Fig. 5.8, 5.9, 5.10 e 5.11 il segnale filtrato riesce a cogliere tutte le dinamiche fisiologiche tipiche del segnale glicemico, eliminando gran parte della componente rumorosa e quindi permettendo una stima regolare della derivata e una buona stima della funzione di rischio statico modificata r_s . Il confronto con i dati interpolati filtrati risulta molto

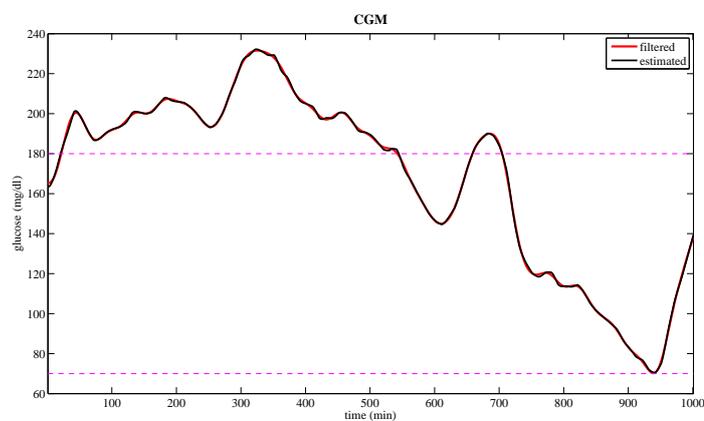
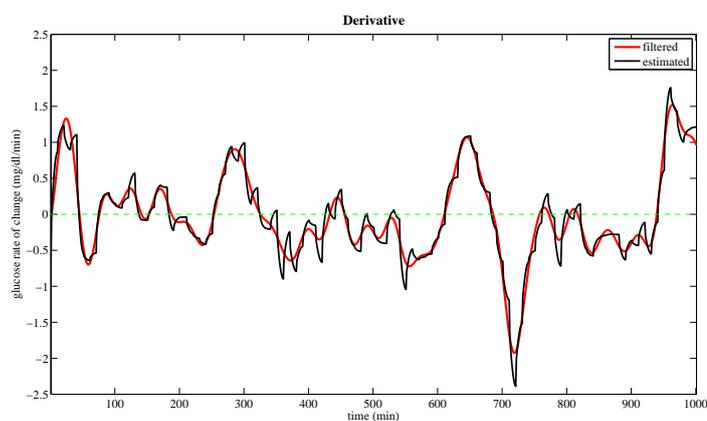
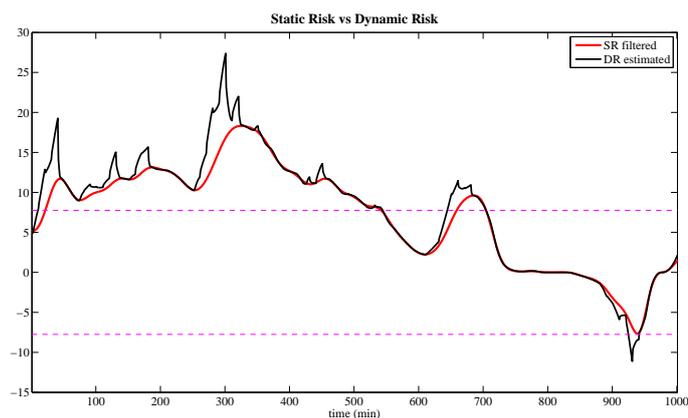
(a) *CGM*: filtrato (rosso) e stimato (nero).(b) *Derivata del CGM*: filtrato (rosso) e stimato (nero).(c) *Rischio*: statico modificato filtrato (rosso) e dinamico stimato (nero).

Figura 5.8: Confronto del segnale glicemico (sopra) e della derivata (centro) stimati dal segnale originale (nero) con il segnale originale interpolato filtrato (rosso) e della rispettiva funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata (sotto, nero) con la funzione di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato filtrato (sotto, rosso) [Abbott FreeStyle Navigator¹].

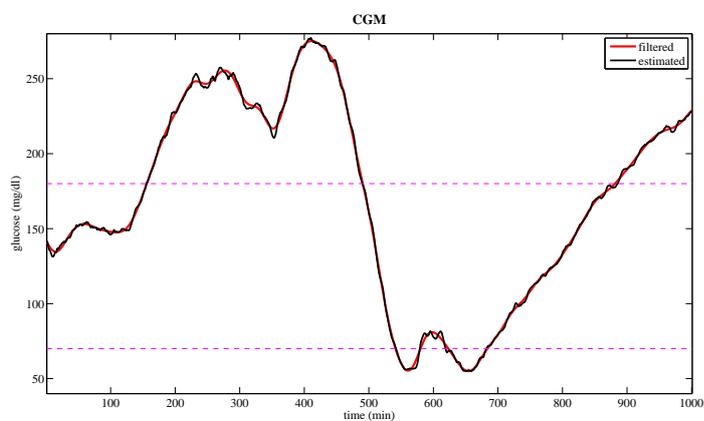
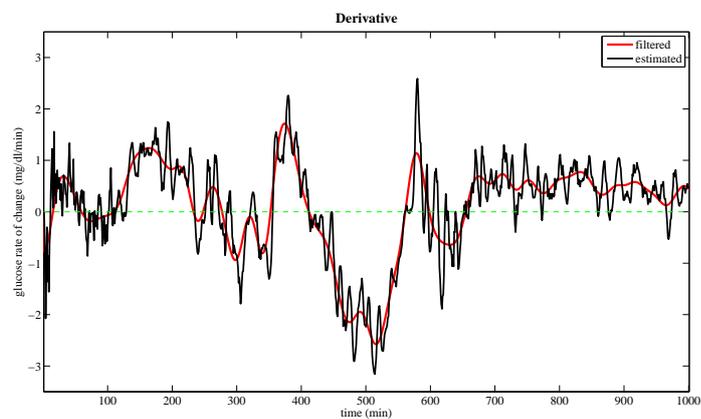
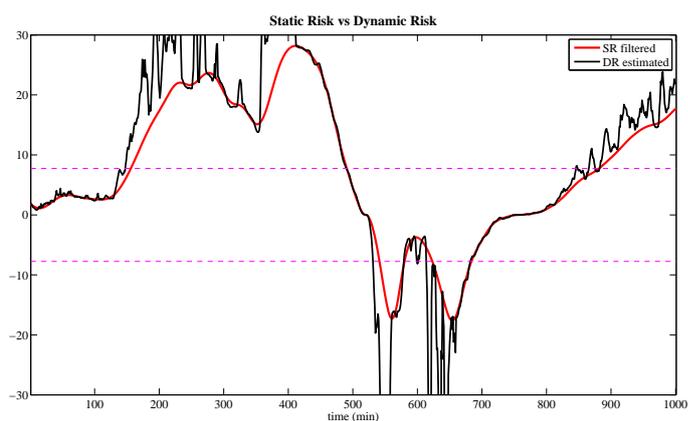
(a) *CGM*: filtrato (rosso) e stimato (nero).(b) *Derivata del CGM*: filtrato (rosso) e stimato (nero).(c) *Rischio*: statico modificato filtrato (rosso) e dinamico stimato (nero).

Figura 5.9: Confronto del segnale glicemico (sopra) e della derivata (centro) stimati dal segnale originale (nero) con il segnale originale interpolato filtrato (rosso) e della rispettiva funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata (sotto, nero) con la funzione di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato filtrato (sotto, rosso) [Abbott FreeStyle Navigator²].

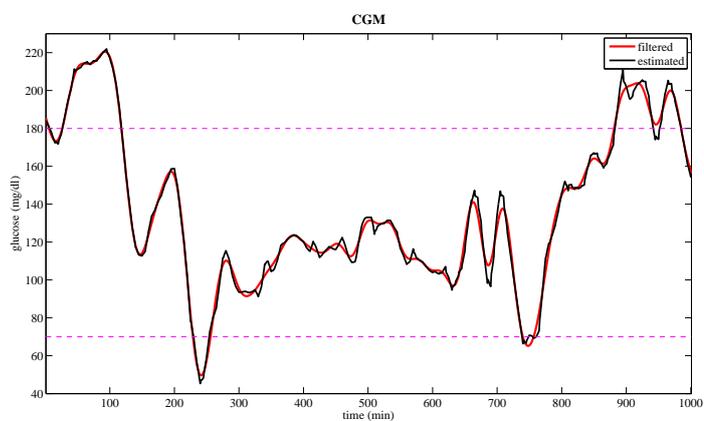
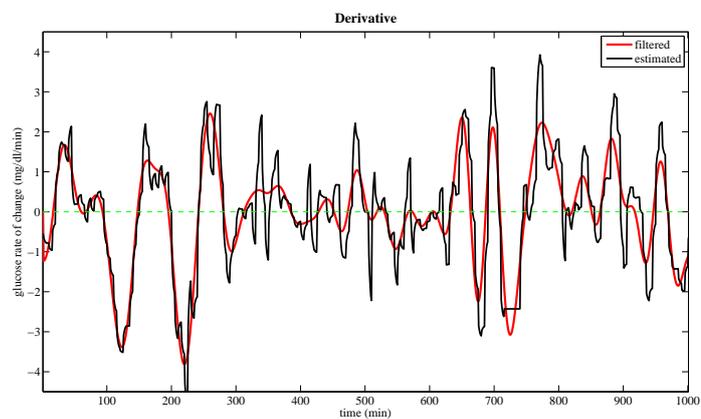
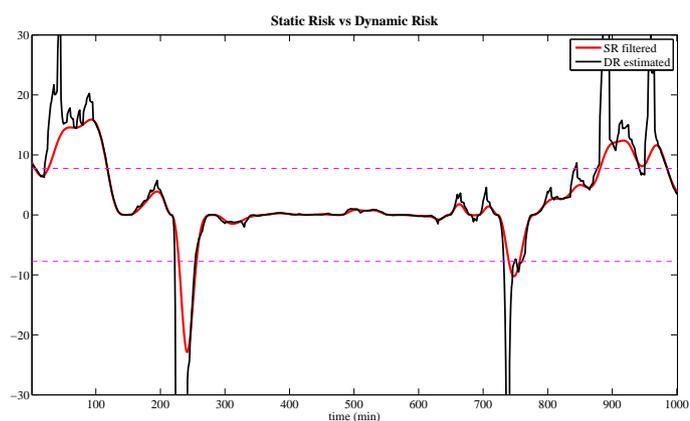
(a) *CGM*: filtrato (rosso) e stimato (nero).(b) *Derivata del CGM*: filtrato (rosso) e stimato (nero).(c) *Rischio*: statico modificato filtrato (rosso) e dinamico stimato (nero).

Figura 5.10: Confronto del segnale glicemico (sopra) e della derivata (centro) stimati dal segnale originale (nero) con il segnale originale interpolato filtrato (rosso) e della rispettiva funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata (sotto, nero) con la funzione di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato filtrato (sotto, rosso) [Dexcom Seven].

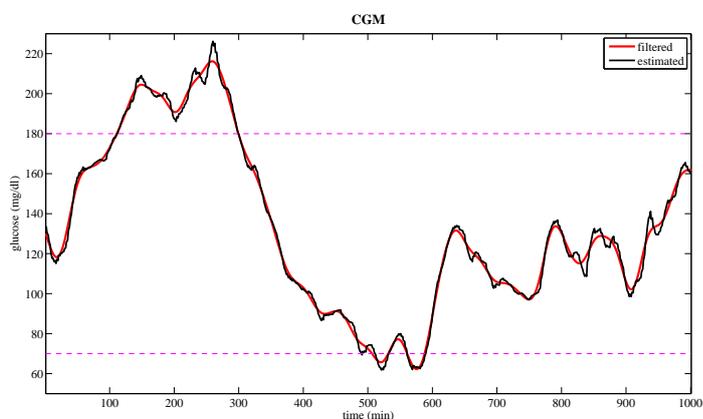
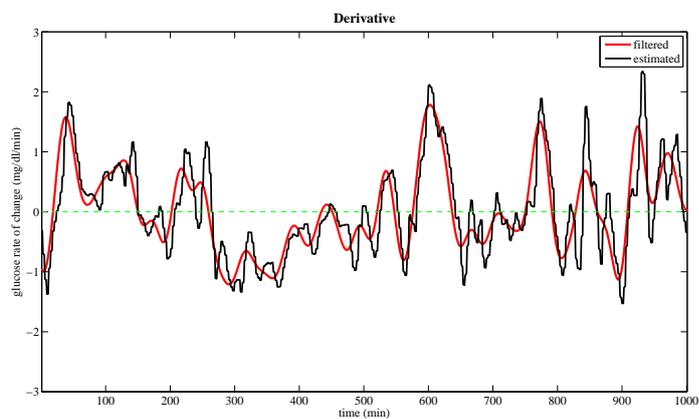
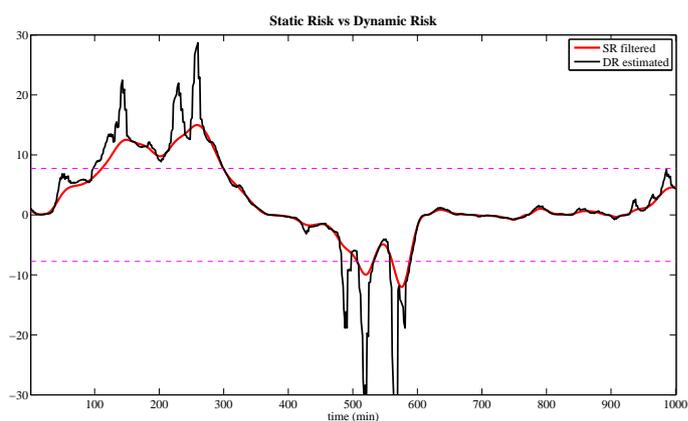
(a) *CGM*: filtrato (rosso) e stimato (nero).(b) *Derivata del CGM*: filtrato (rosso) e stimato (nero).(c) *Rischio*: statico modificato filtrato (rosso) e dinamico stimato (nero).

Figura 5.11: Confronto del segnale glicemico (sopra) e della derivata (centro) stimati dal segnale originale (nero) con il segnale originale interpolato filtrato (rosso) e della rispettiva funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata (sotto, nero) con la funzione di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato filtrato (sotto, rosso) [Menarini Glucoday].

più chiaro: a livello di segnale glicemico e di derivata, com'è ovvio che sia, il segnale estratto mediante l'algoritmo è sensibile alla componente rumorosa non potendo né eliminare le componenti in frequenza come il filtro, né avere informazioni riguardo il rumore di misura o la regolarità del segnale, se non estratte durante le operazioni di finestrazione. In genere comunque sia il segnale glicemico che la derivata estratta riescono ad inseguire le rapide variazioni di entrambi i segnali, anche se in alcuni di essi l'eccessiva sensibilità dell'algoritmo al rumore di misura porta a rapide escursioni della derivata che vanno ad inficiare il risultato ottenuto a livello di funzione di rischio dinamico.

Come quanto visto nel caso precedente, risulta interessante andare a valutare la misura dell'anticipo medio, calcolato per ogni sensore sui 10 profili CGM, della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata dai dati reali e della funzione di rischio statico modificata r_s proveniente dai dati originali interpolati filtrati. Nella Fig. 5.12 è possibile osservare che la

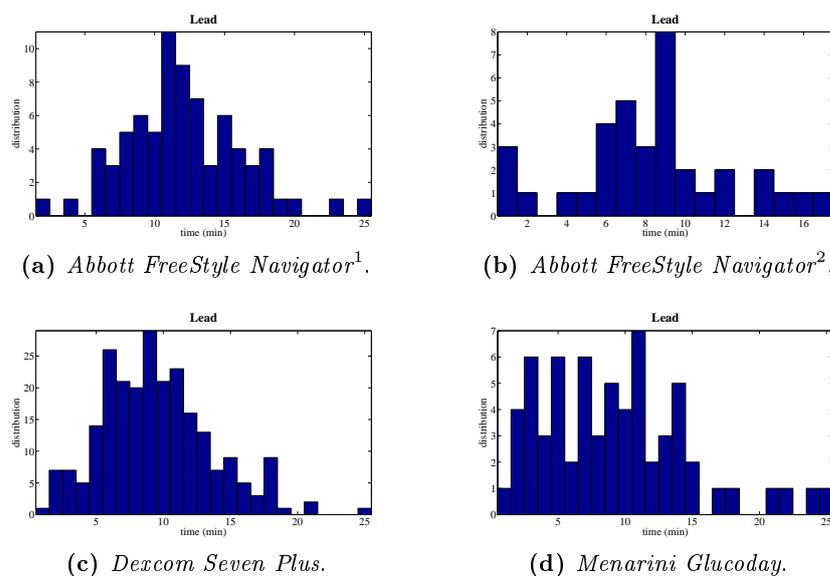


Figura 5.12: Distribuzione media, calcolata sui 10 profili CGM per ogni sensore, degli anticipi nell'attraversamento di soglia ipo-iperglicemica della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata dai dati originali rispetto a quella di rischio statico modificata r_s del segnale originale interpolato filtrato.

media degli anticipi risulta essere leggermente superiore rispetto al caso precedente ($9 \div 10$ minuti) poiché la funzione di rischio dinamico stimata viene confrontata con una funzione di rischio statico modificata meno rumorosa e quindi più regolare, senza quindi effettuare attraversamenti di soglia spesso scaturiti dal rumore di misura. Anche in questo caso è interessante valutare per ogni sensore, mediati sui 10 profili CGM, i parametri di sensibilità e specificità ottenuti dalla valutazione della durata temporale dei falsi allarmi

(FP e FN) generati dal semplice attraversamento di soglia della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ stimata dai dati originali e della funzione di rischio statico modificata r_s ottenuta dai dati originali interpolati filtrati. Com'era ovvio aspettarsi il valore di sensibilità è diverso dal 100%

	<i>Sensibilità</i>	<i>Specificità</i>
<i>Abbott FreeStyle Navigator</i> ¹	99.64%	98.63%
<i>Abbott FreeStyle Navigator</i> ²	99.57%	98.56%
<i>Dexcom Seven</i>	99.07%	96.99%
<i>Menarini Glucoday</i>	98.36%	94.64%

Tabella 5.2: Tabella di valutazione dei parametri di sensibilità e specificità del numero medio di FP e FN generati dall'attraversamento della normale soglia iperglicemica dalla funzione di rischio dinamico stimata $r_{dynamic}$ con $\mu = 2.2$ da dati reali e il corrispettivo attraversamento di soglia del segnale glicemico (corrispondente alla funzione di rischio statico modificata r_s) estratta da dati originali interpolati filtrati.

e si presenta una leggera diminuzione del valore di specificità, causate dal confronto tra la funzione di rischio statico modificata ottenuta dal segnale filtrato, e quindi meno rumoroso, rispetto alla funzione di rischio dinamico stimata dai dati reali. In generale comunque il confronto con i dati filtrati permette di osservare che le scelte effettuate a livello di algoritmo implementato per l'estrazione del segnale e della funzione di rischio dinamico risultano essere efficaci, portando ad un valore medio di sensibilità poco superiore al 99% e di specificità poco superiore al 97%.

5.3 Discussione dei risultati

L'applicazione a dati reali ha permesso di valutare il comportamento della funzione di rischio dinamico $r_{dynamic}$ e delle tecniche implementative adottate in un ambiente reale di lavoro con diverse tipologie di sensori, caratterizzati da una diversa frequenza di campionamento del segnale glicemico e del rumore sovrapposto al segnale utile.

Dai risultati ottenuti si evince quindi che in media, la funzione di rischio dinamico riesce ad anticipare nello spazio simmetrizzato del rischio, senza l'adozione di nessuna tecnica di predizione, l'andamento del rischio statico in maniera piuttosto efficiente, ossia con un soddisfacente numero di falsi positivi e un esiguo numero di falsi negativi. In un ambiente reale di lavoro, per massimizzare le prestazioni di tale funzione è necessario sfruttare sistemi di misurazione continuativa della glicemia che permettano di valutare il segnale glicemico con un passo di campionamento più frequente possibile, che permetta dunque di approssimarlo ad un segnale continuo e di stimare

correttamente il rumore sovrapposto ai dati. L'effetto del passo di campionamento, poiché il segnale estratto dall'algoritmo risulta essere sulla griglia virtuale di campionamento Ω_v alla frequenza di 1 minuto, porta infatti ad una sottostima del rumore di misura sovrapposto ai dati, che viene quindi considerato parte del segnale utile da stimare, e non permette di cogliere la variazione della regolarità delle dinamiche del segnale glicemico (digiuno, pasti, attività fisica) poiché i campioni sfruttati per la stima dei parametri dell'algoritmo provengono da un intervallo temporale maggiore.

Conclusioni

L'obiettivo di questo lavoro consiste nell'integrazione dell'informazione dinamica del segnale glicemico fornita dai sensori per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM), trascurandone le problematiche strumentali e fisiologiche, all'interno dello spazio simmetrizzato del rischio sviluppato da Kovatchev et al.^[8]. Questo spazio permette di eliminare le problematiche relative all'asimmetria dello spazio glicemico ma, a causa della sua staticità, non permette di sensibilizzare tale valore di rischio in base al trend del segnale glicemico. Grazie ai recenti sviluppi sulla tecnologia dei sensori CGM, nasce l'idea di sfruttare questa informazione integrandola a tale spazio del rischio rendendolo sensibile alla pendenza della curva glicemica, in maniera da poter distinguere situazioni apparentemente identiche dal punto di vista statico, ma molto diverse per quello dinamico.

Partendo con questo intento, è stata sviluppata una nuova funzione di rischio che permette di integrare l'informazione statica del segnale glicemico con quella dinamica dell'approssimazione della sua derivata, definendo un valore di rischio per ogni coppia di dati. Per valutare le proprietà intrinseche di questa funzione è stato studiato il suo comportamento su dati simulati, inizialmente privi di rumore di misura, ed è stato osservato che oltre a soddisfare le richieste iniziali, essa permette di anticipare, nello spazio simmetrizzato del rischio, l'attraversamento delle soglie del range normoglicemico (70 mg/dl per l'ipoglicemia e 180 mg/dl per l'iperglicemia) fornendo un valido aiuto per la prevenzione di eventi critici. Successivamente è stata applicata a dati simulati con rumore di misura noto sovrapposto per valutare se tali proprietà permangono in un contesto più realistico, sfruttando una procedura bayesiana di filtraggio per l'estrazione contemporanea del segnale glicemico e della sua derivata online. Anche in questo caso, tarando opportunamente i parametri per la stima del segnale glicemico e della sua derivata, è stato possibile ottenere ottimi risultati nell'anticipo di attraversamenti di soglia senza l'utilizzo di nessun algoritmo di predizione. Infine, per validare definitivamente tale funzione, è stato valutato il comportamento su un dataset di dati reali provenienti da diversi sensori per il monitoraggio continuo del glucosio con diverse proprietà tecniche (rumore e frequenza di campionamento). Adattando opportunamente le proprietà dello stimatore

in base alle caratteristiche del sensore, anche in un contesto reale online è stato possibile prevenire l'incremento, in modulo, del valore di rischio clinico del soggetto.

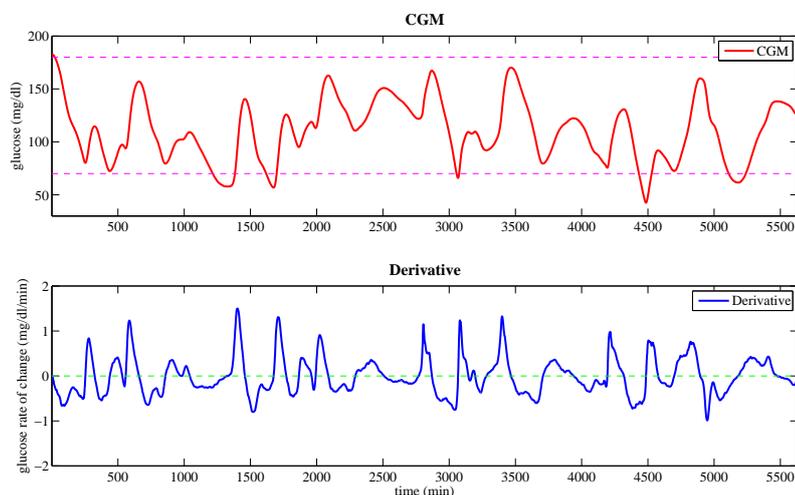
I risultati ottenuti quindi permettono di affermare che tale funzione fornisce un valido aiuto alla predizione degli attraversamenti di soglia iperglicemici mediante l'integrazione dell'informazione dinamica alla funzione di rischio statico, basata sulla semplice conversione di campioni glicemici istantanei. Quest'applicazione può essere quindi sfruttata come supporto online per la generazione di allarmi per la prevenzione di shock glicemici affinché il soggetto possa intervenire tempestivamente senza incorrere in complicanze di qualsiasi genere. In tale ottica di lavoro la funzione di rischio dinamico può presentare fenomeni di falsi allarmi che, escludendo problematiche relative al rumore di misura sovrapposto al segnale utile, sono strettamente legati al comportamento futuro, in questi casi noto, del soggetto: essa definisce un certo valore di rischio istantaneo del paziente, dipendente dal campione glicemico e dalla sua derivata in un determinato istante, ma non contiene nessuna informazione relativa sulle azioni future; infatti se il soggetto interviene tempestivamente controbilanciando questa tendenza ad incrementare il pericolo di shock glicemici, con iniezioni di insulina e attività fisica da un lato o ingresso di zuccheri dall'altro, è possibile che tali eventi non si verifichino generando quindi dei falsi allarmi.

Sviluppi futuri

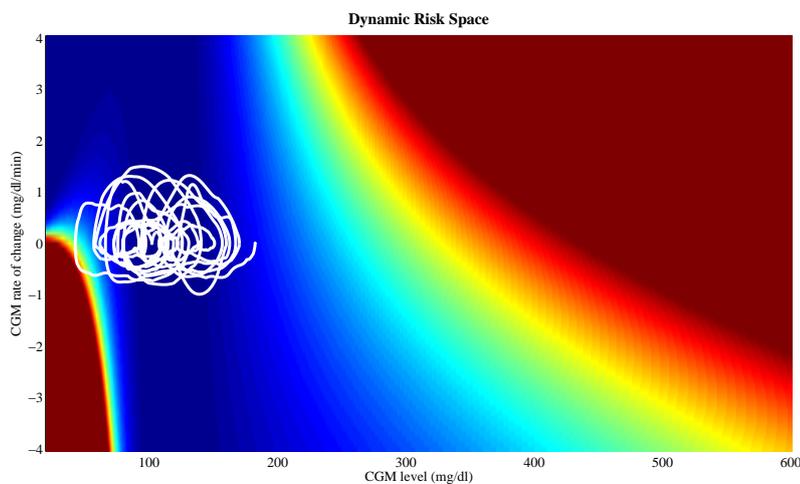
Gli sviluppi futuri riguardanti la funzione di rischio dinamico potrebbero essere incentrati sulla valutazione del controllo glicemico del paziente sfruttando il nuovo spazio di rischio generato. Innanzitutto, si potrebbe procedere definendo delle nuove aree di rischio glicemico, non più dipendenti dal solo valore glicemico istantaneo, ma anche dall'evoluzione di tale rischio, in maniera tale da poter meglio tradurre a livello clinico la qualità del controllo glicemico del paziente. Dunque plottando su questo nuovo spazio la traiettoria del profilo glicemico del paziente, descritta da coppie di dati corrispondenti al valore glicemico e l'approssimazione della derivata per ogni istante, è possibile, già mediante un'ispezione visiva, osservare che a seconda della qualità del controllo glicemico i soggetti si distribuiscono diversamente all'interno di esso.

Nella Fig. 5.13 si osserva lo studio di simulazione di un segnale glicemico (sopra) e rispettiva derivata (sotto) in **(a)** e la proiezione di questo nel nuovo spazio di rischio in **(b)**: valutando il profilo della traiettoria a grandi linee si evince che il paziente ha un buon controllo metabolico sia dal punto di vista della media glicemica (baricentro della traiettoria), la quale rientra nella regione di minimo rischio, sia dal punto di vista della variabilità delle escursioni nello spazio glicemico (asse delle ascisse) e nello spazio delle deri-

vata (asse delle ordinate), le quali rimangono limitate a regioni di “sicurezza”. Per valutare l’efficacia di questo nuovo spazio del rischio, viene simulato un



(a) *CGM e derivata.*

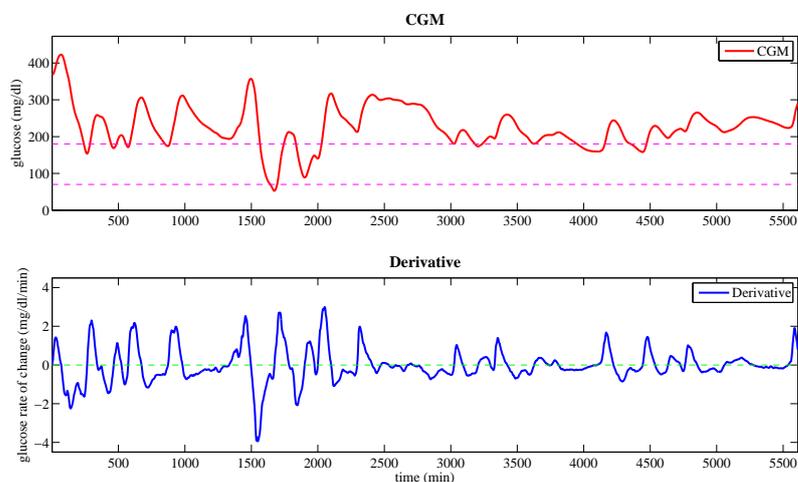


(b) *Rischio.*

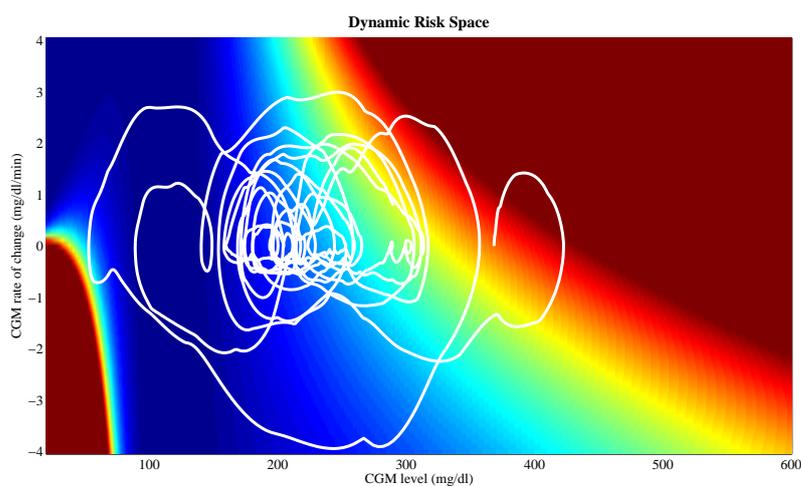
Figura 5.13: Esempio di segnale glicemico simulato (sopra) e rispettiva derivata (sotto) in (a) e plot della traiettoria nello spazio dinamico del rischio (b).

paciente con scarso controllo glicemico nella Fig. 5.14 dalla quale è possibile osservare immediatamente che la media glicemica risulta essere molto più elevata rispetto al caso precedente e anche dal punto di vista della variabilità del segnale glicemico e della sua derivata si nota un controllo poco efficace della malattia, con rapide e forti escursioni soprattutto nello spazio iperglicemico.

Questa tipologia di valutazione del controllo glicemico è evidente anche



(a) *CGM e derivata.*



(b) *Rischio.*

Figura 5.14: Esempio di segnale glicemico simulato (sopra) e rispettiva derivata (sotto) in (a) e plot della traiettoria nello spazio dinamico del rischio (b).

osservando direttamente il segnale glicemico e la sua derivata, ma risulta difficile pesare equamente il pericolo di episodi di ipoglicemia e di iperglicemia sulla scala glicemica standard, sia dal punto di vista del valore glicemico statico che dal punto di vista del comportamento dinamico in queste regioni. Il vantaggio di questo nuovo spazio consiste nel valutare il controllo glicemico dal punto di vista del rischio clinico: sfruttando alcune tecniche di analisi non lineare, sarebbe possibile valutare la variabilità glicemica e la sua dinamica,

già osservate precedentemente, slegandosi dal concetto di spazio glicemico (asse delle ascisse e delle ordinate) e sfruttare il nuovo sistema di riferimento descritto dalle regioni di rischio generate in questo nuovo spazio.

Bibliografia

- [1] Cobelli C. e Bonadonna R., *Bioingegneria dei Sistemi Metabolici*, Patron Editore, 1998.
- [2] Williams G. e Pickup J. C., *Handbook of Diabetes*, Blackwell Publishing 3rd edition, 2004.
- [3] Defronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P., *Epidemiologia ed Eziopatogenesi del Diabete Mellito*, Wiley, 2006.
- [4] Kasper D. L., Braunwald E., Fauci A. S., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L., *Harrison. Principi di Medicina Interna*, McGraw-Hill, 2006.
- [5] Aaby Svendsen P., Lauritzen T., Soegard U., Nerup J., *Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in type 1 (insulin-dependent) diabetes*, *Diabetologia* 23: 403-405, 1982.
- [6] Lincoln N. B., Faleiro R. M., Kelly C., Kirk B. A., Jeffcoate W. J., *Effect of long-term glycemic control on cognitive function*, *Diabetes Care* 19: 656-658, 1996.
- [7] Sparacino G., Cobelli C., *A stochastic deconvolution approach to reconstruct insulin secretion rate after a glucose stimulus*, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 42: 512-529, 1996.
- [8] Kovatchev B. P., Cox D. J., Gonder-Frederick L. A., Clarke W. L., *Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications*, *Diabetes Care* 20: 1655-1658, 1997.
- [9] De Nicolao G., Sparacino G., Cobelli C., *Nonparametric input estimation in physiological systems: problems, methods, case studies*, *Automatica* 33: 851-870, 1997.
- [10] Kovatchev B. P., Cox D. J., Gonder-Frederick L. A., Young-Hyman D., Schlundt D., Clarke W., *Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM*, *Diabetes Care* 21: 1870-1401 1998.

-
- [11] Kovatchev B. P., Straume M., Cox D. J., Farhy L. S., *Risk analysis of blood glucose data: a quantitative approach to optimizing the control of insulin dependent diabetes*, Journal of Theroretical Medicine 3: 1-10, 2000.
- [12] Kovatchev B. P., Cox D. J., Kumar A., Gonder-Frederick L., Clarke W. L., *Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data*, Diabetes Technology & Therapeutics 5: 817-828, 2003.
- [13] Kovatchev B. P., Clarke W. L., Breton M., Brayman K., McCall A., *Quantifying temporal glucose variability in diabetes via continuous glucose monitoring: mathematical methods and clinical application*, Diabetes Technology & Therapeutics 7: 849-862, 2005.
- [14] Clarke W., Kovatchev B. P., *Statistical tools to analyze continuous glucose monitor data*, Diabetes Technology & Therapeutics 11: 45-54, 2009.