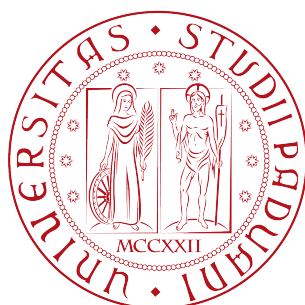


# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE



*Sensori per il monitoraggio continuo del glucosio: algoritmi  
predittivi per la prevenzione di ipo/iperglicemie*

***Relatore:***

Prof. Claudio Cobelli

***Correlatore:***

Ing. Andrea Facchinetti

***Laureando:***

Pietro Dal Bianco

---

ANNO ACCADEMICO 2011-2012



# Introduzione

Il Diabete Mellito (DM) è un disordine metabolico caratterizzato dalla presenza di un elevato livello di glucosio nel sangue ed è causato da una alterazione nella quantità o nella funzionalità dell'insulina secreta dal pancreas.

Il diabete può determinare diverse complicanze acute o croniche. Tra le complicanze acute la più frequente è il coma chetoacidoso, dovuto principalmente all'accumolo di prodotti del metabolismo alterato, mentre le complicanze croniche riguardano più specificatamente alcuni organi e tessuti come gli occhi, i reni, i vasi sanguigni ed il sistema nervoso periferico.

In tutto il mondo sono state stimate più di 346 milioni di persone affette da diabete. Nel 2004 3.4 milioni di persone sono decedute e si presume che tra il 2005 ed il 2030 il numero di decessi possa raddoppiare. Inoltre tale malattia risulta la quarta causa di morte nei paesi ricchi: ciò è dovuto infatti a diete poco idonee, sedentarietà e obesità. Da questi dati si può quindi capire quanto il diabete sia un problema non solo sociale, ma anche di grande impatto economico, poichè i sistemi sanitari nazionali stanziavano gran parte delle risorse economiche per la cura e prevenzione di questa patologia.

Attualmente la terapia più comune per i diabetici consiste in un mix di autocontrollo della glicemia, dieta, esercizio fisico e di un opportuno e supervisionato intervento farmacologico comunemente basato su iniezioni di insulina per sopperire a quella non prodotta dal pancreas. Al fine di mantenere inalterato il livello glicemico, i pazienti si avvalgono di opportuni strumenti che permettono le misurazioni della glicemia tre/quattro volte nell'arco della giornata, in base alle quali viene regolata la terapia (principalmente le iniezioni di insulina). I più comuni di questi strumenti sono le cosiddette penne pungi-dito, che producono una ferita sul polpastrello della mano permettendo l'estrazione di una piccola quantità di sangue da cui si ottiene una stima della concentrazione del glucosio sanguigno. Tale tipo di monitoraggio viene comunemente definito Self Monitoring of Blood Glucose (SMBG).

Successivamente, a partire dal 2000 sono stati introdotti sul mercato nuovi dispositivi minimamente invasivi che consentono il monitoraggio (quasi) continuo della glicemia, con una misura della concentrazione ogni 1-5 minu-

ti. Tali dispositivi sono detti dispositivi Continuous Glucose Monitoring (CGM). Essi consentono di individuare un numero maggiore di episodi pericolosi rispetto all'SMBG e permettono un'analisi retrospettiva dell'andamento glicemico stesso, in base al quale si può aggiustare la terapia in maniera efficace e sicura. L'aspetto più innovativo di questi sistemi sta nel fatto che la grande quantità di dati forniti dal sensore CGM può essere utilizzata per prevedere in anticipo nel tempo eventuali episodi rischiosi di ipo/iperglicemia, generando per esempio un allarme con 20/30 minuti di anticipo. Tuttavia gli algoritmi utilizzati per la generazione di questi allarmi sono ancora poco sofisticati e tendono a dare anche un certo numero di falsi allarmi. Proprio per questo, l'introduzione dei sensori CGM ha promosso una ricerca finalizzata all'analisi ed al miglioramento degli algoritmi predittivi già esistenti.

Lo scopo di questa tesi sarà quindi quello di presentare le problematiche ancora aperte relative ai sensori CGM ed analizzare in particolare due algoritmi predittivi noti in letteratura, basati sui modelli polinomiale ed autoregressivo, entrambi del primo ordine ma caratterizzati da un set di parametri tempo-varianti che consente ai modelli di adattarsi in tempo reale alle diverse caratteristiche del segnale glicemico. Di questi due modelli si valuteranno pregi e difetti con l'ausilio di determinati indici di confronto.

La tesi sarà strutturata come segue:

- Nel Capitolo 1 verrà descritta la patologia del diabete e verranno presentati i dispositivi CGM attualmente disponibili sul mercato, con particolare riferimento al Dexcom Seven Plus<sup>TM</sup> da cui proviene il dataset utilizzato in questa tesi. Si valuteranno poi i pregi e difetti di questi strumenti con particolare attenzione ai problemi ancora aperti.
- Nel Capitolo 2 verrà brevemente descritto lo stato dell'arte degli algoritmi predittivi, analizzando approcci deterministici tempo-varianti e tempo-invarianti con relativi modelli matematici.
- Nel Capitolo 3 si analizzeranno nel dettaglio gli algoritmi predittivi selezionati in questa tesi: i modelli polinomiale ed autoregressivo del primo ordine.
- Nel Capitolo 4 si presenterà il dataset con i profili glicemici di undici pazienti misurati per sette giorni con il dispositivo Dexcom Seven Plus<sup>TM</sup>. Successivamente si presenteranno gli indici utilizzati per confrontare i due modelli in competizione e si applicheranno i due algoritmi predittivi al dataset, mostrando i risultati ottenuti.
- Nel Capitolo 5 infine, verranno presentate le conclusioni di questa tesi e verrà verificato quale dei due modelli sia il migliore.



# Indice

<b>1</b>	<b>Il diabete e le nuove tecnologie</b>	<b>7</b>
1.1	Il diabete mellito . . . . .	7
1.2	La terapia convenzionale . . . . .	9
1.3	Dispositivi per il monitoraggio in continua della glicemia . . .	11
1.4	Il Dexcom Seven Plus . . . . .	14
1.5	Problemi aperti . . . . .	15
<b>2</b>	<b>Predizione: stato dell'arte</b>	<b>19</b>
2.1	Approcci deterministici . . . . .	20
2.1.1	Modelli di ordine ridotto (tempo varianti) . . . . .	20
2.1.2	Modelli di ordine elevato (tempo invarianti) . . . . .	22
2.2	Approcci stocastici . . . . .	23
<b>3</b>	<b>Algoritmi selezionati</b>	<b>25</b>
3.1	Il modello polinomiale . . . . .	25
3.2	Il modello autoregressivo . . . . .	28
<b>4</b>	<b>Risultati</b>	<b>33</b>
4.1	Il dataset . . . . .	33
4.2	Le metriche di confronto . . . . .	34
4.3	Applicazione dei due algoritmi predittivi . . . . .	35
4.4	Soggetto No. 1 . . . . .	37
4.5	Soggetto No. 2 . . . . .	39
4.6	Risultati globali . . . . .	40
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>43</b>
<b>A</b>	<b>Soggetti Dexcom rimanenti</b>	<b>45</b>
A.1	Soggetto No. 3 . . . . .	46
A.2	Soggetto No. 4 . . . . .	47
A.3	Soggetto No. 5 . . . . .	48

A.4	Soggetto No. 6 . . . . .	49
A.5	Soggetto No. 7 . . . . .	50
A.6	Soggetto No. 8 . . . . .	51
A.7	Soggetto No. 9 . . . . .	52
A.8	Soggetto No. 10 . . . . .	53
A.9	Soggetto No. 11 . . . . .	54
<b>Bibliografia</b>		<b>55</b>

# Capitolo 1

## Il diabete e le nuove tecnologie

### 1.1 Il diabete mellito

Il diabete mellito è una malattia del metabolismo (ossia del processo che l'organismo utilizza per ricavare dagli alimenti l'energia e le sostanze di cui necessita) caratterizzato da un aumento della concentrazione di uno zucchero, il glucosio, nel sangue.

Il glucosio rappresenta la più importante e fondamentale risorsa di energia per l'uomo (nonchè per il cervello), ed il suo livello di concentrazione nel sangue è controllato, da un punto di vista sistemistico, dall'insulina attraverso un sistema a retroazione negativa. Gli zuccheri semplici e quelli complessi (amidi) sono naturalmente presenti in cibi quotidiani come ad esempio pane, pasta, riso, frutta e dolci. Durante la digestione, questi cibi vengono trasformati in glucosio, il quale, entrando nel sangue, partecipa a molti processi metabolici entrando nelle cellule per fornire energia oppure per essere trasformato in altre sostanze. Affinchè il glucosio possa entrare nelle cellule è necessaria la presenza dell'insulina.

L'insulina è un ormone naturalmente prodotto nel pancreas da delle cellule particolari chiamate  $\beta$ -cellule. Durante l'ora dei pasti il pancreas produce una giusta quantità di insulina nel sangue in modo tale da poter permettere al glucosio di entrare nelle cellule per essere utilizzato come fonte di energia. Dal punto di vista funzionale, il glucosio entra nelle cellule grazie alla diffusione facilitata attraverso la membrana cellulare. Tale diffusione è resa possibile dai trasportatori per il glucosio chiamati GLUT. Quando i recettori dell'insulina presenti sulla membrana cellulare vengono attivati, delle vescicole contenenti i GLUT si muovono rapidamente verso la membrana cellulare e si fondono con essa, inserendovi così i trasportatori (Fig. 1.1).

Quando cessa la stimolazione insulinica, le zone di membrana contenenti

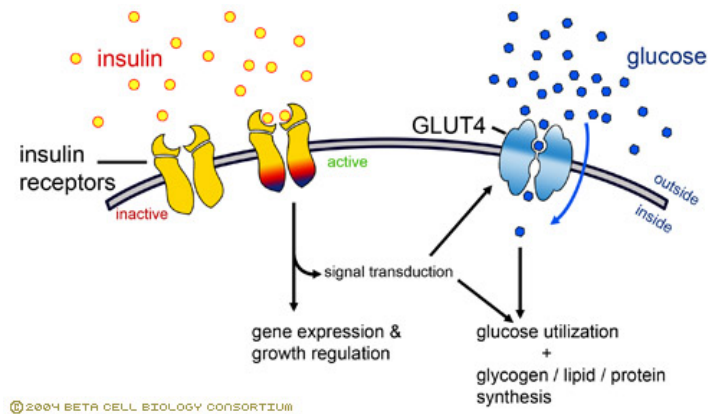


Figura 1.1: L'attivazione dei recettori insulinici richiama vescicole contenenti GLUT4 i quali, fondendosi con la membrana cellulare, permettono il passaggio del glucosio entrando nella cellula [1].

i trasportatori ritornano nel citoplasma per endocitosi e le vescicole sono pronte per la prossima esposizione all'insulina [2].

Sfortunatamente, nelle persone affette da diabete il pancreas può produrre una quantità insufficiente di insulina, o addirittura non produrne affatto. Di conseguenza la concentrazione del glucosio aumenta superando i valori limite (la concentrazione normale varia dai 110 ai 140 mg/dl) e viene successivamente espulso dall'organismo tramite le urine. Il corpo pertanto perde la sua fonte di energia pur essendoci un'alta concentrazione inutilizzabile. Il termine mellito deriva proprio dal fatto che le urine dei pazienti affetti da diabete hanno una concentrazione zuccherina più alta del normale, uno dei sintomi principali della patologia. Si distinguono due tipi di diabete: il diabete di tipo 1 ed il diabete di tipo 2.

Il diabete di tipo 1, o diabete mellito insulino-dipendente, è dovuto a deficienza di insulina causata da distruzione delle  $\beta$ -cellule da parte del sistema immunitario; esso si manifesta circa nel 3-5% dei casi di diabete e si presenta di solito nei bambini. I pazienti affetti da tale patologia hanno quindi bisogno di piccole iniezioni quotidiane di insulina per poter sopravvivere [2].

Il diabete di tipo 2 invece, o diabete mellito non insulino-dipendente, è caratterizzato da un'alterata liberazione di insulina dalle  $\beta$ -cellule, accompagnata da resistenza all'insulina nei tessuti periferici quali i muscoli scheletrici, il cervello ed il fegato. Il diabete di tipo 2 è presente di solito in individui adulti in sovrappeso o obesi. Il risultato finale è un aumento del glucosio nel sangue al di sopra dei valori nominali e l'incapacità dell'organismo di utilizzare in modo corretto la sua principale fonte di energia [2].

Il diabete mellito inoltre è caratterizzato da diverse complicanze. Le com-

plicanze si distinguono in complicanze a breve termine, associate ad eventi di ipoglicemia, e in complicanze a lungo termine (croniche), associate ad eventi di iperglicemia. Se la concentrazione del glucosio nel sangue scende al di sotto di 70 mg/dl si parla di ipoglicemia. Tali eventi risultano meno frequenti rispetto alle iperglicemie, ma provocano delle complicanze gravi che possono portare a svenimenti o coma: in ipoglicemia infatti la concentrazione della principale fonte energetica dell'organismo è insufficiente ed il corpo non riesce più a funzionare. Se invece la concentrazione sale oltre i 180 mg/dl allora si parla di iperglicemia. Tali episodi risultano essere più frequenti e comportano delle complicanze a lungo termine a diversi organi e tessuti come la perdita delle capacità visive, e conseguente cataratta o glaucoma, oppure una progressiva riduzione della capacità da parte dei reni di filtrare i liquidi, con conseguente insufficienza renale che può portare nei casi più estremi a dialisi o trapianto. Per quanto riguarda il sistema cardio-circolatorio, il rischio di malattie cardiovascolari è da 2 a 4 volte più alto nelle persone diabetiche che in quelle sane, causando oltre il 50% delle morti per diabete [3].

Da un punto di vista statistico, si stima che il 4,9% della popolazione italiana (5,2% delle donne e 4,5% degli uomini) sia affetto da diabete, pari a circa 2.960.000 persone [4], mentre solo negli Stati Uniti circa 25.8 milioni di bambini e adulti soffrono di diabete (8,3% della popolazione americana) tra cui: 215.000 sotto i 20 anni (0,26% delle persone in questa fascia d'età), 25.6 milioni tra 20 anni e 65 anni (11,3% delle persone totali in questa fascia), e 10.9 milioni oltre 65 anni (26,9% delle persone in questa fascia d'età). Infine gli uomini affetti da diabete sono 13 milioni, mentre le donne sono 12,6 milioni [5].

Da questi dati si può quindi capire l'importanza di questa patologia in tutto il mondo, e la necessità di trovare soluzioni sempre più efficaci ed efficienti in modo da migliorare la vita quotidiana di queste persone.

## 1.2 La terapia convenzionale

L'obiettivo fondamentale del trattamento del diabete è quello di mantenere la concentrazione della glicemia nel sangue il più possibile all'interno di un range di normalità, ossia 70-180 mg/dl (il cosiddetto range di euglicemia). Studi condotti hanno dimostrato che se si riesce a perseguire questo obiettivo, allora è possibile ridurre notevolmente il rischio di gravi complicanze a danno di organi e tessuti come discusso nel precedente paragrafo.

Fino agli anni '50 non si poteva ancora disporre di dispositivi in grado di misurare in tempo reale la glicemia, e quindi la terapia convenzionale si basava esclusivamente su iniezioni di insulina e su una dieta sana ed equili-

brata accompagnata da quotidiano esercizio fisico. Tale terapia non risultava efficiente poichè non si poteva disporre di valori glicemici giornalieri.

A partire dagli anni '80 vi fu un considerevole miglioramento nella terapia grazie all'introduzione nel mercato di nuovi dispositivi che consentivano al paziente di controllare più volte nell'arco della giornata il proprio valore della glicemia, chiamati Self Monitoring of Blood Glucose (SMBG). Questi dispositivi sono costituiti da un ago pungi-dito in grado di prelevare una goccia di sangue capillare dal polpastrello, e da un misuratore interno che consente di visualizzare su un display il valore della concentrazione di glucosio nel campione di sangue prelevato, generalmente espresso in mg/dl (Fig. 1.2).



Figura 1.2: Dispositivo pungi-dito per l'SMBG.

La procedura di prelievo e monitoraggio avviene circa 3/4 volte al giorno, solitamente prima dei pasti principali per calcolare il bolo di insulina da iniettare nel corpo, e dopo di essi per controllare se sia necessario l'iniezione di un ulteriore bolo correttivo. Sulla base dei valori misurati è quindi possibile regolare opportunamente le iniezioni di insulina o l'assunzione di farmaci ipoglicemizzanti. Questi dispositivi, pur avendo permesso un considerevole miglioramento nella cura del diabete, presentano comunque delle limitazioni. In primo luogo, la necessità di prelevare più volte al giorno campioni di sangue rende l'SMBG una procedura invasiva. In secondo luogo, l'SMBG risulta insufficiente ad individuare eventi di iperglicemia e ipoglicemia a causa delle ampie variazioni glicemiche che si hanno durante la giornata dovute alla dieta, esercizio fisico ed alla terapia farmacologica che il paziente segue. Il problema viene chiarito tramite la Figura 1.3, la quale evidenzia il fatto che le singole misure di SMBG (pallini rossi) nell'arco di una giornata non permettono di evidenziare tutti gli eventi di ipo/iperglicemia che avvengono nelle 24 ore. Ciò può essere meglio compreso confrontando le misure SMBG con la vera concentrazione glicemica del paziente (segnale blu continuo), il quale supera più volte l'intervallo di normalità evidenziato in verde (70-180 mg/dl). Per esempio, dalla figura si possono avere 3 eventi di iperglicemia (alle ore 9.15, 13.00, 19.30) ed 1 evento di ipoglicemia alle ore 18.15, ma tali eventi non sono

### 1.3. DISPOSITIVI PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUA DELLA GLICEMIA<sup>11</sup>

stati individuati tramite SMBG, le cui misure rimangono sempre confinate nell'intervallo di normalità.

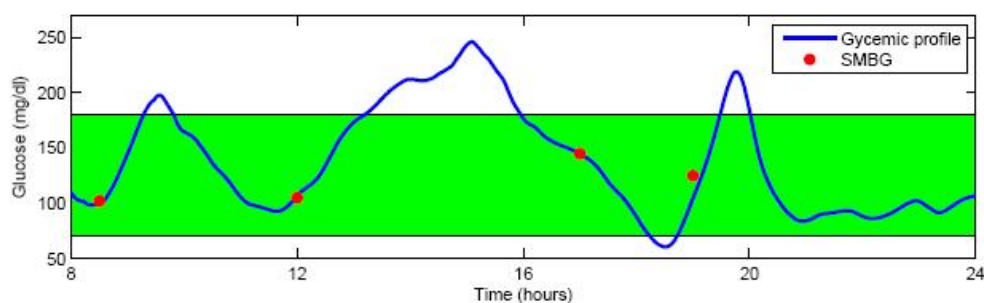


Figura 1.3: Segnale glicemico reale (linea blu) e dati tramite SMBG (pallini rossi). Il dispositivo SMBG non coglie gli attraversamenti di soglia di ipo/iperglicemia al di fuori del range di normalità evidenziato in verde.

Appare quindi evidente che la necessità di monitorare la glicemia con una frequenza più alta è di fondamentale importanza per migliorare la terapia del diabete. A partire dal 2000 sono state sviluppate nuove tecniche e nuovi dispositivi che consentono di monitorare in maniera quasi continua la glicemia nel sangue, riducendo allo stesso tempo l'invasività della procedura. Questi nuovi sistemi si basano sull'utilizzo di sensori per il monitoraggio in continua del glucosio.

### 1.3 Dispositivi per il monitoraggio in continua della glicemia

I dispositivi Continuous Glucose Monitoring (CGM) costituiscono un notevole miglioramento rispetto al sistema SMBG discusso nel paragrafo precedente. Essi infatti sono in grado di misurare la concentrazione del glucosio con una frequenza molto alta, solitamente un valore ogni 1-5 minuti.

Tali sensori risultano essere minimamente invasivi in quanto non misurano la concentrazione glicemica nel sangue, ma nel fluido interstiziale, ossia nello spazio tra cellule e capillari dove avvengono scambi di sostanze tra cui in particolare il glucosio. Tali dispositivi sono generalmente costituiti da:

- un sensore impiantato nella sottocute, generalmente nel braccio o nella zona addominale.
- un piccolo monitor per la visualizzazione del segnale acquisito.
- un dispositivo tascabile di memorizzazione ed elaborazione, che può comunicare col sensore sottocutaneo o col display via cavo o con tecnologia wireless.

Bisogna tenere presente che la misura effettuata dal sensore è una stima della glicemia reale. Infatti il sensore misura una corrente (dell'ordine dei mA) prodotta da reazioni chimiche particolari tra cui la glucosio-ossidasi. Questa corrente risulta proporzionale alla concentrazione di glucosio nel sito in cui il sensore è posizionato, cioè nel liquido interstiziale, che solitamente differisce dalla concentrazione globale in tutto il resto del corpo e soprattutto nel plasma. Di particolare importanza sono quindi le procedure di calibrazione del sensore in modo da convertire la misura di concentrazione nell'interstizio in una stima della concentrazione del glucosio nel plasma.

Tra i più importanti dispositivi minimamente invasivi ricordiamo:

- Guardian Real-Time<sup>®</sup> (Medtronic MiniMed, Northridge, CA). Come si vede dalla Fig. 1.4 il sistema è costituito da un monitor che mostra in maniera quasi continua l'evoluzione del segnale glicemico. Il monitor è abbinato con il sensore in figura che viene inserito sotto la pelle nella zona addominale, determinando la concentrazione del glucosio per poi trasmettere tali informazioni via wireless al display [6].



Figura 1.4: Guardian Real-Time<sup>®</sup>: monitor e sensore [6].

- FreeStyle Navigator<sup>™</sup> (Abbott Laboratories, Alameda, CA). Tale sistema è costituito da un sensore incorporato al trasmettitore in Fig. 1.5, che trasmette le informazioni al monitor. Il sensore viene inserito sotto il braccio con uno speciale adesivo [7].



### 1.3. DISPOSITIVI PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUA DELLA GLICEMIA13



Figura 1.5: Sistema FreestyleNavigator<sup>TM</sup>: monitor e trasmettitore [7].

- Dexcom Seven Plus<sup>TM</sup> (Dexcom, San Diego, CA). Tale sistema sarà analizzato meglio nella prossima sezione, poichè tramite l'utilizzo di questo sensore sono stati ottenuti dei dati analizzati in questa tesi.

## 1.4 Il Dexcom Seven Plus

Il sistema Dexcom Seven Plus<sup>TM</sup> è costituito da:

- un sensore incorporato ad un trasmettitore (Fig. 1.6). Il sensore ha la dimensione di qualche millimetro e ha una forma tonda per aumentare la flessibilità ed il comfort. Esso viene inserito sotto la pelle nella zona addominale e fissato con un cerotto adesivo. Tale sensore lavora continuamente fino a 7 giorni, misurando una corrente elettrica che risulta proporzionale alla concentrazione glicemica interstiziale. I dati, opportunamente trasformati in concentrazione glicemica mediante una operazione di calibrazione, vengono poi trasmessi dal trasmettitore ad un dispositivo portatile di visualizzazione ogni 5 minuti via wireless [8].



Figura 1.6: Dexcom Seven Plus<sup>TM</sup> : sensore incorporato al trasmettitore [8].

- un monitor per la visualizzazione dei dati (Fig. 1.7). Esso presenta un grafico della glicemia in tempo reale ed il paziente quindi può in ogni istante sapere la propria concentrazione della glicemia, oppure visionare l'andamento della concentrazione nell'arco della giornata. Il display può essere indossato su cinture o essere messo in tasca, e risulta facilmente portatile [8].



Figura 1.7: Dexcom Seven Plus<sup>TM</sup> : monitor [8].

Vi sono due funzionalità importanti per la prevenzione del diabete in questo dispositivo: la prima è il fatto che consente di individuare in tempo

reale eventi di ipo/iperglicemia, avvisando il paziente all'occorrenza di tali eventi grazie alla generazione di allarmi. Gli allarmi permettono al paziente di iniettare insulina nel caso di iperglicemia, oppure di assumere una certa quantità di zucchero nel caso si tratti di ipoglicemia, la quale accade principalmente di notte. Gli allarmi vengono generati quando il segnale glicemico sta per superare le soglie glicemiche evidenziate nella Fig. 1.8: tali attraversamenti di soglia vengono determinati tramite algoritmi predittivi, che verranno discussi nel secondo capitolo. La seconda funzionalità invece, è che il ricevitore (monitor) riesce a raccogliere dati relativi alla glicemia fino a 30 giorni, potendo essere poi trasmessi ad un calcolatore per eventuali elaborazioni. Ciò permette non solo al medico curante, ma anche al paziente stesso di modificare opportunamente la dieta, lo stile di vita e le iniezioni di insulina basandosi sulle informazioni raccolte dal dispositivo. Queste due funzionalità permettono quindi al paziente di diventare sempre più autosufficiente nella gestione sia della terapia e sia degli eventi critici, dal momento che si ha a disposizione un'informazione molto più dettagliata rispetto alla terapia convenzionale con l'SMBG. D'altra parte si richiede al paziente stesso una maggiore conoscenza degli aspetti fisiologici legati alla patologia e degli aspetti tecnologici legati allo strumento di misura [8].

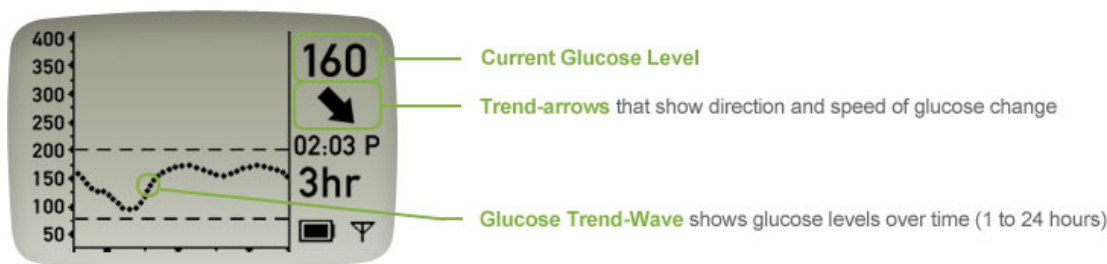


Figura 1.8: Rappresentazione del segnale glicemico nel display: i pallini rappresentano i valori del segnale campionato ogni 5 minuti, mentre le linee tratteggiate rappresentano le soglie di iperglicemia (sopra) e ipoglicemia (sotto) [8].

## 1.5 Problemi aperti

Vi sono tutt'oggi diversi problemi che necessitano di una ricerca continua per migliorare questi sistemi di monitoraggio.

Il primo problema è la scarsa efficacia dei sistemi di generazione di allarmi ipo/iperglicemici. Fino ad ora, i sistemi di monitoraggio che generano allarmi sono il Cygnus Glucowatch G2 (non più disponibile sul mercato) ed

il Medtronic Guardian. Entrambi i sistemi generano allarmi basandosi sulla comparazione del livello attuale di glucosio e la soglia di attraversamento prelezionata nel dispositivo. Ad ogni modo, la vera efficacia di questa metodologia è messa in discussione. In particolare, alcuni studi hanno evidenziato un'alta percentuale di falsi allarmi, che spesso risultano superiori al 50%. Inoltre, questi sistemi non sono in grado di prevenire l'evento, perchè generano la segnalazione quando l'evento stesso accade. Generare l'allarme in maniera corretta risulta molto difficile in pratica poichè le misurazioni del sensore sono sempre affette da rumore di misura e potrebbero anche essere inaccurate. Tali problemi possono essere superati cercando di utilizzare un pre-filtraggio dei dati e cercando di sfruttare delle opportune procedure di calibrazione del sensore.

Per quanto riguarda il filtraggio, si cerca di eliminare le componenti rumorose che si sommano al segnale utile utilizzando dei filtri passa basso, poichè lo spettro del segnale della concentrazione glicemica risulta concentrato alle basse frequenze. Il pre-filtraggio del segnale risulta ancora sotto studio in quanto nella fase di filter design la determinazione dei parametri non risulta univoca, ma varia in base alle caratteristiche fisiologiche del soggetto. Inoltre il rumore di misura, modellizzato come rumore gaussiano additivo bianco, non solo varia da paziente a paziente, ma varia anche all'interno del paziente stesso, a causa, per esempio, di particolari movimenti quotidiani o della particolare posizione del sensore impiantato nella sottocute. Alcuni risultati interessanti e promettenti per ridurre in maniera efficace il rumore di misura dai dati sono stati presentati in [9] ed in [10] dove si propone un metodo di denoising utilizzando una procedura di smoothing Bayesiana del segnale che modifica online i parametri del filtro. Le performance del metodo vengono poi testate mediante simulazioni Monte Carlo.

Il secondo problema è la mancanza di accuratezza della misure CGM quando vengono confrontate con strumenti "gold standard" per la misura della glicemia. Relativamente a questo problema si sono osservati due fenomeni: il primo è che la concentrazione del glucosio a livello interstiziale risulta distorta rispetto alla concentrazione sanguigna. Tale fenomeno è stato studiato in [11] analizzando la dinamica plasma-interstizio del glucosio, e pertanto le misure fornite dal sensore non risultano esatte. Il secondo fenomeno invece, è il progressivo deterioramento delle prestazioni del sensore in quanto risulta costantemente a contatto con fluidi biologici. Tale problema viene analizzato in [12], dove sei volontari diabetici venivano monitorati per sei giorni con un sensore CGM opportunamente calibrato, ottenendo la concentrazione glicemica nell'interstizio, e allo stesso tempo si misurava anche la concentrazione glicemica nel sangue ogni 15 min. Dopo aver determinato il modello compartimentale della cinetica plasma-interstizio, veniva poi usato

un metodo di deconvoluzione per ricostruire la concentrazione glicemica nel plasma partendo da quella dell'interstizio fornita dai sensori. Il problema della mancanza di accuratezza è tutt'ora oggetto di studio e ricerca, cercando di determinare procedure di calibrazione che tengano conto della complessa dinamica plasma-interstizio.

Il terzo problema è legato alla necessità di cercare di prevenire eventi ipo/iperglicemici prima che accadano, anzichè individuarli semplicemente alla loro occorrenza. A tale scopo sono stati determinati dei modelli matematici che permettono di ottenere, con un certo margine di anticipo, la stima dell'andamento del segnale glicemico vero. In questo modo l'allarme non viene più generato in concomitanza con l'evento glicemico (che risulta poco utile dal punto di vista della terapia del diabete), ma può essere generato con un certo margine di anticipo, permettendo al paziente di ingerire una quantità sufficiente di zucchero in caso di eventi ipoglicemici, oppure di iniettare insulina nel caso di eventi iperglicemici. In letteratura diversi modelli sofisticati sono stati proposti come i modelli ARI, ARMA, ARIMA ed approcci Bayesiani, ma la loro validità deve essere ancora verificata con studi approfonditi.

Lo scopo di questa tesi è quello di analizzare più nel dettaglio quest'ultimo problema. Nello specifico, verranno testate e confrontate le prestazioni di due algoritmi predittivi, basati su modelli polinomiale ed autoregressivo del primo ordine, su un dataset di 11 pazienti recentemente acquisito nell'ambito del progetto europeo AP@home.



## Capitolo 2

### Predizione: stato dell'arte

Dalla trattazione svolta fin qui risulta chiara la necessità principale di cercare di prevedere eventi di ipo/iperglicemia con un certo margine di tempo piuttosto che agire soltanto quando questi episodi sono già in atto. I dati CGM possono essere elaborati online per prevenire quindi eventi rischiosi. Particolare ricerca infatti si focalizza sulla determinazione di algoritmi di predizione sempre più precisi e raffinati che verranno presentati in questo capitolo.

La generazione di allarmi si basa sulla predizione in avanti nel tempo della concentrazione del glucosio, che viene elaborata utilizzando i campioni CGM passati, possibilmente filtrati in tempo reale come discusso nel precedente capitolo.

Il beneficio derivante da questi metodi di predizione viene illustrato in Fig. 1.9, che mostra una ipotetica serie temporale CGM (in blu) e la sua corrispondente predizione (in rosso) ottenuta con un orizzonte di predizione (PH, prediction horizon) di 45 minuti. Affidandosi unicamente alla curva blu CGM un allarme ipoglicemico notturno viene generato nel momento in cui accade, ossia quando la curva scende sotto la soglia di 70 mg/dl, supponiamo alle ore 3.00. Disponendo invece di un profilo predetto con un PH=45min (curva rossa), il paziente può sapere alle 2.28 che l'attraversamento della soglia ipoglicemica avverrà con alta probabilità alle 3.13. L'ipoglicemia potrà quindi essere prevenuta in anticipo tramite l'ingestione di zucchero dopo l'allarme, come evidenziato in figura 2.1. Tale approccio risulta quindi estremamente utile da un punto di vista clinico per la prevenzione di ipoglicemie, specialmente notturne.

La possibilità di predire la concentrazione glicemica dalla sua storia passata fu originariamente presentata da Bremer e Gough, che, analizzando dati sulla concentrazione del glucosio nel sangue misurati ogni 10 minuti per 40 ore, conclusero che, con un PH=10min, un semplice modello lineare tempo-invariante, identificato in ogni serie temporale basandosi sulla prima metà

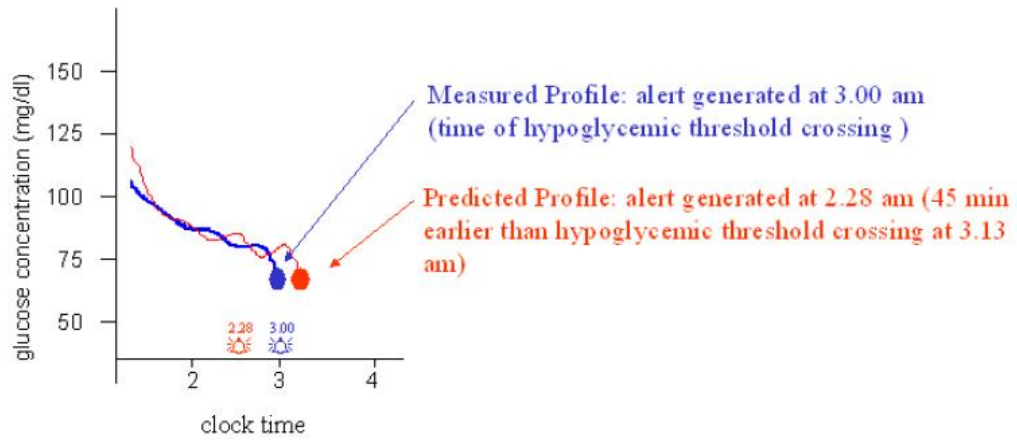


Figura 2.1: Rappresentazione del vantaggio della predizione. L'allarme viene generato 45 minuti prima dell'evento ipoglicemico, permettendo di prevenirlo anzichè curarlo.

dei dati, permette una stima soddisfacente della predizione glicemica [15]. Recentemente, utilizzando sensori CGM, sono stati sviluppati altri metodi utilizzati per effettuare predizioni, basati su modelli di ordine basso e tempo-varianti, particolarmente utilizzabili in tempo reale, oppure modelli di ordine elevato e tempo-invarianti ed approcci stocastici.

## 2.1 Approcci deterministici

### 2.1.1 Modelli di ordine ridotto (tempo varianti)

I modelli tempo varianti considerati in questa tesi sono il modello polinomiale e autoregressivo, entrambi di ordine 1. Questi due modelli verranno anche analizzati meglio nel prossimo capitolo.

Il modello polinomiale generico di grado  $m$  è descritto dall'equazione

$$u_m(t) = a_1 t^m + a_2 t^{m-1} + \dots + a_m t + a_{m+1}$$

cioè il dato all'istante attuale è descritto dalla curva  $u(t)$ . Nel caso di modello di ordine 1 si ha  $m=1$ , ed il modello si riduce ad una semplice retta di regressione

$$u_i = \alpha t_i + \beta$$



Il modello autoregressivo di generico ordine  $p$  invece, è descritto dall'equazione ingresso-uscita

$$u_n = \sum_{k=0}^p a_k u_{n-k} + w_n$$

ovvero il dato all'istante  $n$ -esimo è descritto come una combinazione lineare dei dati agli istanti precedenti, in particolare fino all'istante  $n-p$  secondo i coefficienti  $a_k$ , e di un rumore bianco  $w_n$ . Nel caso di modello di ordine 1 si ha  $p=1$ , quindi l'equazione si riduce a

$$u_i = a u_{i-1} + w_i$$

cioè  $u_i$  denota il campione di glucosio raccolto all'istante  $t_i$  di campionamento, mentre  $\{w_i\}$  rappresenta il rumore bianco, ossia un processo aleatorio con media nulla e varianza pari a  $\sigma^2$ .

In entrambi i modelli di ordine ridotto la strategia di predizione è la seguente. Sia  $\theta$  il vettore contenente i parametri del modello utilizzato per descrivere la serie temporale. Ad ogni istante di campionamento  $t_n$ , viene calcolato un nuovo valore di  $\theta$  con un fit dei campioni passati di glucosio  $u_n, u_{n-1}, u_{n-2}, \dots, u_1$  tramite il metodo dei minimi quadrati pesati. Una volta che  $\theta$  è determinato, il modello viene usato per calcolare la predizione della concentrazione del glucosio  $Q$  passi in avanti, cioè si ottiene la stima del campione  $\hat{u}_{n+Q}$ . In particolare il prodotto  $QT_s$ , dove  $T_s$  è il periodo di campionamento del sensore, rappresenta il noto orizzonte di predizione (prediction horizon, PH), e definisce quanto si spinge in avanti la predizione da un punto di vista temporale. Per un periodo di campionamento  $T_s$  di 3 min per esempio, ed un valore di  $Q$  pari a 10 o 15, si ha un PH di 30 min e 45 min rispettivamente. Per i due modelli proposti precedentemente, l'uso di un vettore  $\theta$  tempo invariante, ossia calcolato in un intervallo iniziale, produrrebbe predizioni inaccurate a causa della non stazionarietà delle serie temporali: sono presenti infatti perturbazioni come pasti, esercizio fisico ed eventuali terapie farmacologiche che il paziente potrebbe sostenere. Risulta quindi necessario l'uso di una strategia tempo variante per modelli di ordine basso [13]. L'algoritmo predittivo viene descritto meglio nello schema a blocchi in Fig. 2.2 che riassume tutti i passi descritti precedentemente.

Tutti i dati collezionati nel passato partecipano, con dei pesi differenti tra loro, alla determinazione di  $\theta$ . Una scelta, tipicamente utilizzata per modellizzare processi non stazionari, è di utilizzare un'assegnazione dei pesi esponenziale, cioè  $\mu^k$  è il peso del campione determinato  $k$  istanti prima dell'attuale istante di campionamento, dove  $\mu$  viene definito *forgetting factor*. Il forgetting factor varia nell'intervallo  $(0,1)$  ed il suo valore regola la memoria

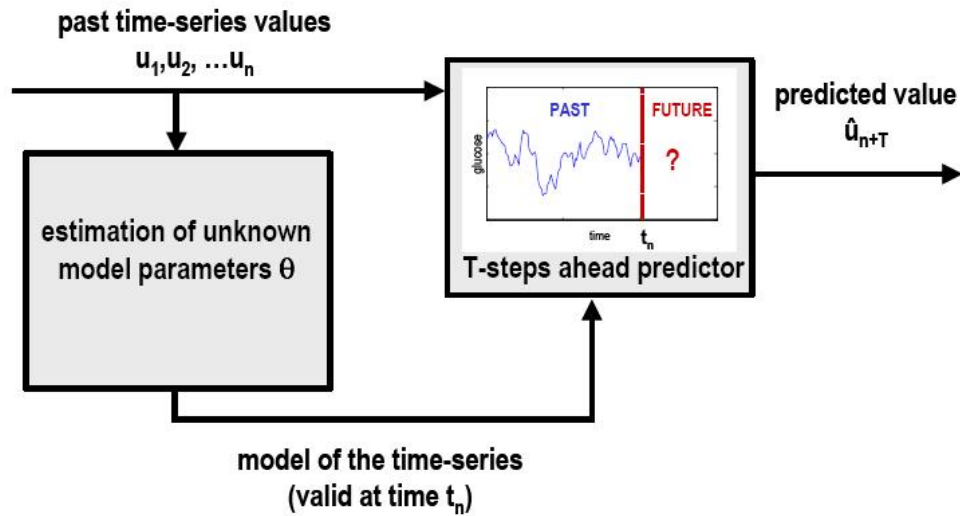


Figura 2.2: Rappresentazione dell'approccio predittivo: idea della predizione con modello tempo variante.

di un dato passato e di conseguenza la sua influenza nella determinazione del vettore parametrico  $\theta$ . Se il forgetting factor non fosse utilizzato (e ciò corrisponde a porre  $\mu=1$ ), i campioni raccolti decine di ore prima dell'istante attuale di campionamento andrebbero ad influenzare con lo stesso peso la predizione, causando un deterioramento da parte dell' algoritmo di seguire i cambiamenti del segnale, in particolare di quelli dovuti a perturbazioni, ossia pasti principali ed esercizio fisico [13].

Infine bisogna notare che per ideare un algoritmo di predizione è necessario specificare la struttura del modello, il suo ordine, il PH ed il forgetting factor, ma fino ad ora la scelta ottimale di tali parametri è ancora un problema aperto. Al variare di questi parametri l'algoritmo funziona, ma con diverse performance, le quali vengono analizzate e comparate attraverso indici di errore che verranno discussi nei capitoli seguenti.

### 2.1.2 Modelli di ordine elevato (tempo invarianti)

Nel paragrafo precedente, le serie temporali erano descritte da due modelli con struttura fissa, ma con dei parametri tempo varianti che, ad ogni istante di campionamento, venivano ricalcolati sulla base dei campioni precedenti pesati. Dal momento che il modello doveva descrivere la serie temporale localmente, allora la sua complessità poteva essere ridotta.

Un approccio alternativo è quello di utilizzare un modello autoregressivo di ordine elevato (ordine 10), i cui parametri vengono calcolati in un intervallo iniziale e vengono poi impiegati per tutta la durata della serie temporale per ogni paziente. Questo approccio è stato presentato in Reifman et al. [14]. Secondo quanto riportato nel loro lavoro, il metodo risultò utilizzabile in 9 delle 15 serie temporali misurate con il dispositivo iSense (periodo di campionamento pari a 1min). Sebbene il modello risulti tempo invariante, il prezzo da pagare è la complessità elevata [13]. Infatti, l'intervallo per determinare i parametri risulta di lunghezza maggiore (circa 2000 campioni), ed inoltre il modello risulta molto sensibile al rumore a causa dell'elevato numero di parametri da stimare.

## 2.2 Approcci stocastici

Infine, un approccio diverso da quello deterministico, che in questa tesi non verrà discusso ed analizzato, è quello stocastico.

L'idea principale di questo metodo consiste nel sfruttare l'informazione che si conosce a priori sulla regolarità del segnale, formalizzato come un modello stocastico. Dopo aver trasformato il problema in un opportuno modello di stato, viene impiegato il filtro di Kalman per predire il livello di glucosio dopo un PH fissato [13]. Sebbene questo approccio sia stato investigato solo in via preliminare, l'idea di utilizzare il filtro di Kalman per la predizione risulta molto interessante. Infatti, per valutarne a pieno l'efficacia, sono necessari ulteriori studi che analizzino nel dettaglio il ritardo di predizione in grandi database contenenti dati CGM di un arco temporale di molti giorni.



# Capitolo 3

## Algoritmi selezionati

### 3.1 Il modello polinomiale

Il modello polinomiale su cui ci si concentra in questa tesi è il modello polinomiale di ordine 1 descritto cioè dall'equazione

$$u_i = \alpha t_i + \beta$$

Nella maggior parte degli algoritmi predittivi esistenti ad ordine di modello ridotto, vi sono due parametri la cui scelta risulta determinante per la predizione: il forgetting factor  $\mu$ , che, come si è visto, rappresenta la memoria del sistema, ed il prediction horizon PH, ovvero quanti minuti nel futuro vogliamo predire i dati.

Nei lavori presentati in letteratura fino ad ora si è usato un PH di circa 30 minuti, ma sono state proposte anche applicazioni di 45 e 60 minuti. Per tale modello si è scelto un PH di 30 minuti in modo da ottenere un giusto guadagno temporale utile da un punto di vista clinico. Se il PH fosse troppo basso (circa 10-15 minuti), il guadagno temporale risulterebbe insufficiente per la prevenzione di ipo/iperglicemie, mentre un PH troppo elevato (solitamente di circa 45,60 minuti) renderebbe la predizione più instabile nonostante si abbia il vantaggio di andare a predire molto avanti nel tempo. La situazione viene esemplificata nella figura 3.1 che mette in evidenza come la scelta del PH sia un parametro importante nella predizione.

Per quanto riguarda invece il forgetting factor  $\mu$ , nell'identificazione del modello è necessario determinare i parametri in base ai campioni passati del segnale ad ogni istante di campionamento. Come accennato nella sezione 2.1.1, bisogna utilizzare una pesatura dei dati a disposizione. Questo perchè risulta ragionevole pensare che nell'effettuare la stima dei parametri del modello in un determinato istante temporale, i campioni più lontani nel tempo

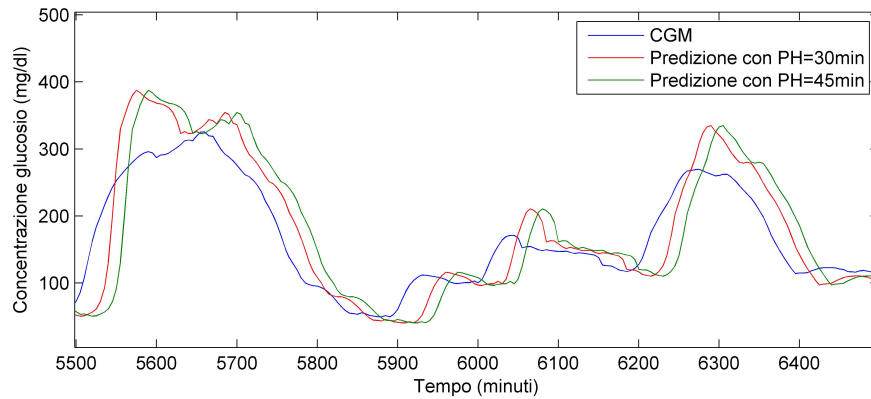


Figura 3.1: Confronto tra predizioni polinomiali con PH variabile per un soggetto Dexcom Seven Plus<sup>TM</sup>. Rispetto alla curva vera (in blu) si nota che all'aumentare del PH la predizione diventa sempre più inaccurata e instabile.

influenzano decisamente meno il valore del dato attuale rispetto ai campioni più recenti, cioè più vicini temporalmente. Bisogna quindi attribuire un maggior peso ai campioni vicini e un peso minore ai campioni lontani dal dato presente. Per far ciò, nella procedura di stima dei parametri del modello si attribuisce un peso a ciascun dato passato che è funzione della distanza dal campione attuale, ossia:

$$peso = \mu^k$$

dove  $k$  è proprio la distanza in termini di istanti di campionamento dal dato attuale. L'andamento del peso al variare della distanza dal campione corrente è evidenziato in figura 3.2.

Il parametro  $\mu$  gioca un ruolo fondamentale nella predizione: con un  $\mu$  troppo piccolo si dà poca importanza al passato, cioè il sistema ha poca memoria, e di conseguenza si avrà una grande tempestività nel cogliere i cambiamenti di trend del segnale, ma allo stesso tempo si avrà un'elevata sensibilità all'errore di misura. Analogamente, con un  $\mu$  troppo elevato si dà molta importanza ai campioni passati e quindi il sistema ha molta memoria: ciò comporta una minor sensibilità alle oscillazioni dell'errore di misura, ma il sistema risulta molto più lento nel descrivere i cambiamenti di segnale. La problematica della scelta di  $\mu$  viene esemplificata nella figura 3.3, dove con un  $\mu=0.96$  si ottiene una predizione regolare ma troppo ritardata rispetto al profilo originale per essere utile, mentre con  $\mu=0.20$  la predizione coglie bene i cambiamenti del trend del segnale ma risulta troppo irregolare per essere utilizzata nella determinazione degli attraversamenti di soglie

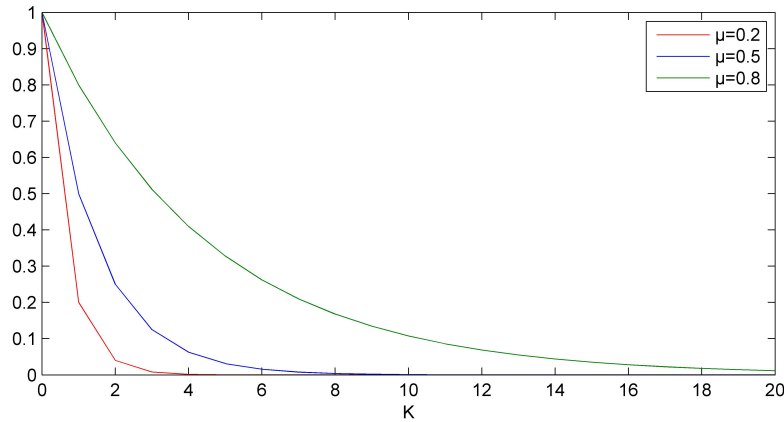


Figura 3.2: Peso esponenziale che decresce con la distanza dal campione attuale. Campioni vicini al dato presente influenzano di più la predizione rispetto a dati passati lontani.

ipo/iperglicemiche e, di conseguenza, nella generazione di allarmi veritieri con un certo margine di anticipo. In questa tesi si è quindi utilizzato un trade-off per quanto riguarda la scelta dei due parametri presentati precedentemente, ossia si è scelto  $\mu=0.65$  e un PH=30 minuti.

Noto quindi il modello polinomiale ed i suoi parametri fondamentali presentiamo ora l'algoritmo predittivo nel dettaglio:

Sia noto l'ordine del modello polinomiale  $p=1$  quindi

$$u_i = \alpha t_i + \beta$$

dove  $u_i$  rappresenta il campione raccolto all'istante  $i$ . Supponiamo di essere all'istante  $i=3$ . Quindi si ha

$$\begin{cases} u_1 = \alpha t_1 + \beta \\ u_2 = \alpha t_2 + \beta \\ u_3 = \alpha t_3 + \beta \end{cases}$$

passando in forma matriciale si ottiene

$$\begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} t_1 & 1 \\ t_2 & 1 \\ t_3 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}$$

Ora posto  $\mathbf{U} = \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{pmatrix}$ ,  $\mathbf{G} = \begin{pmatrix} t_1 & 1 \\ t_2 & 1 \\ t_3 & 1 \end{pmatrix}$  e  $\mathbf{p} = \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \end{pmatrix}$  si può determinare una stima del vettore dei parametri  $\mathbf{p}$  tramite il metodo dei minimi quadrati pesati:

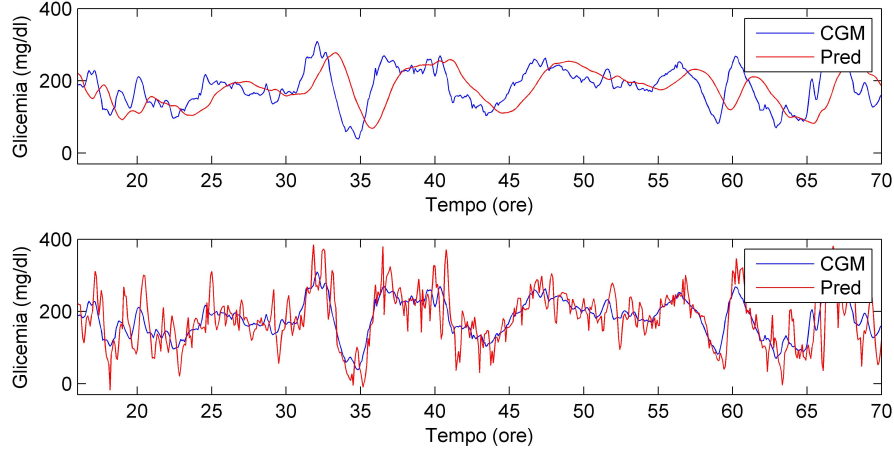


Figura 3.3: Risultato di una predizione polinomiale. Nella figura in alto si è usato  $\mu=0.96$ , mentre in basso  $\mu=0.20$ . Da notare il ritardo di predizione sopra, e l'irregolarità elevata nella predizione sottostante.

$$\mathbf{U} = \mathbf{G}\mathbf{p} \implies \hat{\mathbf{p}}_{wls} = (\mathbf{G}^T \Sigma_{\mu} \mathbf{G})^{-1} \mathbf{G}^T \Sigma_{\mu} \mathbf{U}$$

dove  $\Sigma_{\mu} = \begin{bmatrix} \mu^2 & 0 & 0 \\ 0 & \mu & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$  è la matrice diagonale dei pesi contenente i forgetting

factor. In pratica ad ogni istante di sampling si identificano con questo metodo i parametri del modello e si calcola la predizione a  $T$  passi in avanti applicando il modello determinato, dove  $T = \frac{PH}{t_{sampling}}$ . Utilizzando un PH di 30 minuti e un periodo di campionamento  $t_{sampling}$  di 5 minuti si avrà pertanto una predizione a  $T=6$  passi in avanti, ottenendo  $\hat{u}_{3+T}$ . Poi, arrivato un nuovo campione, si riapplica lo stesso procedimento in maniera iterativa, ottenendo iterazione dopo iterazione il segnale predetto. L'algoritmo implementato in Matlab è illustrato in Fig. 3.4.

## 3.2 Il modello autoregressivo

Considerazioni analoghe valgono per il modello autoregressivo di ordine 1. Tale modello è descritto dall'equazione

$$u_i = au_{i-1} + w_i$$



```

19  %-----%
20  %                               %
21  %-----%
22  % mu = forgetting factor
23  % PH = prediction horizon
24  % ys = serie temporale fornita dal sensore
25  % ts = istanti in cui i dati vengono forniti dal sensore
26  % tp = vettore dei tempi della predizione
27  % yp = serie temprale predetta
28 - mu=0.65;
29 - PH=30;
30 - a=length(ts);
31 - for i=2:a
32 -     U=ys(1:i); % Calcolo delle matrici U,G,SIGMA per stima WLS
33 -     e=ts(1:i);
34 -     G=[e ones(i,1)];
35 -     pesi=mu.^(0:i-1);
36 -     pesi=fliplr(pesi);
37 -     SIGMA=diag(pesi);
38 -     vettoreParametri=(G'*SIGMA*G)\(G'*SIGMA*U); % Stima WLS
39 -     tp(i-1,1)=ts(i)+PH; % predizione: applico il modello
40 -     yp(i-1,1)=vettoreParametri(1)*tp(i-1,1)+vettoreParametri(2);
41 - end

```

Figura 3.4: Algoritmo implementato in Matlab. Il calcolo iterativo dei parametri del modello tempo variante è definito dal ciclo for.

dove il campione  $u_i$  all'istante  $i$  è dato dal prodotto tra il parametro  $a$  e il campione  $u_{i-1}$  precedente, più un errore di misura  $w_i$  supposto essere rumore gaussiano additivo bianco con media nulla e varianza  $\sigma^2$ .

Basandosi su ciò che è stato discusso nella sezione precedente del modello polinomiale, in questa tesi si è scelto un valore di  $\mu$  pari a 0.925 ed uno stesso PH di 30 minuti, in modo da poter confrontare e valutare i due modelli in competizione nel prossimo capitolo.

Ora supponiamo di essere al tempo  $n$ . Possiamo scrivere

$$\begin{cases} u_2 = au_1 + w_2 \\ u_3 = au_2 + w_3 \\ \dots \\ u_n = au_{n-1} + w_n \end{cases}$$

Passando in forma matriciale si ha

$$\begin{pmatrix} u_2 \\ u_3 \\ \vdots \\ u_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_{n-1} \end{pmatrix} a + \begin{pmatrix} w_2 \\ w_3 \\ \vdots \\ w_n \end{pmatrix}$$

e posto  $\mathbf{U} = \begin{pmatrix} u_2 \\ u_3 \\ \vdots \\ u_n \end{pmatrix}$   $\mathbf{G} = \begin{pmatrix} u_1 \\ u_2 \\ \vdots \\ u_{n-1} \end{pmatrix}$   $\mathbf{p} = (a)$  e  $\mathbf{W} = \begin{pmatrix} w_2 \\ w_3 \\ \vdots \\ w_n \end{pmatrix}$  si può deter-

minare la stima del vettore  $\mathbf{p}$  (ridotto ad uno scalare in questo caso) mediante la stima dei minimi quadrati pesati come

$$\mathbf{U} = \mathbf{G}\mathbf{p} + \mathbf{W} \implies \hat{\mathbf{p}}_{wls} = (\mathbf{G}^T \Sigma_\mu \mathbf{G})^{-1} \mathbf{G}^T \Sigma_\mu \mathbf{U}$$

dove  $\Sigma_\mu = \begin{bmatrix} \mu^{n-2} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \mu^{n-3} & \dots & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 1 \end{bmatrix}$  è la solita matrice diagonale dei pesi.

Anche in questo caso si stima il parametro  $\mathbf{p}=a$  ad ogni istante di campionamento, e poi si applica il modello alimentandolo con rumore bianco nullo all'ingresso per stimare il valore assunto dal segnale  $T=6$  passi in avanti dall'istante corrente:  $u_{n+6} = a_n^6 u_n$ . L'algoritmo implementato in Matlab è illustrato in figura 3.5.

```

16 % ----- %
17 %                               PREDIZIONE AR                               %
18 % ----- %
19 % mu = forgetting factor
20 % PH = prediction horizon
21 % ys = serie temporale fornita dal sensore
22 % ts = istanti in cui i dati vengono forniti dal sensore
23 % tp = vettore dei tempi della predizione
24 % yp = serie temporale predetta
25 - PH=30;
26 - mu=0.925;
27 - v=length(ys);
28 - for k=2:v
29 -     pesi=mu.^(0:k-2); % calcolo matrici G,Y e matrice dei pesi
30 -     pesi=fliplr(pesi);
31 -     matricePesi=diag(pesi);
32 -     G=ys(1:k-1);
33 -     Y=ys(2:k);
34 -     aHat=(G'*matricePesi*G)\(G'*matricePesi*Y); % stima WLS
35 -     campionePredetto=(aHat^6)*ys(k); % applico modello AR
36 -     tp(k-1,1)=ts(k)+PH; % predizione
37 -     yp(k-1,1)=campionePredetto;
38 - end

```

Figura 3.5: Algoritmo della predizione AR implementato in Matlab. Il calcolo iterativo dei parametri del modello tempo variante è definito dal ciclo for.

Ora posto

$$\mathbf{Q} = \mathbf{G}^T \Sigma_\mu \mathbf{G}$$

si nota che  $G$  ha dimensione  $(N-1) \times 1$ , supponendo di essere al tempo  $N$ , poichè il primo istante deve essere solo raccolto per poter stimare il parametro del modello considerato. Ad esempio  $G$  può avere 1000 righe e 1 colonna in questo modello. Di conseguenza  $Q$  è uno scalare. Si può notare che nel calcolo di  $Q$  ci vogliono  $(N-1)^3$  moltiplicazioni. Pertanto la complessità computazionale risulta  $O(N^3)$  con  $N$  molto grande. Ad ogni nuovo campione  $N$  aumenta, e calcolare il singolo scalare  $Q$  pertanto diventa sempre più pesante. Bisogna infatti tener conto che l'algoritmo dovrebbe poter girare sul chip di un sensore CGM e non su un normale calcolatore. Pertanto è necessario tener conto anche dell'aspetto computazionale dell'algoritmo.

Tramite il metodo dei minimi quadrati ricorsivi è possibile calcolare  $\hat{\mathbf{p}}_{N+1}$  (stima dei parametri del modello del segnale in base alla conoscenza di una sua storia passata di  $N+1$  campioni), sfruttando  $\hat{\mathbf{p}}_N$  (parametri da una storia passata di  $N$  campioni) che si era calcolata, ad esempio, 5 minuti prima, ottenendo un miglioramento della velocità di calcolo. Ciò risulta di fondamentale importanza per le applicaizoni online come la predizione.



# Capitolo 4

## Risultati

### 4.1 Il dataset

Il dataset in questione consiste in 11 soggetti monitorati per 7 giorni tramite il dispositivo Dexcom Seven Plus<sup>TM</sup> per il progetto europeo AP@Home [16]. I vari profili glicemici sono illustrati nell'appendice con la relativa predizione polinomiale ed autoregressiva di ordine 1, calcolata tramite l'applicazione dei due algoritmi presentati nel capitolo precedente. In questo capitolo si andranno a definire degli indici che permetteranno di valutare quale dei due modelli sia il migliore sotto due aspetti fondamentali. Il primo aspetto è la qualità della predizione intesa come discostamento dal segnale CGM: è ragionevole pensare infatti, che più la predizione si allontana dal valore assunto dal segnale vero in un certo istante temporale, peggiore sarà la qualità della predizione. Idealmente si vorrebbe che la predizione seguisse esattamente il profilo glicemico, ma come discusso nei capitoli precedenti, ciò risulta impossibile a causa di fattori indesiderati come errore di misura, deterioramento del sensore, e problemi di calibrazione. Il secondo aspetto, che risulta collegato al primo, è il ritardo con cui il dispositivo CGM genera un allarme. Bisogna cercare infatti di calcolare e valutare il ritardo di predizione in modo che esso non superi il PH: se superasse il PH la predizione genererebbe un allarme dopo che l'evento di ipo/iperglicemia è accaduto, e quindi i vantaggi della predizione perderebbero la loro utilità pratica. Nei paragrafi successivi si descriveranno delle metriche di confronto per i due modelli del primo ordine e si valuterà il ritardo di predizione di ognuno.

## 4.2 Le metriche di confronto

Cercare di determinare quanto sia utile un dato profilo glicemico predetto, risulta ancora un compito piuttosto difficile. Infatti il metodo per determinare un algoritmo predittivo ottimo per i dati CGM, cioè determinare la struttura del modello, l'ordine, il prediction horizon, ed il forgetting factor, è tutt'ora un problema aperto. Tuttavia sono stati ideati degli indici che permettono di confrontare profili glicemici predetti di diversi modelli, valutando così quali modelli in competizione sono migliori. Gli indici di confronto utilizzati in questa tesi sono due: il Root Mean Square Error ed il guadagno temporale. Il Root Mean Square Error (RMSE) è un numero che definisce quanto un profilo predetto è vicino al profilo CGM vero. Tanto più l'RMSE è basso, maggiore sarà la vicinanza al segnale CGM e maggiore sarà quindi la qualità del segnale predetto. In particolare l'RMSE è definito come

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{t=1}^N e_t^2}$$

dove  $e_t = c_t - p_t$  rappresenta l'errore di predizione, ossia la differenza tra il valore del segnale CGM vero al tempo  $t$  ( $c_t$ ) ed il valore predetto dall'algoritmo allo stesso istante temporale  $t$  ( $p_t$ ).

Il guadagno temporale invece, garantisce al paziente di avere tempo sufficiente per prevenire eventi rischiosi che gli vengono segnalati in anticipo dal sensore. Esso è definito come

$$Gain = PH - Delay$$

ossia come differenza tra l'orizzonte di predizione e il ritardo della predizione. Da questa relazione si può notare che il guadagno temporale può assumere valore massimo pari al PH nel caso in cui il ritardo di predizione sia nullo, mentre se il ritardo supera il PH, cioè il guadagno temporale è negativo, allora l'allarme verrà generato dopo che l'evento ipo/iperglicemico sia accaduto e di conseguenza l'utilità derivante dalla strategia di predizione è nulla. La figura 4.1 esemplifica meglio il concetto. In figura viene rappresentato il segnale glicemico vero in blu mentre in rosso viene rappresentato il segnale predetto con modello AR di ordine uno. In particolare, il superamento della soglia di 180 mg/dl, e quindi l'evento iperglicemico, avviene al minuto 2020 della serie temporale vera. Trenta minuti prima, al minuto 1990, la predizione dà un valore di glicemia pari a 101.17 mg/dl in corrispondenza del minuto 2020 e quindi l'allarme non viene generato. Cinque minuti dopo, ottenuto un nuovo campione dal sensore, si ottiene un valore predetto di 125.65 mg/dl per il minuto 2025, poi di 151.03 mg/dl per il minuto 2030, ed infine al

minuto 2005 si ottiene un valore di 216.68 mg/dl stimato per il minuto 2035, che comporta la generazione dell'allarme al paziente. Pertanto si ha avuto un ritardo di predizione di 15 minuti ed il guadagno utile al paziente per prevenire l'iperglicemia è  $\text{Gain}=30-15=15$  minuti.

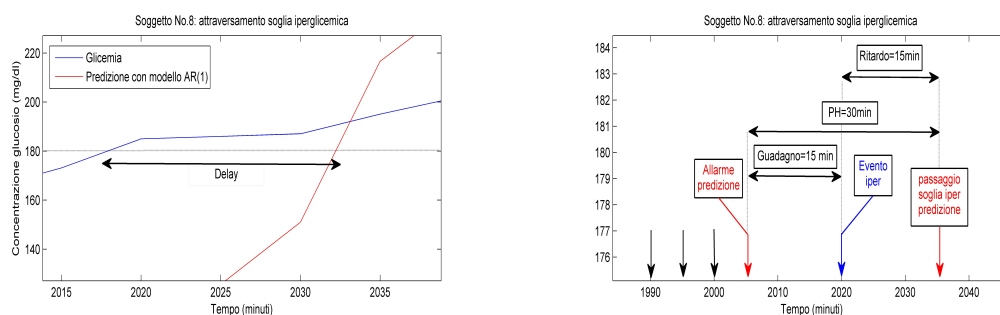


Figura 4.1: Andamento del segnale glicemico e predetto (sinistra) e istanti temporali in cui avvengono allarme predetto ed evento iperglicemico (destra).

Ovviamente si desidera un guadagno più vicino possibile all'orizzonte di predizione ma sempre a causa di componenti rumorose che si sommano al segnale utile gli attraversamenti di soglia predetti subiscono un ritardo che andrà a diminuire il guadagno. In particolare, nella prossima sezione si analizzeranno i risultati sul guadagno temporale: per ogni segnale glicemico nel dataset verranno applicati i due modelli, polinomiale ed AR di ordine 1, per poi calcolare il guadagno su tutti gli attraversamenti di soglia ipo/iperglicemici che avvengono nell'arco dei 7 giorni in cui i pazienti hanno utilizzato il dispositivo Dexcom Seven Plus<sup>TM</sup>.

### 4.3 Applicazione dei due algoritmi predittivi

Come accennato nella sezione precedente, in questa sezione si andranno ad applicare l'algoritmo di predizione polinomiale ed AR di ordine 1 alle undici serie temporali del dataset del progetto europeo AP@home. Successivamente, si mostreranno delle tabelle che evidenziano tutti i campioni delle serie temporali ai quali avvengono eventi ipo/iperglicemici, ossia campioni che vanno ad uscire dal range di normalità superando la soglia iperglicemica di 180 mg/dl, oppure campioni che vanno a superare la soglia ipoglicemica di 70 mg/dl, calcolando il guadagno temporale per ogni evento ipo/iperglicemico, la media e la deviazione standard. In questa sezione vengono presentati i risultati applicati ai primi due soggetti rappresentativi, mentre i rimanenti nove soggetti vengono rimandati in appendice per consultazione.

A titolo di esempio e per chiarire meglio ciò che si vorrà calcolare, vengono presentati nella figura 4.2 una porzione dei profili glicemici predetti con i due modelli nel soggetto No. 8. In particolare vengono evidenziati due attraversamenti di soglia, un'evento ipoglicemico (pannello di destra) ed uno iperglicemico (pannello di sinistra).

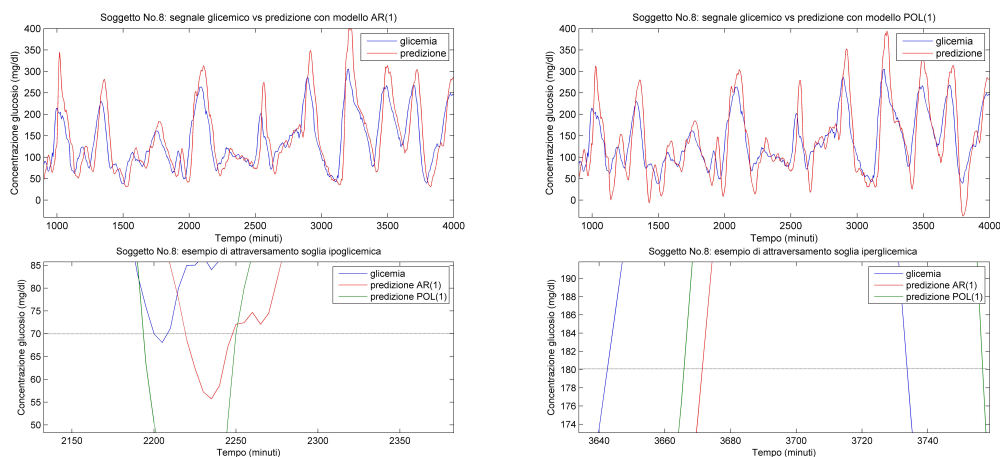


Figura 4.2: sopra: porzione dei profili glicemici predetti con modello AR e polinomiale di ordine uno per il soggetto No. 8 del dataset. Sotto: confronto degli attraversamenti di soglia ipo/iperglicemica dei due modelli (linea rossa e verde) con il reale profilo glicemico (linea blu). Si noti il ritardo di predizione.



## 4.4 Soggetto No. 1

Presentiamo ora i risultati del soggetto No. 1:

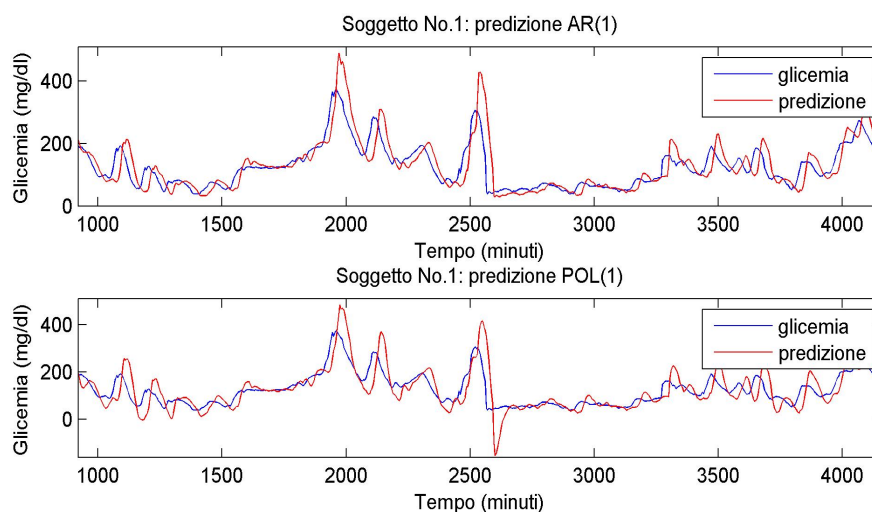


Figura 4.3: applicazione dei due modelli al soggetto no.1.

Eventi ipoglicemici			Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno pol(1)	Guadagno AR(1)	Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
91	20 min	10 min	77	5 min	5 min
112	10 min	5 min	234	10 min	15 min
133	5 min	5 min	279	0 min	-5 min
159	-5 min	0 min	320	25 min	5 min
617	5 min	5 min	358	10 min	10 min
714	30 min	15 min	555	10 min	5 min
734	15 min	10 min	592	5 min	5 min
764	5 min	5 min	659	10 min	10 min
856	30 min	5 min	819	5 min	5 min
877	15 min	10 min	893	25 min	20 min
985	10 min	5 min	1164	10 min	10 min
1004	0 min	5 min	1237	30 min	30 min
1019	0 min	0 min	1292	10 min	10 min
1191	20 min	15 min	1505	20 min	15 min
1203	0 min	5 min	1530	5 min	0 min
1261	30 min	5 min	1579	25 min	10 min
			1680	10 min	10 min
Guad. medio $\pm$ SD	13 $\pm$ 10.61	6.56 $\pm$ 4.22	Guad. medio $\pm$ SD	12.64 $\pm$ 8.59	10.31 $\pm$ 6.95

Tabella 4.1: risultati sul guadagno temporale per il primo soggetto.

La figura 4.3 mostra l'andamento della glicemia vera rispetto alle predizioni con modello auto-regressivo (AR(1)) nel pannello superiore e del modello polinomiale (POL(1)) nel pannello inferiore. Ad un primo sguardo si può osservare come i due algoritmi riescano a predire in maniera soddisfacente

la serie temporale CGM. Tuttavia si può notare come il profilo predetto da POL(1) sia più oscillante rispetto a quello ottenuto con AR(1). Ciò è particolarmente visibile all'istante 2600 per esempio, dove la predizione in POL(1) scende sotto lo zero ottenendo dei valori glicemici negativi, mentre AR(1) è sostanzialmente più regolare, anche nell'intervallo temporale [800,2000] come esemplificato nella figura 4.4.

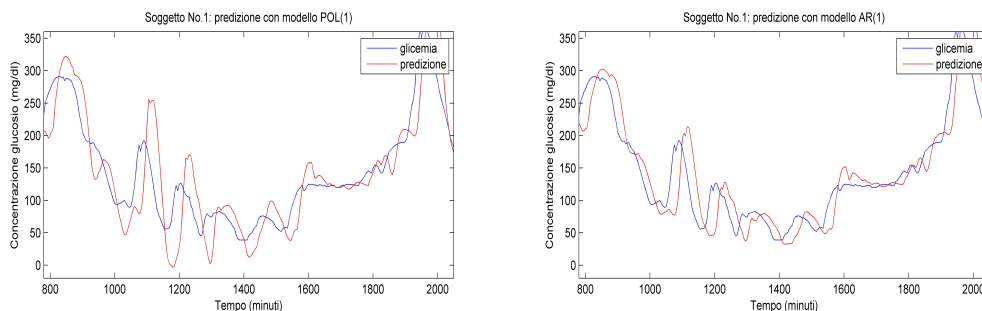


Figura 4.4: modello polinomiale a sinistra e modello AR a destra. Si noti la maggior regolarità del segnale predetto con modello AR e le maggiori oscillazioni del modello polinomiale.

L'osservazione appena fatta è supportata anche da indici quantitativi. Infatti l'RMSE è pari a 46.57 per POL(1) e 42.92 per AR(1), e ciò consente di giudicare AR(1) migliore di POL(1).

Dal punto di vista pratico però, ovvero andando ad analizzare le prestazioni dei due algoritmi nel predire gli attraversamenti di soglia ipo/iperglicemici, si può notare che il modello POL(1) risulta migliore rispetto al modello AR(1). Infatti, come si vede dalle tabelle 4.1, la serie CGM presenta 16 eventi di ipoglicemia. POL(1) è in grado di predirli con un guadagno temporale medio di 13 minuti, mentre AR(1) predice un evento con un guadagno medio di 6.56 minuti. Gli eventi iperglicemici della serie CGM, invece, sono 17 e POL(1) li predice con un guadagno temporale medio di 12.64 minuti, mentre AR(1) con un guadagno medio di 10.31 minuti. In questo caso, POL(1) ed AR(1) hanno delle prestazioni simili, sebbene POL(1) risulti in ogni caso leggermente migliore di AR(1).

## 4.5 Soggetto No. 2

Presentiamo ora i risultati del soggetto No. 2:

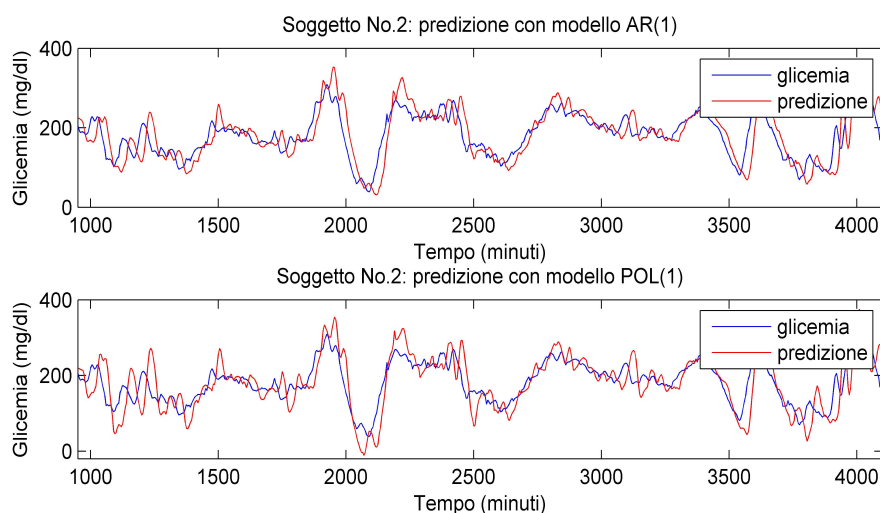


Figura 4.5: applicazione dei due modelli al soggetto No.2.

Eventi ipoglicemici			Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)	Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
238	30 min	10 min	69	5 min	5 min
973	25 min	0 min	123	5 min	15 min
1008	25 min	15 min	200	0 min	0 min
1020	5 min	5 min	260	20 min	10 min
1496	10 min	0 min	371	15 min	5 min
Guad. medio $\pm$ SD	19 $\pm$ 9.69	6.56 $\pm$ 4.22	486	0 min	0 min
			545	10 min	5 min
			613	5 min	5 min
			655	-5 min	-5 min
			697	5 min	5 min
			832	10 min	5 min
			871	10 min	0 min
			928	5 min	0 min
			1058	5 min	5 min
			1145	5 min	0 min
			1205	10 min	5 min
			1228	5 min	0 min
			1439	5 min	5 min
			1698	15 min	10 min
			1756	10 min	5 min
			1799	15 min	10 min
Guad. medio $\pm$ SD	8 $\pm$ 5.09	4.44 $\pm$ 4.04			

Tabella 4.2: risultati sul guadagno temporale per il secondo soggetto.

Anche in questo caso la figura 4.5 mostra il modello AR(1) nel pannello superiore ed il modello POL(1) nel pannello inferiore. Come già discusso

per il primo soggetto, si può osservare come il modello POL(1) risulti più oscillante rispetto al modello AR(1). Infatti l'RMSE per POL(1) è pari a 45.38, mentre per AR(1) è pari a 41.96. Ciò si ripercuote sul numero di falsi allarmi che il dispositivo genera. Infatti POL(1) genera in totale 31 falsi allarmi, mentre AR(1) ne genera 10.

Andando invece ad analizzare le prestazioni dei due algoritmi nel predire eventi ipo/iperglicemici, POL(1) si dimostra migliore rispetto ad AR(1). Infatti la serie CGM presenta 5 eventi ipoglicemici. POL(1) riesce a predirli con un guadagno medio di 19 minuti, mentre AR(1) predice con un guadagno medio di 6 minuti. Gli eventi iperglicemici della serie CGM invece sono 21, e POL(1) li predice con guadagno medio di 8 minuti, mentre A(1) predice con un guadagno medio di 4.44 minuti.

## 4.6 Risultati globali

Presentiamo in questa sezione i risultati di tutti i soggetti analizzati in questa tesi, per avere una visione globale dei risultati.

La tabella 4.3 contiene i guadagni temporali medi con le deviazioni standard per i modelli POL(1) ed AR(1) nel caso di attraversamenti di soglia ipoglicemica ed iperglicemica. Come si può notare, i risultati globali nella tabella confermano il fatto che POL(1) risulta migliore rispetto ad AR(1) nel predire eventi ipo/iperglicemici con un certo margine di tempo. Per gli eventi ipoglicemici la differenza tra il guadagno medio di POL(1) ed il guadagno medio di AR(1) risulta elevata, mentre negli eventi iperglicemici POL(1) ed AR(1) hanno guadagni medi simili, anche se POL(1) è comunque migliore, ossia predice con un margine di anticipo maggiore.

SOGGETTO	POLINOMIALE		AUTO-REGRESSIVO	
	Guadagno±SD Ipo	Guadagno±SD Iper	Guadagno±SD Ipo	Guadagno±SD Iper
Soggetto 1	13±10.61	12.64±8.59	6.56±4.22	10.31±6.95
Soggetto 2	19±9.69	8±5.09	6±5.83	4.44±4.04
Soggetto 3	24±5.83	12.5±8.29	14±3.74	10±7.07
Soggetto 4	17.35±8.93	18.57±9.40	8.23±6.84	15.45±9.40
Soggetto 5	18.88±10.74	15.27±10.20	6.11±3.14	14.37±9.66
Soggetto 6	23.33±10.54	16.56±9.95	15±9.71	15.33±9.74
Soggetto 7	14.16±7.86	18.18±10.71	4.16±1.86	12.72±11.35
Soggetto 8	19.50±9.47	10.95±7	12.25±7.32	10.26±7.15
Soggetto 9	18.18±9.59	18.57±7.88	14.09±8.47	17.85±7.24
Soggetto 10	15.83±8.85	18.63±9.06	10±4.08	15.90±9.24
Soggetto 11	15±9.48	15±10	10±11.40	14.66±9.91
Media valori medi	18.02	14.98	9.67	12.84

Tabella 4.3: guadagno temporale medio con SD per gli 11 soggetti utilizzando i due modelli in competizione. I valori sono espressi in minuti.

Nella tabella 4.4 invece, vengono mostrati i RMSE ed il numero di falsi allarmi dei due modelli. Anche qui possiamo notare che globalmente l'RMSE di POL(1) risulta maggiore dell'RMSE di AR(1) e ciò comporta un numero maggiore di falsi allarmi per POL(1), confermando il fatto che AR(1) permette di ottenere una predizione più regolare ed affidabile.

SOGGETTO	POLINOMIALE		AUTO-REGRESSIVO	
	Rmse	Falsi allarmi	Rmse	Falsi allarmi
Soggetto 1	46.57	19	42.92	10
Soggetto 2	45.38	31	41.96	10
Soggetto 3	32.59	11	36.89	7
Soggetto 4	40.72	25	39.60	15
Soggetto 5	36.12	20	36.17	10
Soggetto 6	27.36	14	27.72	8
Soggetto 7	39.72	33	36.42	15
Soggetto 8	41.70	16	42.50	10
Soggetto 9	31.36	16	33.42	9
Soggetto 10	20.32	17	19.26	10
Soggetto 11	20.19	15	17.49	10
Media valori	34.73	19.72	34.03	10.36

Tabella 4.4: Root Mean Square Error e numero di falsi allarmi calcolati per gli 11 soggetti utilizzando i due modelli in competizione.



# Capitolo 5

## Conclusioni

Nel corso dell'ultimo decennio nuove tecnologie sono state sviluppate per la terapia del diabete. I primi dispositivi portatili, chiamati sensori pungi-dito, permettevano ai pazienti di controllare il livello della propria glicemia sanguigna 3/4 volte al giorno. Tuttavia, essi non permettevano di individuare tutti gli eventi rischiosi di ipo/iperglicemia, che sono le cause principali di complicanze a lungo e breve termine. Nel corso dell'ultimo decennio, sono stati introdotti nuovi dispositivi, detti sensori per il monitoraggio in continua della glicemia (Continuous Glucose Monitoring, CGM) che, grazie alla possibilità di effettuare in maniera poco invasiva ed in tempo reale una misura della concentrazione glicemica in pochi minuti, hanno consentito di migliorare notevolmente la qualità del monitoraggio, andando ad identificare episodi di ipo/iperglicemia che il monitoraggio convenzionale non era in grado di evidenziare. Tuttavia, si può intuire come dal punto di vista della salute del paziente sia preferibile cercare di prevenire questi eventi rischiosi piuttosto che limitarsi ad individuarli alla loro occorrenza. Ciò è possibile ricorrendo ad algoritmi predittivi, basati su un opportuno modello della serie temporale, che consentono in tempo reale di prevedere la glicemia futura con orizzonti per esempio di 30 o 45 minuti.

In questa tesi si sono analizzati due algoritmi predittivi basati su modelli polinomiale ed auto-regressivo entrambi del primo ordine. Tali algoritmi permettono di ottenere una stima del valore della concentrazione glicemica nel futuro andando a sfruttare l'informazione disponibile dai campioni passati di glicemia raccolti dal sensore CGM. Uno degli elementi caratteristici di questi algoritmi è legato alla stima dei parametri del modello, che viene aggiornata in tempo reale ogni qual volta un nuovo dato è disponibile per adattarsi alle diverse caratteristiche del segnale. La predizione fornita dall'algoritmo può essere usata per prevenire eventi ipo/iperglicemici tramite la generazione di un allarme, il quale avverte ad esempio che un evento critico sta per accadere,

consentendo quindi al paziente di ingerire una certa quantità di zucchero per prevenire ipoglicemie, oppure permettendo di effettuare iniezioni di insulina nel caso di iperglicemie.

I due algoritmi predittivi sono stati applicati su un dataset di 11 soggetti diabetici di tipo 1, le cui serie temporali CGM sono state acquisite con il sistema Seven Plus<sup>TM</sup> di Dexcom. I risultati dell'applicazione alle 11 serie temporali hanno mostrato come l'algoritmo basato sul modello polinomiale permetta di ottenere un guadagno temporale medio nella prevenzione dell'evento critico maggiore rispetto al guadagno medio dell'algoritmo basato sul modello auto-regressivo. Infatti, il modello polinomiale consente di predire con un guadagno medio di 18.02 minuti nel caso di ipoglicemie mentre nella prevenzione di iperglicemie il guadagno medio è pari a 14.98 minuti. Il modello auto-regressivo invece consente di prevenire gli eventi critici con un guadagno temporale minore, ossia di 9.67 minuti nel caso di eventi ipoglicemici, mentre nel caso di eventi iperglicemici il guadagno medio risulta pari a 12.84 minuti.

Tuttavia, l'applicazione alle serie temporali ha inoltre mostrato come il modello auto-regressivo risulti migliore rispetto a quello polinomiale dal punto di vista della regolarità del segnale predetto ed anche dal punto di vista dell'affidabilità. Il modello polinomiale, infatti, ha un Root Mean Square Error (RMSE) medio pari a 34.73 mg/dl, mentre quello del modello auto-regressivo ha un RMSE pari a 34.03 mg/dl. Questo risultato conferma il fatto che il segnale predetto dal modello auto-regressivo risulta meno oscillante e più vicino al segnale glicemico vero rispetto a quello predetto dal modello polinomiale. Come conseguenza di ciò, il modello polinomiale genera un numero medio di falsi allarmi pari a 19, contro i 10 del modello auto-regressivo. Pertanto il modello auto-regressivo permette, in media, un numero di falsi allarmi di quasi il 50% in meno rispetto a quello polinomiale, confermando il fatto che l'auto-regressivo risulta più affidabile.

Alcuni possibili sviluppi futuri sono legati alla possibilità di fruttare input esogeni, come l'informazione sulla quantità di carboidrati ingeriti durante un pasto, il dosaggio di insulina iniettata e informazioni su eventuale esercizio fisico, per migliorare la qualità e l'accuratezza delle predizioni. Per poter sfruttare tali informazioni, si dovrà ricorrere all'uso algoritmi predittivi basati su modelli più sofisticati, come i modelli ARX e ARMAX, o all'utilizzo di approcci basati sulle reti neurali.



# Appendice A

## Soggetti Dexcom rimanenti

Vengono riportati in questa sezione tutti i grafici delle due predizioni con modello POL(1) ed AR(1), e le tabelle contenenti i guadagni temporali per ogni evento ipo/iperglicemico dei 9 pazienti Dexcom rimanenti.

## A.1 Soggetto No. 3

Presentiamo ora i risultati del terzo soggetto Dexcom:

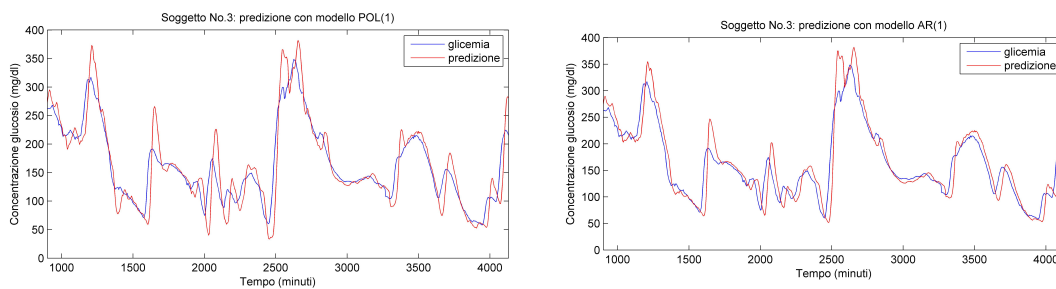


Figura A.1: applicazione dei due modelli al soggetto no.3.

Eventi ipoglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
322	25 min	15 min
607	30 min	20 min
817	30 min	15 min
839	15 min	10 min
1202	20 min	10 min
Guad. medio $\pm$ SD	24 $\pm$ 5.83	14 $\pm$ 3.74

Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
159	10 min	10 min
335	10 min	10 min
512	30 min	30 min
652	10 min	10 min
793	15 min	15 min
866	10 min	10 min
958	10 min	10 min
1039	5 min	0 min
1145	10 min	5 min
1213	5 min	5 min
1468	5 min	5 min
1726	30 min	10 min
Guad. medio $\pm$ SD	12.5 $\pm$ 8.29	10 $\pm$ 7.07

Tabella A.1: risultati sul guadagno temporale per il terzo soggetto.

## A.2 Soggetto No. 4

Presentiamo ora i risultati del quarto soggetto Dexcom:

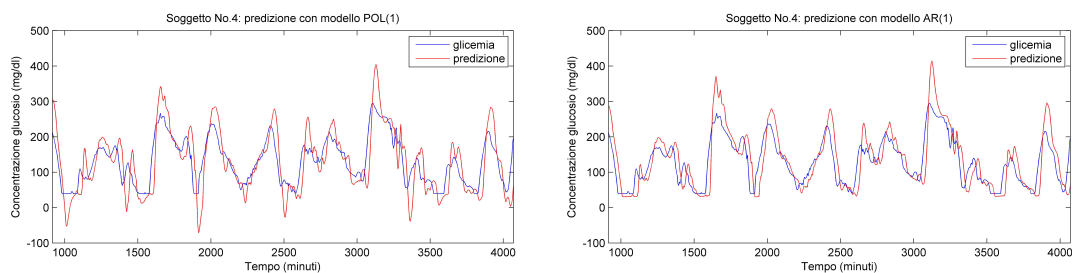


Figura A.2: applicazione dei due modelli al soggetto no.4.

Eventi ipoglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
12	25 min	10 min
53	15 min	5 min
136	10 min	0 min
152	5 min	5 min
234	5 min	5 min
297	30 min	5 min
353	15 min	5 min
524	15 min	5 min
561	5 min	25 min
606	30 min	20 min
659	30 min	20 min
1110	20 min	10 min
1233	10 min	0 min
1436	20 min	5 min
1468	10 min	10 min
1527	20 min	5 min
1753	30 min	5 min
Guad. medio $\pm$ SD	17.35 $\pm$ 8.93	8.23 $\pm$ 6.84

Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
32	25 min	5 min
180	15 min	15 min
221	0 min	0 min
252	25 min	5 min
333	10 min	15 min
414	10 min	10 min
473	10 min	10 min
633	20 min	20 min
671	5 min	0 min
742	20 min	15 min
889	10 min	10 min
975	15 min	15 min
1030	25 min	25 min
1059	30 min	30 min
1084	-5 min	30 min
1142	5 min	5 min
1356	30 min	30 min
1489	30 min	30 min
1564	20 min	20 min
1639	30 min	10 min
1681	25 min	20 min
1791	30 min	20 min
Guad. medio $\pm$ SD	18.57 $\pm$ 9.40	15.45 $\pm$ 9.40

Tabella A.2: risultati sul guadagno temporale per il quarto soggetto.

### A.3 Soggetto No. 5

Presentiamo ora i risultati del quinto soggetto Dexcom:

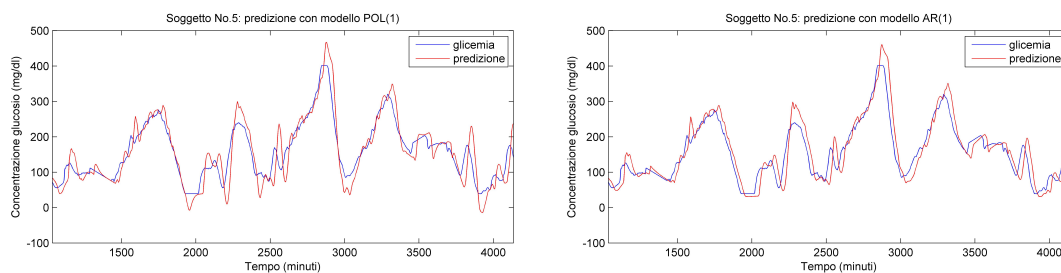


Figura A.3: applicazione dei due modelli al soggetto no.5.

Eventi ipoglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
11	10 min	5 min
185	30 min	10 min
237	10 min	5 min
579	15 min	5 min
786	30 min	10 min
807	15 min	5 min
872	30 min	5 min
1563	0 min	0 min
1817	30 min	10 min
Guad. medio $\pm$ SD	18.88 $\pm$ 10.74	6.11 $\pm$ 3.14

Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
114	5 min	5 min
250	15 min	15 min
332	30 min	30 min
436	30 min	10 min
495	0 min	-10 min
526	5 min	-40 min
676	20 min	15 min
761	-5 min	-25 min
824	15 min	10 min
901	10 min	5 min
1029	10 min	15 min
1052	10 min	5 min
1173	10 min	10 min
1191	5 min	5 min
1507	30 min	30 min
1594	30 min	10 min
1705	15 min	10 min
1754	15 min	5 min
1856	30 min	30 min
Guad. medio $\pm$ SD	15.27 $\pm$ 10.20	14.37 $\pm$ 9.66

Tabella A.3: risultati sul guadagno temporale per il quinto soggetto.

## A.4 Soggetto No. 6

Presentiamo ora i risultati del sesto soggetto Dexcom:

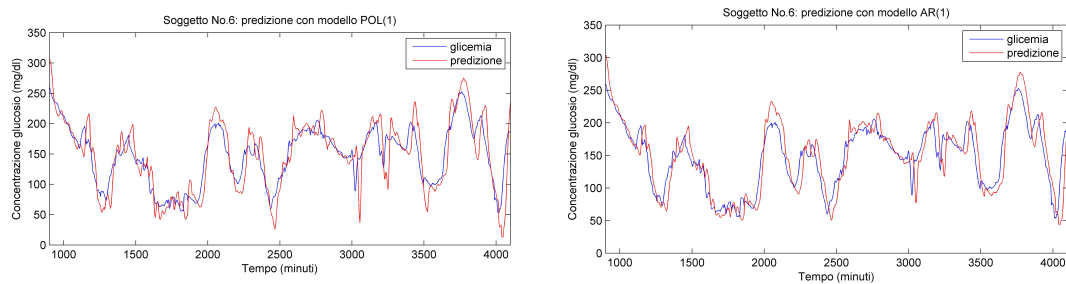


Figura A.4: applicazione dei due modelli al soggetto no.6.

Eventi ipoglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
178	30 min	5 min
233	10 min	5 min
337	30 min	10 min
653	20 min	20 min
793	30 min	30 min
923	30 min	20 min
938	0 min	5 min
1017	30 min	10 min
1529	30 min	30 min
Guad. medio $\pm$ SD	23.33 $\pm$ 10.54	15 $\pm$ 9.71

Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
76	0 min	-5 min
254	30 min	30 min
376	30 min	30 min
472	15 min	10 min
529	0 min	0 min
583	15 min	15 min
622	-5 min	30 min
668	25 min	15 min
829	15 min	15 min
891	20 min	-5 min
956	10 min	10 min
1095	5 min	5 min
1171	15 min	10 min
1249	30 min	5 min
1412	10 min	10 min
1482	15 min	15 min
1814	30 min	30 min
Guad. medio $\pm$ SD	16.56 $\pm$ 9.95	15.33 $\pm$ 9.74

Tabella A.4: risultati sul guadagno temporale per il sesto soggetto.

## A.5 Soggetto No. 7

Presentiamo ora i risultati del settimo soggetto Dexcom:

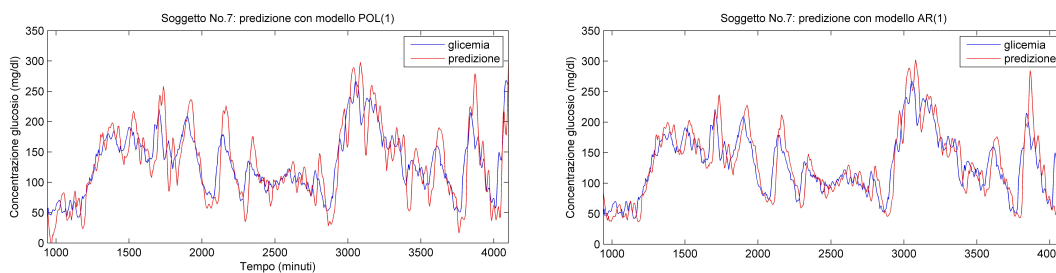


Figura A.5: applicazione dei due modelli al soggetto no.7.

Eventi ipoglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
40	15 min	5 min
308	10 min	5 min
421	15 min	5 min
599	5 min	0 min
651	30 min	5 min
730	10 min	5 min
Guad. medio $\pm$ SD	14.16 $\pm$ 7.86	4.16 $\pm$ 1.86

Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
7	non predetto	non predetto
133	30 min	30 min
153	10 min	5 min
190	5 min	5 min
229	20 min	10 min
451	30 min	30 min
621	30 min	30 min
668	30 min	5 min
756	30 min	10 min
762	30 min	30 min
789	5 min	0 min
813	30 min	5 min
1010	15 min	10 min
1047	30 min	30 min
1163	20 min	20 min
1198	-5 min	-5 min
1263	-5 min	-355 min
1336	10 min	10 min
1354	0 min	30 min
1378	0 min	0 min
1431	10 min	5 min
1463	20 min	0 min
1489	10 min	5 min
1620	25 min	5 min
1696	0 min	5 min
Guad. medio $\pm$ SD	18.18 $\pm$ 10.71	12.72 $\pm$ 11.35

Tabella A.5: risultati sul guadagno temporale per il settimo soggetto.

## A.6 Soggetto No. 8

Presentiamo ora i risultati dell'ottavo soggetto Dexcom:

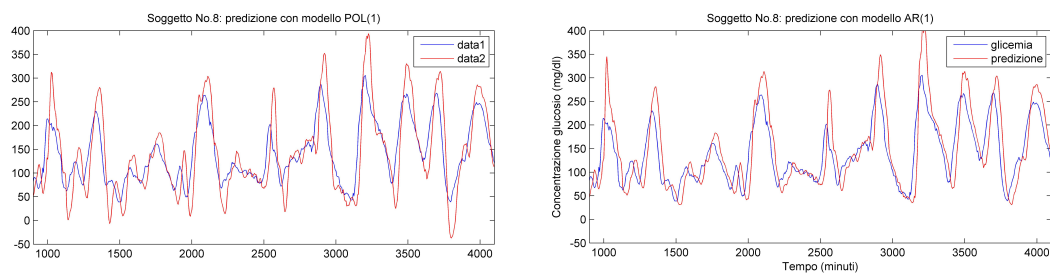


Figura A.6: applicazione dei due modelli al soggetto no.8.

Eventi ipoglicemici			Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)	Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
26	15 min	10 min	72	10 min	10 min
61	5 min	5 min	134	15 min	10 min
97	15 min	15 min	278	15 min	15 min
167	5 min	15 min	380	10 min	10 min
248	20 min	10 min	444	0 min	0 min
263	5 min	5 min	505	10 min	5 min
314	30 min	10 min	561	15 min	5 min
482	30 min	15 min	603	5 min	0 min
627	20 min	5 min	659	10 min	10 min
703	30 min	20 min	808	5 min	5 min
712	30 min	30 min	872	5 min	5 min
856	30 min	30 min	1013	10 min	5 min
920	15 min	10 min	1115	20 min	20 min
1051	30 min	15 min	1153	0 min	-5 min
1206	20 min	5 min	1185	0 min	-5 min
1226	5 min	5 min	1246	15 min	15 min
1280	20 min	5 min	1298	30 min	30 min
1314	25 min	10 min	1336	15 min	10 min
1430	30 min	15 min	1443	10 min	10 min
1493	10 min	10 min	1565	15 min	10 min
			1695	15 min	20 min
Guad. medio $\pm$ SD	19.50 $\pm$ 9.47	12.25 $\pm$ 7.32	Guad. medio $\pm$ SD	10.95 $\pm$ 7	10.26 $\pm$ 7.15

Tabella A.6: risultati sul guadagno temporale per l'ottavo soggetto.

## A.7 Soggetto No. 9

Presentiamo ora i risultati del nono soggetto Dexcom:

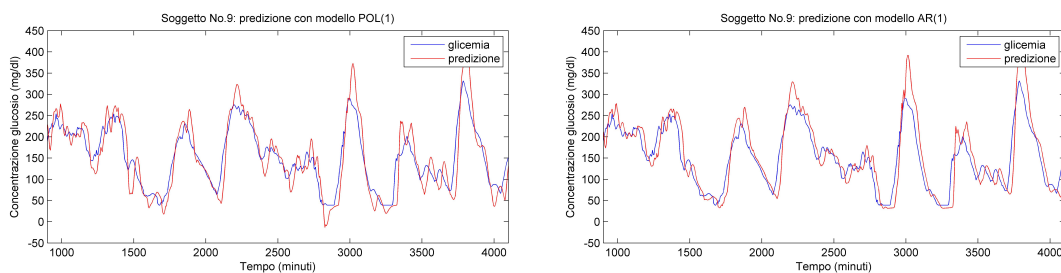


Figura A.7: applicazione dei due modelli al soggetto no.9.

Eventi ipoglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
171	30 min	10 min
271	25 min	20 min
415	15 min	5 min
492	30 min	30 min
665	5 min	10 min
703	15 min	10 min
869	30 min	10 min
939	20 min	5 min
1033	15 min	15 min
1043	0 min	30 min
1337	15 min	10 min
Guad. medio $\pm$ SD	18.18 $\pm$ 9.59	14.09 $\pm$ 8.47

Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
31	25 min	20 min
110	5 min	5 min
216	30 min	30 min
283	15 min	15 min
446	15 min	15 min
532	30 min	30 min
604	10 min	10 min
772	20 min	20 min
955	20 min	20 min
1068	20 min	20 min
1188	10 min	10 min
1247	10 min	10 min
1409	20 min	20 min
1563	30 min	25 min
Guad. medio $\pm$ SD	18.57 $\pm$ 7.88	17.85 $\pm$ 7.24

Tabella A.7: risultati sul guadagno temporale per il nono soggetto.



## A.8 Soggetto No. 10

Presentiamo ora i risultati del decimo soggetto Dexcom:

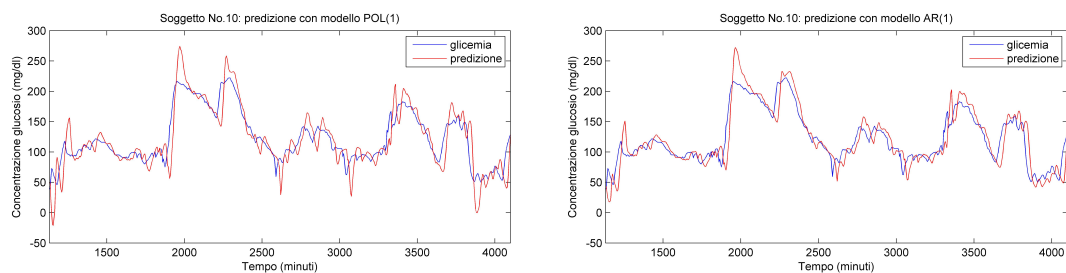


Figura A.8: applicazione dei due modelli al soggetto no.10.

Eventi ipoglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
389	5 min	5 min
550	10 min	5 min
1169	30 min	15 min
1191	15 min	10 min
1667	25 min	10 min
1693	10 min	15 min
Guad. medio $\pm$ SD	15.83 $\pm$ 8.85	10 $\pm$ 4.08

Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
166	15 min	20 min
226	5 min	5 min
461	30 min	30 min
709	20 min	20 min
819	30 min	20 min
904	20 min	15 min
1026	15 min	15 min
1315	25 min	15 min
1604	30 min	30 min
1889	5 min	5 min
1930	10 min	0 min
Guad. medio $\pm$ SD	18.63 $\pm$ 9.06	15.90 $\pm$ 9.24

Tabella A.8: risultati sul guadagno temporale per il decimo soggetto.

## A.9 Soggetto No. 11

Presentiamo ora i risultati dell'undicesimo soggetto Dexcom:

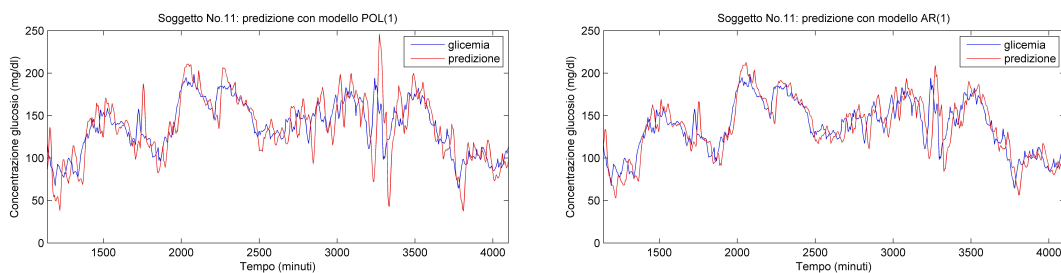


Figura A.9: applicazione dei due modelli al soggetto no.11.

Eventi ipoglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
21	30 min	30 min
538	20 min	15 min
698	5 min	0 min
733	15 min	5 min
1840	5 min	0 min
Guad.medio $\pm$ SD	15 $\pm$ 9.48	10 $\pm$ 11.40

Eventi iperglicemici		
Numero campione	Guadagno POL(1)	Guadagno AR(1)
183	30 min	30 min
230	5 min	5 min
394	5 min	5 min
431	10 min	5 min
487	10 min	25 min
619	20 min	20 min
759	30 min	30 min
837	20 min	20 min
915	15 min	15 min
941	0 min	0 min
1047	5 min	5 min
1181	25 min	10 min
1355	15 min	20 min
1631	30 min	25 min
1670	5 min	5 min
Guad. medio $\pm$ SD	15 $\pm$ 10	14.66 $\pm$ 9.91

Tabella A.9: risultati sul guadagno temporale per l'undicesimo soggetto.

# Bibliografia

- [1] <http://www.introni.it/endocrino.html> (visionato il 20 Ottobre 2011)
- [2] Midrio M et al, *Fisiologia medica*, Piccin, 2011.
- [3] Trifoglio E, *Il monitoraggio continuo del glucosio: sviluppo di una metodologia per il confronto e l'ottimizzazione di algoritmi predittivi*, tesi di laurea magistrale in Bioingegneria, Università di Padova, Aprile 2010.
- [4] <http://www.epicentro.iss.it> (visionato il 21 Ottobre 2011)
- [5] <http://www.diabetes.org> (visionato il 21 Ottobre 2011)
- [6] <http://www.medtronic.com> (visionato il 23 Ottobre 2011)
- [7] <http://www.abbottdiabetescare.com> (visionato il 23 Ottobre 2011)
- [8] <http://www.dexcom.com> (visionato il 24 Ottobre 2011)
- [9] Facchinetti A, Sparacino G and Cobelli C, *An online self-tunable method to denoise CGM sensor data*, IEEE Trans Biomed Eng. 2010 Mar;57(3):634-41.
- [10] Facchinetti A, Sparacino G and Cobelli C, *Online denoising method to handle intraindividual variability of signal-to-noise ratio in continuous glucose monitoring*, IEEE Trans Biomed Eng. 2011 Sep;58(9):2664-71.
- [11] Rebrin K, Sheppard NF Jr and Steil GM, *Use of subcutaneous interstitial fluid glucose to estimate blood glucose: revisiting delay and sensor offset*, J Diabetes Sci Technol. 2010 Sep 1;4(5):1087-98.
- [12] Facchinetti A, Sparacino G and Cobelli C., *Reconstruction of glucose in plasma from interstitial fluid continuous glucose monitoring data: role of sensor calibration*, J Diabetes Sci Technol. 2007 Sep;1(5):617-23.

- [13] Sparacino G, Facchinetti A, Maran A and Cobelli C, *Continuous glucose monitoring, time series and hypo/hyperglycemia prevention: requirements, methods and open problems*, curr Diabetes Rev. 2008 Aug;4(3):181-92.
- [14] Reifman J, Rajaraman S, Gribok A and Ward KW, *Predictive monitoring for improved management of glucose levels*, J Diabetes Sci Technol. 2007 Jul;1(4):478-86.
- [15] Sparacino G, Zanderigo F, Corazza S, Maran A, Facchinetti A and Cobelli C, *Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series*, IEEE Trans Biomed Eng. 2007 May;54(5):931-7.
- [16] <http://www.ap@home.eu> (visionato il 5 Novembre 2011)