

*IL MONITORAGGIO CONTINUO  
DEL GLUCOSIO: SVILUPPO DI  
UNA METODOLOGIA PER IL  
CONFRONTO E  
L'OTTIMIZZAZIONE DI  
ALGORITMI PREDITTIVI*

**Relatore:** Prof. Giovanni Sparacino

**Correlatore:** Ing. Andrea Facchinetti

**Laureando:** Emanuele Trifoglio

Corso di laurea in  
**BIOINGEGNERIA**

ANNO ACCADEMICO 2009/2010



# Indice

---

<b><i>Introduzione</i></b>	<b>5</b>
<b><i>Capitolo 1 – Il diabete e il monitoraggio continuo della glicemia</i></b>	<b>9</b>
<b><i>1.1 Il diabete mellito</i></b>	<b>10</b>
1.1.1 <i>Il sistema di regolazione glucosio insulina</i>	10
1.1.2 <i>Il diabete di tipo 1</i>	11
1.1.3 <i>Il diabete di tipo 2</i>	11
1.1.4 <i>Complicanze del diabete</i>	12
<b><i>1.2 L'automonitoraggio della glicemia</i></b>	<b>13</b>
<b><i>1.3 I sensori CGM</i></b>	<b>16</b>
1.3.1 <i>Dispositivi minimamente invasivi</i>	16
1.3.2 <i>Dispositivi non invasivi</i>	17
1.3.3 <i>Punti di forza dei dispositivi CGM</i>	18
<b><i>1.4 La tecnologia FreeStyleNavigator™</i></b>	<b>19</b>
<b><i>1.5 Accuratezza dei dispositivi CGM</i></b>	<b>22</b>
1.5.1 <i>Aspetti fisiologici e calibrazione</i>	22
1.5.2 <i>Denoising</i>	23
<b><i>1.6 Uso dei dati CGM per la predizione</i></b>	<b>24</b>
1.6.1 <i>Prevenzione delle ipo-iperglicemie mediante l'utilizzo di algoritmi predittivi</i>	24
1.6.2 <i>Predizione: stato dell'arte</i>	25
<b><i>1.7 Presentazione e scopo della tesi</i></b>	<b>27</b>

---

<b>Capitolo 2 – Misura delle prestazioni di algoritmi predittivi: considerazioni teoriche e proposta di un nuovo indice</b>	<b>29</b>
<b>2.1 Database</b>	<b>30</b>
<b>2.2 Predizione attraverso modelli matematici</b>	<b>31</b>
2.2.1 Modello autoregressivo di ordine 1	31
2.2.2 Modello polinomiale di primo grado	33
<b>2.3 Parametri dei predittori e loro ruolo</b>	<b>34</b>
2.3.1 Il coefficiente di oblio o forgetting factor	34
2.3.2 Il prediction horizon PH	37
<b>2.4 Il RMSE per la valutazione della bontà della predizione: pregi e limiti</b>	<b>38</b>
<b>2.5 Definizione di nuove metriche per valutare la bontà della predizione</b>	<b>41</b>
2.5.1 Regolarità della predizione	41
2.5.2 Guadagno temporale della predizione	43
2.5.3 Proposte di 4 nuovi indici candidati	44
<b>2.6 Conclusioni</b>	<b>47</b>
<b>Capitolo 3 – Valutazione dei nuovi indici</b>	<b>49</b>
<b>3.1 Andamento degli indici in funzione di <math>\mu</math> (PH fissato)</b>	<b>50</b>
3.1.1 Soggetti Abbott, predizione AR	51
3.1.2 Soggetti Abbott, predizione LIN	56
3.1.3 Soggetti Dexcom, predizione AR	60
3.1.4 Soggetti Dexcom, predizione LIN	64
3.1.5 Bilancio e individuazione dell'indice migliore	67
<b>3.2 Andamento del <math>\mu</math> ottimo al variare di PH</b>	<b>68</b>
3.2.1 Soggetti Abbott, predizione AR	69
3.2.2 Soggetti Abbott, predizione LIN	73
3.2.3 Soggetti Dexcom, predizione AR	77

---

<i>Indice</i>	<i>3</i>
3.2.4 <i>Soggetti Dexcom, predizione LIN</i>	80
3.2.5 <i>Bilancio</i>	82
<b>3.3 <i>Confronto delle predizioni ottime secondo RMSE e secondo J</i></b>	<b>83</b>
<b>3.4 <i>Conclusioni</i></b>	<b>85</b>
<b><u>Capitolo 4 – Utilizzo della nuova metodologia su dati reali</u></b>	<b><u>87</u></b>
<b>4.1 <i>Ottimizzazione di algoritmi predittivi</i></b>	<b>88</b>
4.1.1 <i>Soggetti Abbott, predizione AR</i>	89
4.1.2 <i>Soggetti Abbott, predizione LIN</i>	93
4.1.3 <i>Soggetti Dexcom, predizione AR</i>	96
4.1.4 <i>Soggetti Dexcom, predizione LIN</i>	99
<b>4.2 <i>Confronto di algoritmi predittivi</i></b>	<b>103</b>
4.2.1 <i>Soggetti Abbott</i>	104
4.2.2 <i>Soggetti Dexcom</i>	106
<b>4.3 <i>Conclusioni e sviluppi futuri</i></b>	<b>109</b>
<b><u>Appendice</u></b>	<b><u>113</u></b>
<b><u>Bibliografia</u></b>	<b><u>125</u></b>

---



# *Introduzione*

Il Diabete Mellito (DM) comprende un gruppo di disturbi metabolici accomunati dal fatto di presentare una persistente instabilità del livello glicemico del sangue, passando da condizioni di iperglicemia (concentrazione di glucosio nel sangue superiore a 180 mg/dl), più frequente, a condizioni di ipoglicemia (concentrazione di glucosio nel sangue inferiore a 70 mg/dl), più rara ma più pericolosa a breve termine.

Il diabete può determinare complicanze acute o croniche. Tra le complicanze acute la più frequente è il coma chetoacidoso, dovuto all'accumulo di prodotti del metabolismo alterato, mentre le complicanze croniche riguardano più specificatamente diversi organi e tessuti, tra cui gli occhi, i reni, il cuore, i vasi sanguigni e i nervi periferici.

Secondo gli ultimi dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono circa 177 milioni le persone affette da diabete in tutto il mondo. Un numero che sembra destinato a raddoppiare entro il 2025, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo, a causa non solo della crescita di popolazione e dell'invecchiamento, ma anche di diete poco idonee, obesità e sedentarietà. Inoltre, nonostante il diabete risulti la quarta causa di morte nella maggior parte dei Paesi ricchi, il 50% dei diabetici non è consapevole della propria condizione, con punte dell'80% in alcuni Paesi [1].

Si può facilmente intuire da questi dati come il diabete rappresenti una malattia con un elevato impatto economico, non solo per gli individui che ne sono affetti e per i familiari, ma anche per i sistemi sanitari nazionali, che utilizzano tra il 2,5% e il 15% delle loro risorse economiche nella cura di questa patologia [2].

Attualmente, la terapia più comune per i paziente diabetici consiste in un mix di autocontrollo della glicemia, somministrazione di insulina, dieta ed esercizio fisico, finalizzato al mantenimento dell'euglicemia, ovvero un livello di glucosio nel sangue compreso tra gli 80 mg/dl e i 120 mg/dl. I pazienti si avvalgono di opportuni strumenti per l'automonitoraggio della glicemia che consentono di ottenere tre-quattro misurazioni al giorno, in base alle quali viene regolata la terapia (principalmente iniezioni di insulina). I più comuni di questi sono le cosiddette penne pungi-dito, che comportano la produzione di una piccola ferita superficiale per l'estrazione di una goccia di sangue. La modalità di

---

monitoraggio descritta viene indicata con SMBG, dall'acronimo inglese di *Self Monitoring of Blood Glucose*.

Gli svantaggi principali di questi strumenti risiedono nell'invasività della procedura per la lettura del valore di glucosio e nel fatto che essi consentono solamente poche misurazioni in una giornata, non essendo quindi in grado di cogliere eventuali episodi di iperglicemia o ipoglicemia durante i periodi tra una misurazione e l'altra.

Per questo motivo, sono stati sviluppati, e comparsi sul mercato a partire dal 2000, nuovi dispositivi che consentono un monitoraggio (quasi) continuo della glicemia, con una misura ogni 1-5 minuti, detti dispositivi per il *Continuous Glucose Monitoring* (CGM).

Tali dispositivi CGM possono essere considerati un efficace strumento per il miglioramento della terapia del diabete. Un monitoraggio continuo del valore del glucosio consente infatti di individuare un numero maggiore di episodi pericolosi rispetto al convenzionale SMBG e di effettuare un'analisi retrospettiva dell'andamento glicemico stesso, in base alla quale si può aggiustare opportunamente la terapia. Molti dispositivi CGM inoltre incorporano al loro interno un meccanismo che consente di generare allarmi quando la glicemia oltrepassa le soglie del range di normalità. Infine, l'aspetto più innovativo e potenzialmente utile di questi sensori sta nel fatto che la grande quantità di dati fornita può essere sfruttata per prevenire (piuttosto che semplicemente individuare) episodi di ipo e iperglicemia, per esempio generando un allarme con 20-30 minuti di preavviso e consentendo quindi di intervenire in anticipo [11]. Tuttavia gli algoritmi utilizzati per la prevenzione degli episodi pericolosi sono ancora poco sofisticati e tendono a dare un consistente numero di falsi allarmi.

La recente acquisizione di grandi quantità di dati ottenuti con sensori CGM ha promosso una ricerca finalizzata al miglioramento dei metodi di predizione già esistenti e allo sviluppo di nuovi algoritmi.

In letteratura sono stati svolti numerosi lavori a riguardo, tuttavia non è attualmente disponibile una metodologia affidabile per analizzare i risultati degli algoritmi predittivi. L'unico strumento finora utilizzato a tale scopo è rappresentato dall'errore di predizione, che però si mostrerà non avere la necessaria affidabilità. Scopo della tesi sarà quindi costruire una metodologia più robusta ed affidabile, che consentirà anche di ottimizzare e confrontare gli algoritmi di predizione. Il nuovo indice che verrà proposto nel presente lavoro si dimostrerà superiore del tradizionale errore di predizione nell'analizzare le

---

prestazioni degli algoritmi predittivi e consentirà con successo anche di ottimizzare un dato algoritmo e di metterne a confronto di diversi.

La tesi sarà strutturata come segue:

Nel Capitolo 1 verranno descritti la patologia del diabete e le tecnologie utilizzate per il CGM. Verrà poi eseguita una rapida panoramica sui vari dispositivi CGM attualmente esistenti, con particolare riferimento al FreeStyle Navigator™ della Abbott Diabetes Care (da cui proviene la porzione più consistente del database utilizzato nella presente tesi). Verranno poi illustrati i vantaggi e i problemi ancora aperti legati all'utilizzo di tali dispositivi. In particolare verrà affrontata la tematica della predizione al fine di prevenire eventi di ipo-iper glicemia. Verranno descritte le tecniche finora adottate in letteratura e saranno quindi esplicitati dettagliatamente gli scopi della tesi.

Nel Capitolo 2 verrà analizzato il problema di come analizzare le prestazioni di un algoritmo predittivo, illustrando quali siano le grandezze di maggiore interesse e utilità clinica che devono essere prese in esame per valutare la bontà di una predizione. Sulla base di queste considerazioni verranno proposti dei nuovi indici per ottimizzare e confrontare gli algoritmi predittivi.

Nel Capitolo 3 si procederà alla valutazione dei nuovi indici proposti nel Capitolo 3 e alla scelta del migliore di essi.

Nel Capitolo 4 il nuovo indice verrà utilizzato per ottimizzare gli algoritmi predittivi (ovvero determinare il valore dei parametri dell'algoritmo che consente di ottenere le prestazioni migliori) e per mettere a confronto algoritmi predittivi diversi. Infine, verranno tracciate le conclusioni dell'analisi svolta e proposte delle riflessioni sui possibili futuri sviluppi legati al lavoro portato avanti in questa tesi.

---



# ***Capitolo 1***

## ***Il diabete e il monitoraggio continuo della glicemia***

*In questo primo capitolo verrà dapprima descritta brevemente la patologia del diabete e le problematiche ad essa associate sia in termini di complicazioni per i pazienti sia in termini di costi sociali. Quindi verranno presentati e descritti alcuni dei sensori attualmente disponibili per il monitoraggio continuo del glucosio (in Inglese Continuous Glucose Monitoring – CGM), i vantaggi, gli svantaggi e le problematiche ancora aperte legate al loro utilizzo.*

## ***1.1 Il diabete mellito***

### ***1.1.1 Il sistema di regolazione glucosio insulina***

Il diabete mellito è una patologia così diffusa da essere ormai considerata una patologia sociale. Infatti il numero attuale di diabetici nel mondo è calcolato in 177 milioni di individui, stima che è destinata a raddoppiare nel giro di pochi anni secondo le previsioni dell'OMS [2]. Questi dati rappresentano una sottostima del fenomeno dato che vi è almeno un paziente con diabete mellito non diagnosticato ogni due noti, ma ciò che rende questa patologia un vero problema socio-economico è la sua relazione con complicanze altamente invalidanti. I pazienti diabetici presentano, rispetto alla popolazione generale, una mortalità pressoché doppia, legata ad un rischio di malattie cardio-vascolari 3-4 volte maggiore rispetto a un soggetto sano. Il diabete comporta inoltre alterazioni ai vasi di piccolo calibro con conseguenti danni alla retina, ai reni e ai nervi. L'interessamento del sistema nervoso, noto come neuropatia diabetica, è responsabile di sintomatologie dolorose agli arti inferiori, ipotensione ortostatica, disturbi digestivi e molto altro. Tutto ciò chiarisce come per la diagnosi, e la cura di questa malattia sia necessario un impegno finanziario tale da porre il diabete mellito tra le prime voci di spesa del sistema sanitario nazionale, senza contare ovviamente l'aggravio della salute e della qualità di vita delle persone che ne vengono colpite [10].

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

Gli zuccheri semplici e quelli complessi (amidi) presenti negli alimenti (es. pane, pasta, dolci, frutta, latte) durante la digestione vengono trasformati in glucosio (uno zucchero semplice) che è la principale fonte di energia dell'organismo, nonché l'unica per il cervello. Il glucosio entra nel sangue e passa poi all'interno delle cellule per fornire energia o essere ulteriormente trasformato in altre sostanze. Affinché il glucosio possa entrare nelle cellule è indispensabile la presenza dell'insulina. L'insulina è un ormone prodotto da cellule particolari, chiamate  $\beta$ -cellule, presenti nel pancreas. Quando mangiamo, il pancreas produce la giusta quantità di insulina per consentire l'ingresso del glucosio all'interno delle cellule. Nelle persone affette da diabete, però, il pancreas produce una quantità insufficiente di insulina, o non la produce affatto, oppure

---

le cellule non rispondono adeguatamente all'insulina prodotta dal pancreas (insulinoresistenza).

Come conseguenza, la concentrazione del glucosio nel sangue aumenta al di sopra dei livelli normali (120-140 mg/dl), passa nell'urina e viene così eliminato dall'organismo. Il corpo perde in questo modo la sua principale fonte di energia, pur essendoci paradossalmente un eccesso di glucosio nel sangue. Il termine “mellito” sta infatti proprio ad indicare il sapore dolce delle urine dei pazienti diabetici, uno dei segnali clinici più distintivi della patologia.

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

### ***1.1.2 Il diabete di tipo 1***

Il diabete di tipo 1 (un tempo conosciuto come diabete insulino-dipendente o diabete giovanile) viene considerato una malattia autoimmune. Nel diabete di tipo 1, il sistema immunitario attacca e distrugge le  $\beta$ -cellule del pancreas che producono l'insulina. Il pancreas riesce a produrre solo piccole quantità di insulina o addirittura non ne produce affatto. Il paziente ha perciò bisogno di ricevere, attraverso iniezioni quotidiane, l'insulina che gli serve per poter sopravvivere. Al momento, risultano ancora sconosciuti i motivi per i quali il sistema immunitario attacchi le cellule beta, ma si ritiene che siano coinvolti sia fattori genetici che fattori virali. Il diabete di tipo 1 si sviluppa più frequentemente nei bambini e nei giovani adulti, ma la malattia può presentarsi a tutte le età. Circa il 10% delle persone affette da diabete ha un diabete di tipo 1. I sintomi di questo tipo di diabete si manifestano in un breve arco di tempo, anche se la distruzione della  $\beta$ -cellule può essere iniziata molto tempo prima. Comprendono sete intensa e aumentata produzione di urina, fame, perdita di peso, visione offuscata e stanchezza profonda. Se il diabete non viene diagnosticato e trattato con insulina, la persona affetta può andare incontro a coma e a morte [3].

### ***1.1.3 Il diabete di tipo 2***

Il diabete di tipo 2 (un tempo conosciuto come diabete mellito non insulino-dipendente) è la forma più frequente (90% circa) nella quale si presenta la patologia. In Italia si stima che circa il 5,5-6% della popolazione soffra di diabete di tipo 2 ma solo la metà dei casi viene diagnosticata. Questa forma di diabete normalmente si sviluppa negli adulti al di

---

sopra dei 40 anni ed è più frequente oltre i 55 anni. Circa l'80% delle persone con diabete di tipo 2 è in sovrappeso.

Nel diabete di tipo 2, il pancreas generalmente produce l'insulina ma, per diverse ragioni, le cellule non riescono ad utilizzarla in modo efficiente, inoltre la produzione stessa risulta in generale difettosa. Il risultato finale è, anche nel caso del diabete di tipo 2, un aumento del glucosio nel sangue al di sopra dei valori normali e l'incapacità dell'organismo di utilizzare in modo efficiente la sua principale fonte di energia.

I sintomi del diabete di tipo 2 si sviluppano gradualmente e non sono così evidenti come nel diabete di tipo 1. Sono costituiti principalmente da sensazione di stanchezza o malessere, frequente bisogno di urinare (soprattutto di notte), sete inusuale, perdita di peso, visione offuscata, infezioni frequenti e lenta guarigione delle ferite [3].

#### ***1.1.4 Complicanze del diabete***

Tra le complicanze principali causate dal diabete mellito si distinguono le complicanze acute o a breve termine, associate agli eventi di ipoglicemia, e le complicanze croniche o a lungo termine, associate invece agli eventi di iperglicemia.

Se il livello di glucosio nel sangue scende al di sotto della soglia critica di 70 mg/dl si parla di ipoglicemia. Nei pazienti diabetici gli episodi di ipoglicemia sono meno frequenti rispetto a quelli di iperglicemia, ma sono quelli che producono danni a breve termine che possono risultare fatali per il paziente stesso: la carenza infatti dell'unico "carburante" per il sistema nervoso può portare alla perdita dei sensi, al coma e alla morte.

Se il livello del glucosio supera invece i 180 mg/dl si parla di iperglicemia. Gli episodi di iperglicemia sono molto più frequenti di quelli di ipoglicemia e, in alcuni pazienti, lo stato iperglicemico rappresenta addirittura la "norma" durante la giornata. Le complicanze croniche derivanti riguardano diversi organi e tessuti, tra cui gli occhi, i reni, il cuore, i vasi sanguigni e i nervi periferici. La retinopatia diabetica è un danno a carico dei piccoli vasi sanguigni che irrorano la retina, con perdita delle facoltà visive. Inoltre, le persone diabetiche hanno maggiori probabilità di sviluppare malattie oculari come glaucoma e cataratta. La nefropatia diabetica consiste in una riduzione progressiva della funzione di filtro del rene che, se non trattata, può condurre all'insufficienza renale fino alla necessità di dialisi o addirittura trapianto del rene. Per quanto riguarda l'apparato circolatorio, il rischio di malattie cardiovascolari è da 2 a 4 volte più alto nelle persone con diabete che nel resto della popolazione causando, nei paesi industrializzati, oltre il

---

50% delle morti per diabete. Una delle complicazioni più frequenti è la neuropatia diabetica che secondo l'OMS si manifesta a livelli diversi nel 50% dei diabetici. Può causare perdita di sensibilità, dolore di diversa intensità e danni agli arti, con necessità di amputazione nei casi più gravi. Può comportare disfunzioni del cuore, degli occhi, dello stomaco ed è una delle principali cause di impotenza maschile. Inoltre le modificazioni della struttura dei vasi sanguigni e dei nervi possono causare ulcerazioni e problemi a livello degli arti inferiori, soprattutto del piede (piede diabetico), a causa dei carichi che sopporta. Questo può rendere necessaria l'amputazione degli arti e statisticamente costituisce la prima causa di amputazione degli arti inferiori di origine non traumatica [3].

## ***1.2 L'automonitoraggio della glicemia***

L'obiettivo del trattamento del diabete è quello di mantenere la concentrazione del glucosio nel sangue il più possibile vicino alla normalità, ovvero all'interno della fascia 80-120 mg/dl (il cosiddetto range di euglicemia). Gli studi condotti, durati molti anni e che hanno coinvolto migliaia di persone diabetiche, hanno dimostrato che se si raggiunge questo obiettivo vengono ridotti i rischi di sviluppare le gravi complicanze del diabete a carico di organi come gli occhi, il rene e i nervi.

Fino agli anni '50 non vi erano conoscenze sul valore reale della glicemia durante la terapia, la quale si basava esclusivamente sull'iniezione di insulina e su un equilibrato mix di dieta ed esercizio fisico.

A partire dagli anni '80 un notevole miglioramento nella terapia è stato reso possibile grazie allo sviluppo di nuove tecnologie e di nuovi dispositivi che consentivano al paziente stesso di controllare il livello di glucosio nel sangue più volte nell'arco di una giornata (*Self Monitoring of Blood Glucose*, SMBG). Questi dispositivi sono costituiti da un pungidito che consente di prelevare una goccia di sangue capillare dal polpastrello e da un misuratore che fornisce il valore glicemico del campione prelevato espresso generalmente in mg/dl (Figura 1.1).

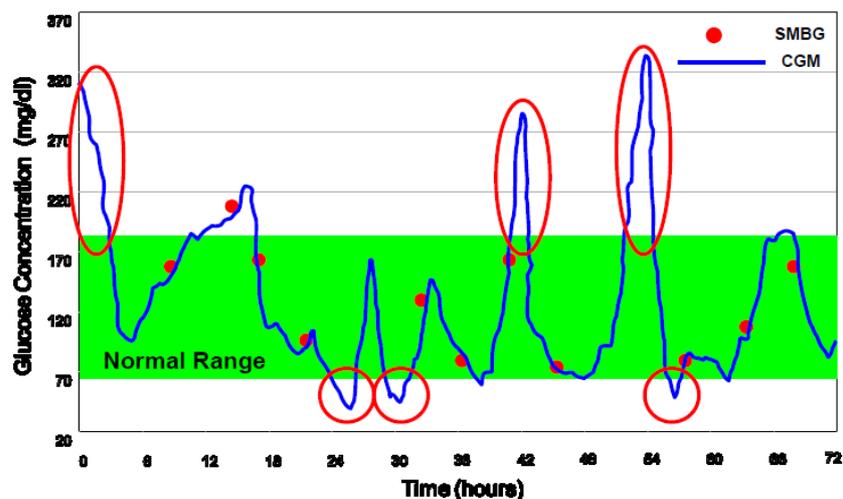
---



**Figura 1.1:** *Dispositivo pungi-dito per l'SMBG*

La procedura di prelievo o monitoraggio avviene circa 3-4 volte al giorno e, solitamente, dopo i pasti. In base ai valori così misurati è possibile regolare l'iniezione di insulina o l'assunzione di farmaci ipoglicemizzanti da parte del paziente stesso. Questi strumenti hanno permesso un notevole miglioramento nel trattamento della patologia, tuttavia presentano ancora delle forti limitazioni. Innanzitutto la necessità di prelevare dei campioni di sangue più volte al giorno rende l'SMBG una procedura invasiva, seppur in maniera limitata. Ma ancor più, l'SMBG risulta insufficiente ad individuare episodi di iperglicemia e ipoglicemia dovuti alle ampie variazioni glicemiche che si hanno nell'arco della giornata in relazione alla dieta, all'attività fisica e alla terapia farmacologica seguita. La Figura 1.2 mette bene in evidenza come, nell'arco di una giornata, le sole 4 misure SMBG (pallini rossi) non consentano di monitorare sufficientemente l'andamento della glicemia, che si nota variare molto di più di quello che si potrebbe invece pensare dalle misurazioni effettuate con pungi-dito. In figura, la linea continua blu rappresenta invece la misurazione quasi continua effettuata con un dispositivo CGM e mostra che il segnale non rimane sempre confinato all'interno della fascia euglicemica (zona verde), ma presenta spesso delle escursioni (zone cerchiata in rosso), sia iperglicemiche che ipoglicemiche, che le misurazioni SMBG non possono rilevare.

## SMBG vs CGM



**Figura 1.2:** Confronto tra misurazioni SMBG (pallini rossi) e misurazioni CGM (linea continua blu). L'SMBG non coglie le escursioni (cerchiate in rosso) al di fuori del range di normalità (fascia verde) che invece il CGM rileva.

Appare quindi evidente come la necessità di monitorare la glicemia con una frequenza il più alta possibile sia uno degli aspetti chiave per migliorare la terapia della patologia. Prima del 2000 l'unico modo per ottenere una misura più frequente della glicemia rispetto al sistema SMBG era quella del campionamento frequente in vena (per esempio ogni 15 minuti) presso i laboratori clinici, tecnica tutt'ora utilizzata. Tuttavia l'elevata invasività della procedura non ne consente un utilizzo destinato al monitoraggio vero e proprio, ma solamente ad un aggiustamento della terapia in maniera retrospettiva grazie alle informazioni raccolte, prevalentemente per scopi di ricerca.

A partire dal 2000 sono state sviluppate nuove tecniche che consentono di monitorare in modo quasi continuo la glicemia nell'arco della giornata e che, contemporaneamente, riducono al minimo l'invasività della procedura. Questi nuovi sistemi si basano sull'utilizzo dei dispositivi CGM. È evidente che la possibilità di avere a disposizione un segnale continuo porta numerosi vantaggi, tra i quali la possibilità di riconoscere eventi rischiosi in tempo reale, e utilizzare la grande mole di dati raccolti in maniera retrospettiva per aggiustare la terapia, ma soprattutto anche in maniera prospettiva, cercando di fornire una predizione sul valore di glicemia nell'immediato futuro e dando quindi la possibilità di intervenire in anticipo.

## 1.3 I sensori CGM

I dispositivi CGM sono in grado di misurare la concentrazione di glucosio con una frequenza molto alta (ogni 1-5 minuti) e per diversi giorni consecutivi (fino a una settimana). Costituiscono quindi un notevole passo avanti nel campo del monitoraggio della glicemia rispetto ai sistemi tradizionali SMBG.

Da un punto di vista tecnologico, i sensori CGM possono essere divisi in 2 categorie: dispositivi minimamente invasivi e dispositivi non invasivi.

### 1.3.1 Dispositivi minimamente invasivi

I dispositivi minimamente invasivi devono il loro nome al fatto che il sensore non misura direttamente la concentrazione di glucosio nel sangue, ma nel fluido interstiziale, ovvero nello spazio tra il capillare e le cellule, dove le sostanze nutritive, tra cui il glucosio stesso, diffondono dal vaso sanguigno prima di essere assorbite dalle cellule stesse. I dispositivi CGM minimamente invasivi sono in generale costituiti da:

- un sensore impiantato nel sottocute, solitamente nel braccio o nella zona addominale
- un dispositivo di visualizzazione indossabile, come ad esempio un piccolo monitor che può essere fissato al polso
- un dispositivo tascabile di memorizzazione ed elaborazione, che può comunicare col sensore e col display via cavo o con tecnologia wireless

In generale la misura effettuata dal sensore è solo una stima della glicemia reale. Infatti il sensore misura un segnale grezzo (generalmente una corrente in mV o mA) prodotto da reazioni chimiche, quali la glucosio-ossidasi, segnale che è proporzionale alla concentrazione di glucosio nel sito dove il sensore è posizionato. In questo caso il sito di impianto è il fluido interstiziale, ed è quindi necessaria una procedura di calibrazione per convertire la misura di concentrazione nell'interstizio in una stima della concentrazione di glucosio nel plasma. Il processo di calibrazione è uno degli aspetti critici legati all'utilizzo dei dispositivi CGM, e verrà affrontato con più dettaglio nel paragrafo 1.5.1.

Tra i più importanti dispositivi minimamente invasivi ricordiamo:

---

- CGMS® System Gold™ (Medtronic MiniMed, Northridge, CA), che ha ricevuto l'approvazione della FDA nel Marzo del 2001 [6];
- Guardian® Real-Time Medtronic MiniMed, Northridge, CA), che ha ricevuto l'approvazione della FDA nel Giugno del 2005 [9];
- GlucoDay® (Menarini Diagnostic, Firenze, ITA), che ha ricevuto il marchio CE in Europa (non è stata fatta richiesta di approvazione alla FDA) [7];
- STS-7™ (Dexcom, San Diego, CA), che ha ricevuto l'approvazione della FDA nel Giugno del 2007 [5];
- FreeStyle Navigator™ (Abbott Laboratories, Alameda, CA), che ha ricevuto l'approvazione della FDA nel Marzo del 2008 [4].

In particolare, il FreeStyle Navigator™, da cui proviene la maggior parte dei dati utilizzati nella presente tesi, verrà descritto con maggiore dettaglio nel paragrafo 1.4.

### ***1.3.2 Dispositivi non invasivi***

I dispositivi CGM non invasivi rappresentano ovviamente la frontiera più attraente nel campo del monitoraggio della glicemia. Sono tutt'ora in fase di sviluppo e, nonostante i risultati già ottenuti, ci vorranno ancora diversi anni di ricerca per il loro perfezionamento, mirato principalmente a migliorare la qualità della misura fornita.

A differenza dei dispositivi minimamente invasivi che effettuano la misura di glucosio nell'interstizio, quelli non invasivi utilizzano svariati metodi di misura transcutanei, tra cui tecniche di irradiazione del tessuto, analisi delle radiazioni assorbite e di scatter, metodi ottici come le radiazioni infrarosse, la spettroscopia di Raman, la polarimetria, la luce scatter e la spettroscopia fotoacustica.

Di seguito è riportato un breve elenco dei più interessanti dispositivi non invasivi e del corrispondente principio di funzionamento:

- GlucoWatch G2 Biographer (Cygnus, Inc., Redwood City, CA), approvato dalla FDA nel 2001 [22]: il dispositivo utilizza una carica elettrica per espellere il sodio e il cloro all'esterno della pelle del paziente; il glucosio viene anch'esso espulso passivamente con l'acqua di idratazione dei sali. La soluzione così estratta dal paziente viene ossidata e ne viene misurato il contenuto di glucosio. Tale prodotto
-

è però stato ritirato dal mercato nel 2006 a causa dei numerosi casi di irritazioni cutanee causate dal suo utilizzo.

- Aprise (Glucon Inc., Boulder, CO): il dispositivo si basa su un interessante metodo cosiddetto foto acustico [24]. Una luce laser viene applicata alla pelle in corrispondenza di un vaso sanguigno, causando un piccolo ma rapido incremento della temperatura del vaso stesso e producendo un leggero suono. Il dispositivo è in grado di “catturare” il suono e di determinare il livello di glucosio nel sangue in base alle caratteristiche acustiche del suono. A differenza degli altri dispositivi, l’Aprise non misura il glucosio nell’interstizio ma direttamente nel sangue. Il dispositivo tuttavia non è ancora stato approvato dalla FDA.
- NBM (OrSense Ltd., Nes Ziona, Israele): il dispositivo si basa sulla spettroscopia di occlusione [13]. La misurazione avviene attraverso una sonda posizionata sul dito. La sonda è dotata di sorgenti di luce e sensori operanti nel campo del vicino infrarosso (red/near-infrared, RNIR) e di dispositivi pneumatici che producono una pressione ultra sistolica in grado di occludere il vaso. La tecnologia è basata sugli effetti diretti del glucosio sulle proprietà di scattering dell’organo: il glucosio infatti abbassa il coefficiente di scattering del tessuto e, a causa del minor numero di fotoni assorbiti, l’intensità della luce aumenta. Il dispositivo tuttavia è ancora allo stadio prototipale e non è stata ancora richiesta l’approvazione né della CE né della FDA.
- Solianis Multisensor (Solianis Monitoring AG, Zürich, CH): il dispositivo utilizza la Spettroscopia d’Impedenza (IS) per rilevare le variazioni della concentrazione di glucosio [8]. La tecnologia IS utilizza frequenze comprese tra i 100 kHz e gli 8 GHz per misurare gli effetti sulla conduttività del dispositivo provocati da cambiamenti del livello di glucosio nel sangue, nelle cellule e nel fluido interstiziale. Il dispositivo è ancora in fase di sviluppo e non è ancora stata richiesta l’approvazione della CE.

### ***1.3.3 Punti di forza dei dispositivi CGM***

I dispositivi CGM hanno il grande vantaggio di fornire sia al medico curante che al paziente stesso un’informazione molto più completa e dettagliata sul profilo glicemico rispetto ai sistemi SMBG. La possibilità di avere a disposizione il profilo in tempo reale e anche l’informazione sul trend attuale risulta estremamente utile nel miglioramento della

---

terapia, come ad esempio nell'aggiustamento della dieta e del dosaggio di insulina. Un altro vantaggio significativo è rappresentato dal fatto che in molti dispositivi CGM sono presenti sistemi capaci di generare allarmi acustici e visivi quando il livello di glucosio oltrepassa le soglie del range di normalità. Inoltre, la grande mole di dati a disposizione può essere utilizzata non solo per limitarsi a segnalare gli eventi rischiosi, ma piuttosto per cercare di prevenirli, generando per esempio un'allerta con 20-30 minuti di anticipo. Tutto ciò consente evidentemente al paziente diabetico di essere più autosufficiente nella gestione sia della terapia sia degli eventi critici. D'altra parte però la maggior quantità di informazione che il paziente si trova a dover gestire richiede al paziente stesso una maggiore conoscenza degli aspetti fisiologici legati alla patologia e degli aspetti tecnologici legati allo strumento di misura.

## ***1.4 La tecnologia FreeStyle Navigator™***

Il FreeStyle Navigator™ prodotto dalla Abbott Diabetes Care è un sensore sottocutaneo elettrochimico che può essere indossato per un massimo di 5 giorni circa e che quindi rientra nella categoria dei dispositivi CGM minimamente invasivi. Risulta composto da:

- ✓ un sensore (Figura 1.3), che generalmente viene posizionato sulla parte superiore del braccio o sull'addome e fissato con uno speciale adesivo;



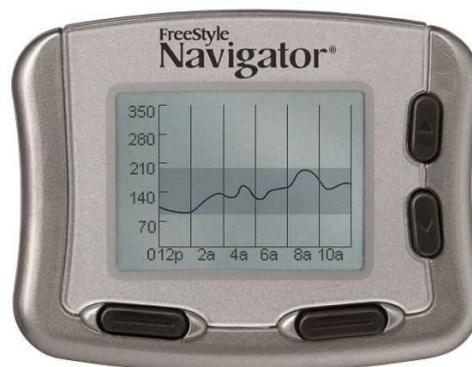
**Figura 1.3:** *FreeStyle Navigator™, sensore [4]*

- ✓ un trasmettitore (Figura 1.4), che è collegato al sensore e che invia le misurazioni di glucosio al ricevitore con modalità wireless;
-



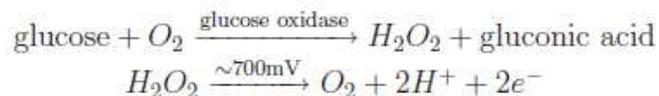
**Figura 1.4:** *FreeStyle Navigator™*, trasmettitore [4]

- ✓ un ricevitore (Figura 1.5), che è in grado di memorizzare tutte le letture di glucosio per un periodo di oltre 60 giorni, e che dà informazioni dettagliate sull'andamento della glicemia in tempo reale.



**Figura 1.5:** *FreeStyle Navigator™*, ricevitore [4]

Il sensore elettrochimico usato dal FreeStyle Navigator™ è simile al sensore amperometrico basato sulla glucosio-ossidasi che in genere viene utilizzato dalla MiniMed Medtronic. Il principio di misurazione basato su glucosio-ossidasi sfrutta la generazione di perossido idrogenato a partire da glucosio e ossigeno grazie all'enzima glucosio-ossidasi:



Il perossido di idrogeno viene quindi ossidato da uno specifico elettrodo che causa il movimento di elettroni e un amperometro misura la corrente così generata. La corrente misurata verrà poi convertita in una stima della glicemia attraverso la procedura di calibrazione, che si basa su misurazioni SMBG, necessarie dopo 10, 12, 24 e 72 ore dopo l'inserimento del sensore.

La limitazione principale di questo principio di funzionamento sta nel fatto che la reazione richiede una molecola di ossigeno per ogni molecola di glucosio, ma il glucosio è presente all'interno del corpo in quantità maggiori rispetto a quelle dell'ossigeno, che diventa quindi un reagente limitante. Per questo, il sensore misura non tanto la concentrazione di glucosio, ma quella di ossigeno. Per superare questo problema, il FreeStyle Navigator™ si avvale della tecnologia Wired Enzyme™, che consente di ridurre la dipendenza dall'ossigeno nella misura della concentrazione di glucosio e che offre anche i vantaggi di una migliore stabilità del sensore e di una minimizzazione di risposta alle comuni interferenze elettroattive.

Il sensore è inoltre integrato con un semplice meccanismo di predizione che si basa principalmente su un'estrapolazione lineare degli ultimi campioni e che quindi consente di fornire una valutazione in tempo reale sul trend che il segnale glicemico sta assumendo.

Per valutare la bontà delle performance del FreeStyleNavigator™, sono state messe a confronto le misure del sensore con misurazioni del glucosio eseguite direttamente nel plasma e utilizzate come riferimento [16], e anche con misurazioni provenienti da altri sensori CGM [14, 17]. I risultati hanno mostrato che le letture del FreeStyle Navigator™ sono molto accurate (il 98,4% delle misure sono corrette in accordo con i criteri della FDA [14]).

---

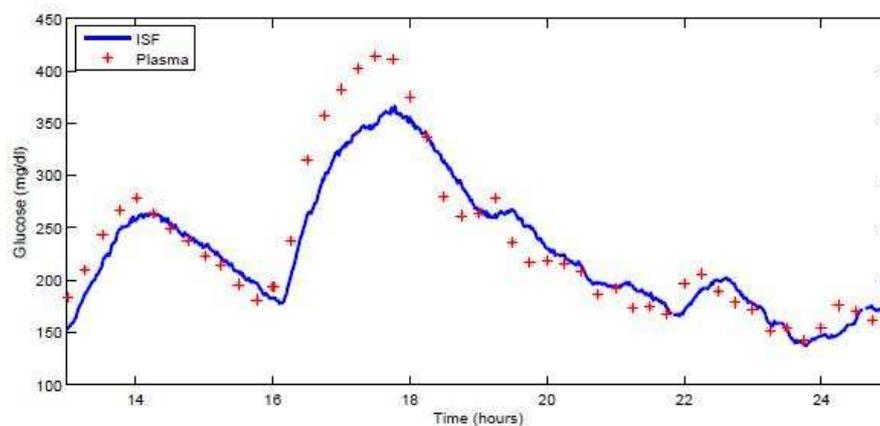
## 1.5 Accuratezza dei dispositivi CGM

Occorre sottolineare che i dispositivi CGM non rappresentano ancora una soluzione alternativa all'approccio SMBG, ma per ora solo un'integrazione, senza dubbio molto utile, ma non ancora sostitutiva. Ciò è dovuto principalmente all'ancor bassa accuratezza della misura che tali dispositivi forniscono. Vi sono inoltre problemi legati alla calibrazione e al filtraggio dei dati che risultano tutt'ora problemi aperti, di cui ora si parlerà brevemente.

### 1.5.1 Aspetti fisiologici e calibrazione

Come già detto, per ridurre al minimo l'invasività della procedura di lettura della glicemia, i dispositivi CGM misurano un segnale che è proporzionale alla concentrazione di glucosio nell'interstizio. Ma il metabolismo del glucosio è regolato in base al livello di glucosio nel plasma ed è quindi necessario tenere in considerazione la relazione esistente tra le due concentrazioni nei due diversi siti per ottenere una misurazione corretta.

Per descrivere la dinamica plasma-interstizio sono stati utilizzati diversi modelli in letteratura, come per esempio, il modello compartimentale di Rebrin ed altri [20]. I risultati mostrano che la concentrazione di glucosio nell'interstizio risulta essere una versione distorta del segnale glicemico nel plasma. Come si può notare dalla Figura 1.6, la distorsione del segnale consiste in uno shift orizzontale, legato al ritardo fisiologico con cui il glucosio diffonde dal plasma all'interstizio attraverso la parete del capillare, e uno shift verticale, legato invece al deterioramento del sensore.



**Figura 1.6:** Confronto tra misurazione plasmatiche di riferimento (rosso) e misurazioni CGM (blu) [23]

Se il segnale misurato dai dispositivi CGM fosse direttamente proporzionale alla concentrazione di glucosio nel sangue, la calibrazione del sensore sarebbe molto precisa. Ma il segnale misurato è in realtà proporzionale alla concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale che risulta essere, come già detto, una versione distorta della concentrazione di glucosio nel sangue, ed è quindi necessaria un'operazione di calibrazione che deve tenere conto della complessa dinamica plasma-interstizio. Inoltre, a causa del contatto del sensore con i fluidi biologici, alcune parti tecnologiche del sensore stesso vanno incontro ad un deterioramento progressivo, introducendo nella misura un errore, che spiega lo shift verticale di Figura 1.6, come già accennato. Proprio per questo, la procedura di calibrazione dev'essere ripetuta più volte durante l'utilizzo del dispositivo (per esempio, nel FreeStyle Navigator™ dopo 10, 12, 24 e 72 ore dall'impianto), utilizzando delle misurazioni SMBG di riferimento.

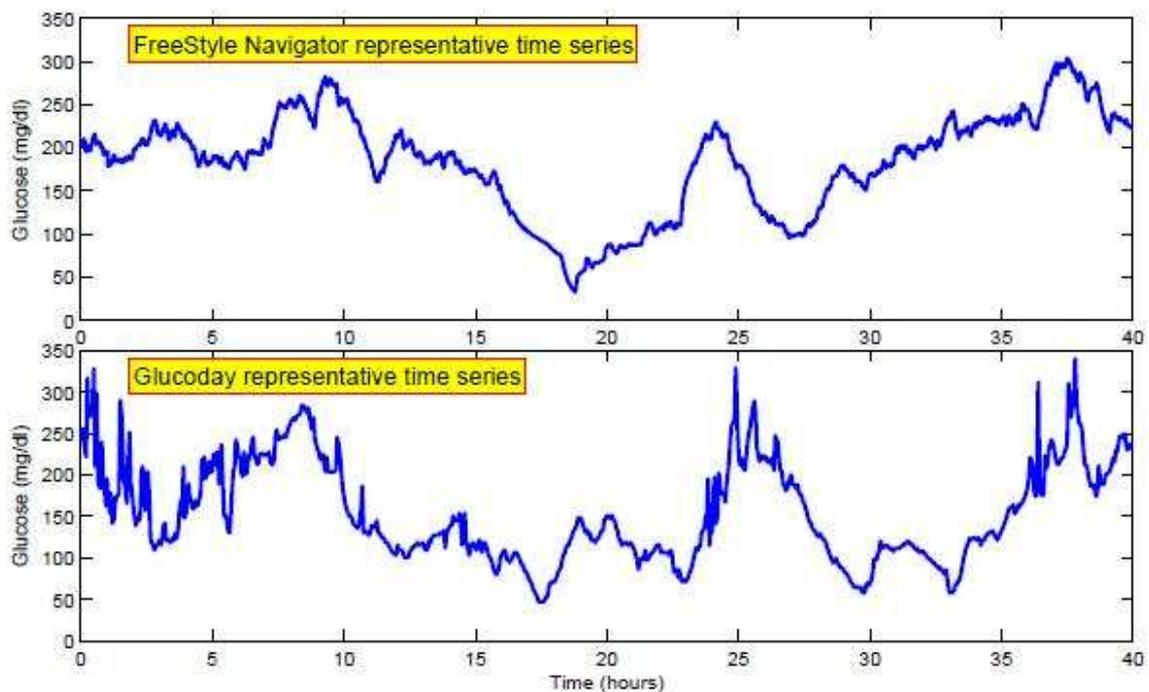
Il problema della calibrazione è stato solo parzialmente investigato in letteratura ([15, 18, 19, 21, 12]), ed è tutt'ora oggetto di studio.

### ***1.5.2 Denoising***

Un altro importante aspetto riguardante i dispositivi CGM è il filtraggio. Infatti i dati di misura provenienti dai dispositivi CGM sono inevitabilmente corrotti da rumore di misura. Per poter effettivamente utilizzare la grande quantità di informazione che i CGM mettono a disposizione, per esempio per generare allarmi e per fare predizione, è necessario ridurre la componente rumorosa utilizzando un filtro causale. In Figura 1.7 sono riportate due serie temporali provenienti rispettivamente da un FreeStyle Navigator™ (in alto) e da un Menarini GlucoDay® (in basso). Si può notare da sola ispezione visiva come vi sia una componente di rumore non trascurabile sovrapposta al segnale utile. Inoltre, la componente rumorosa varia non solo da soggetto a soggetto, ma anche all'interno del soggetto stesso.

Appare quindi necessario utilizzare un algoritmo ottimo di filtraggio per migliorare il rapporto segnale-rumore.

---



**Figura 1.7:** In alto una serie temporale di dati dal FreeStyle Navigator™; in basso una serie temporale di dati da Menarini GlucoDay® [23]

## 1.6 Uso dei dati CGM per la predizione

Un altro interessante problema aperto è quello legato alla prevenzione degli episodi critici tramite predizione.

### 1.6.1 Prevenzione delle ipo-iperglicemie mediante l'utilizzo di algoritmi predittivi

L'avvento dei dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia a partire dall'inizio del nuovo secolo ha reso possibile un notevole passo in avanti nella cura del diabete. L'informazione continua sul valore glicemico viene utilizzata principalmente per aggiustare la terapia e per generare allarmi nel momento in cui si verificano episodi pericolosi. È facile però intuire come sarebbe senza dubbio più utile non tanto limitarsi ad

agire quando un episodio di ipo-iperglicemia è già in atto, quanto piuttosto cercare di prevenire tali episodi. I dati ricavati infatti si prestano ad essere elaborati per cercare di riconoscere con anticipo il verificarsi di eventi rischiosi, un anticipo tale da permettere un intervento prima che questi eventi si verifichino, come ad esempio la semplice assunzione di glucosio per evitare un episodio di ipoglicemia. Per questo motivo negli ultimi anni ha assunto un peso sempre più rilevante la ricerca nell'ambito della predizione di serie temporali. Alcuni dispositivi CGM, quali lo stesso FreeStyle Navigator™, sono già dotati di un semplice algoritmo di proiezione, che rileva il trend degli ultimi campioni e genera un'allerta sulla base del valore di glucosio predetto. È chiaro però come sarebbe preferibile avere a disposizione meccanismi di predizione più raffinati, che siano in grado di dare con sufficiente anticipo un'informazione più precisa sull'aspettazione del valore glicemico, in modo da offrire la possibilità di intervenire correttamente e in tempo, evitando quindi i danni a breve termine, legati agli episodi di ipoglicemia, e i danni a lungo termine, legati agli episodi di iperglicemia.

In seguito verranno brevemente illustrati in ordine cronologico i lavori fin'ora compiuti nell'ambito della predizione

### ***1.6.2 Predizione: stato dell'arte***

Uno dei primi lavori realizzati nell'ambito della predizione risale al 2005. Palerm et al. [27] hanno utilizzato campioni simulati di glucosio interstiziale e, tramite filtro di Kalman, hanno effettuato una predizione volta a rilevare in anticipo le ipoglicemie. Il lavoro è principalmente finalizzato a studiare gli effetti del periodo di campionamento e dell'orizzonte di predizione (Prediction Horizon, PH) sulla sensibilità, ovvero la percentuale delle reali misure ipoglicemiche correttamente predette, e sulla specificità, cioè la percentuale delle misure non-ipoglicemiche correttamente predette. In un loro lavoro successivo, che può essere considerato un raffinamento del lavoro già svolto nel 2005, gli autori utilizzano dati da clamp ipoglicemico provenienti da 13 soggetti diabetici. Anche qui, tuttavia, i risultati sono ancora finalizzati più che altro ad indagare sensibilità e specificità del predittore, piuttosto che a quantificare errore e ritardo di predizione.

Nel lavoro di Sparacino et al. [31] vengono messi a confronto due modelli diversi per effettuare predizione: un modello polinomiale di primo grado e un modello autoregressivo di primo ordine (AR(1)), entrambi identificati ricorsivamente dai dati CGM. I dati sono stati prima filtrati con filtro passa basso. Vengono utilizzati diversi

---

forgetting factor  $\mu$  e i risultati vengono analizzati in termini di errore e di ritardo di predizione. Il lavoro di Sparacino et al. è attualmente uno dei pochi in cui vengono esplicitamente considerati i ritardi nella valutazione dei risultati.

Un algoritmo basato su modello autoregressivo viene anche utilizzato nell'approccio proposto da Reifman et al. [30]. A differenza di [31], il modello viene qui identificato una volta per tutte utilizzando uno specifico training set. Il modello risultante è quindi tempo-invariante e viene utilizzato per effettuare predizione su dati regolarizzati. Nella discussione dei risultati non viene data alcun'informazione sui ritardi.

Il lavoro di Zanderigo et al. [32] propone una metodologia per valutare l'accuratezza della predizione, cioè la Continuous Glucose - Error Grid Analysis (CG-EGA). Il modello utilizzato per la predizione è in modello polinomiale di primo grado identificato ricorsivamente. Viene indagato l'effetto sull'accuratezza della predizione di due parametri in particolare: il forgetting factor  $\mu$  e il Prediction Horizon PH.

Un modello AR(30) viene invece utilizzato da Gani et al. in [26], in uno studio del 2008. Il modello viene identificato in maniera non ricorsiva ed è quindi tempo-invariante. Vengono esplorati 3 scenari diversi: un primo scenario, dove si utilizzano i dati grezzi, ma i coefficienti del modello AR così trovati risultano avere un andamento non fisiologico (random walk); un secondo scenario, dove si utilizza una regolarizzazione alla Tikhonov per lo smoothing dei dati, ma i coefficienti del modello risultano avere ancora delle oscillazioni non fisiologiche; infine un terzo scenario, dove si utilizzano ancora dati regolarizzati e i coefficienti autoregressivi ottenuti vengono regolarizzati a loro volta. In quest'ultimo scenario si ottengono i risultati migliori. Anche in questo lavoro, come in [31], viene valutato il ritardo nell'analisi dei risultati. La forte limitazione qui presente sta nel fatto che lo smoothing dei dati viene eseguito off-line, mentre un'eventuale applicazione reale deve necessariamente essere on-line.

Completamente diverso è invece l'approccio presentato nel lavoro di Pappada et al. [29]. Gli autori utilizzano delle reti neurali per effettuare predizione da dati CGM. Il lavoro risulta interessante in quanto fa uso di una metodologia diversa da tutte le altre, tuttavia i risultati non vengono analizzati in maniera esaustiva.

Nel Settembre 2009, Finan et al. [33] effettuano un confronto tra un modello ARX (autoregressivo con ingresso esogeno) tempo-invariante identificato da uno specifico data training, e un modello ARX tempo-variante identificato ricorsivamente, per indagare gli effetti della non stazionarietà del segnale glicemico sulla predizione. I risultati mostrano che il modello tempo-variante risulta simile come prestazioni al modello tempo-

---

invariante, ma non superiore. L'ARX ricorsivo si dimostra leggermente migliore utilizzando un Prediction Horizon breve (30 minuti), sostanzialmente uguale per un PH medio (60 minuti), e peggiore per un PH elevato (90 minuti).

Sempre del 2009 è il lavoro di Eren-Oruklu et al. [25], nel quale si propone un modello autoregressivo a media mobile di ordini 2 e 1 (ARMA(2,1)), identificato ricorsivamente per limitare gli effetti dovuti alla dinamica non lineare del glucosio. La novità dello studio sta nell'utilizzo di un Change Detection Method per cogliere e spiegare i rapidi cambiamenti della glicemia: il modello viene identificato con un forgetting factor  $\lambda$  pari a 0,5, ma se si verifica un cambiamento persistente nei valori dei parametri del modello (ovvero un cambiamento che abbia una durata maggiore di una prefissata finestra temporale  $T_w$ ), allora il forgetting factor  $\lambda$  viene abbattuto ad un valore di 0,005. Viene utilizzato un PH di 30 minuti e non viene eseguita alcuna valutazione sul ritardo di predizione. I dati utilizzati inoltre sono pesantemente regolarizzati, il che suggerisce sia stato eseguito un forte filtraggio off-line dei campioni ricavati da sensore. Nonostante l'idea del Change Detection Method sia indubbiamente interessante, non risultano chiari i motivi teorici che stanno alla base del metodo stesso.

## ***1.7 Presentazione e scopo della tesi***

Dalla panoramica effettuata nel paragrafo emerge chiaramente la necessità di dover mettere a confronto i vari algoritmi predittivi proposti dagli autori per capire quali consentano di ottenere le prestazioni migliori dal punto di vista clinico, ovvero quali risultino effettivamente utili, e in che misura, nel trattamento della patologia.

Lo scopo della tesi sarà proprio quello di proporre una nuova e semplice metodologia che consenta di confrontare diversi algoritmi predittivi e che nello stesso tempo sia anche in grado di determinare il valore ottimo dei parametri di un algoritmo, ovvero il set di parametri che consente di ottenere le prestazioni migliori.

---



## ***Capitolo 2***

# ***Misura delle prestazioni di algoritmi predittivi: considerazioni teoriche e proposta di un nuovo indice***

*Nel presente capitolo verrà preso in considerazione il problema di come analizzare le prestazioni di un algoritmo predittivo, ovvero di come valutare la bontà di una predizione sulla base delle grandezze di maggiore utilità ed interesse clinico. Si tenterà ovvero di capire a cosa si deve guardare e come per rispondere a domande quali: “La predizione è sufficientemente regolare da consentirne un utilizzo in termini di generazioni di allerte e minimizzazione del numero di falsi allarmi?” e “La predizione offre un guadagno di tempo sufficiente da risultare utile nel caso di evento rischioso? Ovvero, consente di poter intervenire con sufficiente anticipo?”.*

*Prima di procedere con quanto appena esposto, verranno brevemente descritti il database sul quale è stata condotta l’analisi e gli algoritmi di predizione che sono stati utilizzati nel presente lavoro.*

---

## 2.1 Database

Il database originario a disposizione consisteva di 28 soggetti, ognuno dei quali era stato monitorato utilizzando il dispositivo FreeStyle Navigator™ (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) per un periodo variabile da 2 a 4 giorni circa. Dei 28 set di dati, 2 sono stati eliminati per eccessiva rumorosità, dovuta probabilmente a un degrado del sensore utilizzato, mentre uno risultava troppo corto, essendo costituito solamente da 150 campioni. Ai 25 soggetti rimanenti sono stati prefiltrati mediante l'applicazione di uno smoothing bayesiano causale con finestra scorrevole di 6 ore, tale da poter essere applicato senza problemi in tempo reale. Le predizioni sono state effettuate utilizzando perciò i dati regolarizzati, mentre per l'analisi delle prestazioni il profilo predetto è stato sempre confrontato col profilo originale non regolarizzato.

A questo database di soggetti Abbott è stata affiancata una seconda serie di 10 set di dati, provenienti da soggetti monitorati con tecnologia Dexcom STS-7™ per un periodo variabile da 4 a 6 giorni circa. A differenza del FreeStyle Navigator™ che consente un monitoraggio con una frequenza di un minuto, l'STS-7™ effettua una misurazione ogni 5 minuti. La differenza nelle due serie di soggetti ha permesso anche di studiare l'effetto di una diversa frequenza di campionamento sulle prestazioni della metodologia sviluppata. Come effettuato per i soggetti Abbott, anche i soggetti Dexcom sono stati sottoposti ad un prefiltraggio causale basato su smoothing bayesiano, utilizzando i dati così regolarizzati per effettuare predizione ma sempre confrontando i profili predetti con quelli originali non regolarizzati.

Importante è sottolineare come i dati Dexcom utilizzati risultassero peggiori qualitativamente rispetto a quelli Abbott, con molti tratti di segnale in cui la misura saturava ai valori limite di 0 mg/dl e 400 mg/dl. Essendo questa problematica presente in praticamente tutti e dieci i soggetti si è scelto di modificare manualmente i dati sostituendo i tratti in cui il segnale saturava con un'interpolazione lineare dei due campioni immediatamente prima ed immediatamente dopo il tratto in saturazione.

---

## 2.2 Predizione attraverso modelli matematici

Per predire l'andamento del segnale glicemico (ma in generale di una qualsiasi grandezza che varia nel tempo) occorrono:

- la “storia passata” del segnale
- un modello matematico

La storia passata del segnale viene fornita in questo caso dai sensori CGM. In base alla storia passata è possibile identificare un opportuno modello matematico che sia in grado di descrivere quei dati e che, successivamente, può essere utilizzato a partire dall'istante attuale per predire il valore del segnale stesso ad un certo istante futuro.

In questo contesto, facendo riferimento in particolare al lavoro di Sparacino et al. [31], sono stati presi in considerazione due differenti modelli per effettuare predizione: un modello autoregressivo di ordine 1 (che verrà d'ora in poi indicato come  $AR(1)$  o più semplicemente con  $AR$ ) e un modello polinomiale di primo grado (ovvero un modello lineare, indicato con  $LIN$ ). Facendo riferimento a questi due modelli, nel paragrafo 2.4 si discuteranno i criteri che porteranno, nel paragrafo 2.5, a proporre dei nuovi indici per l'ottimizzazione dei metodi di predizione.

### 2.2.1 Modello autoregressivo di ordine 1

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

$$y_n = - \sum_{k=1}^p a_k y_{n-k} + u_n \quad (3.1)$$

Ovvero il dato all'istante  $n$ -esimo è descritto come una combinazione lineare dei dati agli istanti precedenti – in particolare fino all'istante  $n-p$  e secondo i coefficienti  $a_k$  – e di un rumore bianco  $u_n$ . Nel modello  $AR(1)$   $p=1$ , per cui il dato al generico istante dipende esclusivamente dal dato all'istante precedente e dal rumore bianco in ingresso.

---

Per adattarsi progressivamente ai cambiamenti del segnale è conveniente utilizzare un modello tempo-variante: il modello quindi non viene identificato una volta per tutte da uno specifico training set, ma, come effettuato in [31], viene identificato ogni volta ad ogni nuovo istante di misura. Per identificare il modello al generico tempo  $t$  si possono utilizzare diverse tecniche. Una tra le più utilizzate è quella dei minimi quadrati ricorsivi pesati, che viene implementata attraverso le seguenti equazioni:

$$\mathbf{P}_{N+1} = \frac{1}{\mu} \left[ \mathbf{P}_N - \frac{\mathbf{P}_N \boldsymbol{\Psi}_{N+1} \boldsymbol{\Psi}_{N+1}^T \mathbf{P}_N}{\mu + \boldsymbol{\Psi}_{N+1}^T \mathbf{P}_N \boldsymbol{\Psi}_{N+1}} \right] \quad (3.2)$$

$$\mathbf{k}_{N+1} = \frac{\mathbf{P}_N \boldsymbol{\Psi}_{N+1}}{\mu + \boldsymbol{\Psi}_{N+1}^T \mathbf{P}_N \boldsymbol{\Psi}_{N+1}} \quad (3.3)$$

$$e(N+1) = y(N+1) - \boldsymbol{\Psi}_{N+1}^T \hat{\mathbf{a}}_N \quad (3.4)$$

$$\hat{\mathbf{a}}_{N+1} = \hat{\mathbf{a}}_N + e(N+1) \mathbf{k}_{N+1} \quad (3.5)$$

dove  $\mathbf{a}$  è il vettore dei coefficienti del modello autoregressivo,  $\boldsymbol{\Psi}$  è il vettore dei  $p$  campioni precedenti a quello attuale,  $\mathbf{P}$  la matrice di covarianza dei dati,  $\mathbf{k}$  il vettore del guadagno che funge da elemento di correzione per aggiustare la stima effettuata al passo precedente,  $e$  l'errore di stima nella predizione a un passo e  $\mu$  il forgetting factor di cui si parlerà con più dettaglio nel paragrafo 3.3.1. Il pedice  $N$  indica l'istante attuale, mentre l'istante successivo è indicato come  $N+1$ . È chiaro nel caso di AR(1) tutte le quantità vettoriali e matriciali si riducono a grandezze scalari.

Dopo aver identificato il modello, per effettuare predizione un certo numero di istanti in avanti, è sufficiente usare l'equazione (3.1) alimentando il modello con rumore bianco nullo all'ingresso. Nel caso di AR(1), data la stima all'istante attuale del coefficiente  $a_n$ , la predizione  $k$  passi in avanti sarà semplicemente data da:

$$y_{n+k} = a_n^k y_n \quad (3.6)$$

### 2.2.2 Modello polinomiale di primo grado

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

$$u(t) = a_1 t^m + a_2 t^{m-1} + \dots + a_m t + a_{m+1} \quad (3.7)$$

ovvero il dato all'istante attuale è descritto parametricamente dalla curva  $u(t)$ . Nel caso di modello lineare,  $m=1$ , e il modello si riduce alla semplice retta di regressione. Come si può facilmente verificare, per identificare ricorsivamente il modello a partire dalla stima all'istante precedente si possono utilizzare le stesse identiche equazioni utilizzate per i modelli autoregressivi con l'unica variante relativa al vettore  $\Psi$ , che non conterrà più i  $p$  campioni precedenti a quello attuale, ma l'istante attuale elevato alla  $m, m-1, \dots, 0$ :

$$\Psi_N = [t_N^m \quad t_N^{m-1} \quad \dots \quad t_N \quad 1]^T \quad (3.8)$$

Nel caso di modello lineare il vettore dei parametri  $\mathbf{a}$  contiene semplicemente coefficiente angolare e termine noto della retta di regressione e  $\Psi_N$  è dato dal vettore  $[t_N \quad 1]^T$ .

Dopo aver identificato il modello, per effettuare predizione un certo numero di istanti in avanti, per esempio  $k$ , è sufficiente calcolare il valore della retta di regressione in quell'istante: detto  $t_n$  l'istante attuale e  $\mathbf{a}_n$  il vettore contenente coefficiente angolare e termine noto, la predizione a  $t_{n+k}$  sarà data da:

$$u(t_{n+k}) = a_n(1)t_{n+k} + a_n(2) \quad (3.9)$$

## 2.3 Parametri dei predittori e loro ruolo

Comuni ai due algoritmi di predizione descritti, ma anche alla maggior parte degli algoritmi esistenti, sono due parametri la cui scelta risulta determinante per la conseguente predizione: il forgetting factor  $\mu$ , che rappresenta “la memoria” del sistema, e il prediction horizon PH, ovvero quanto in avanti vogliamo predire.

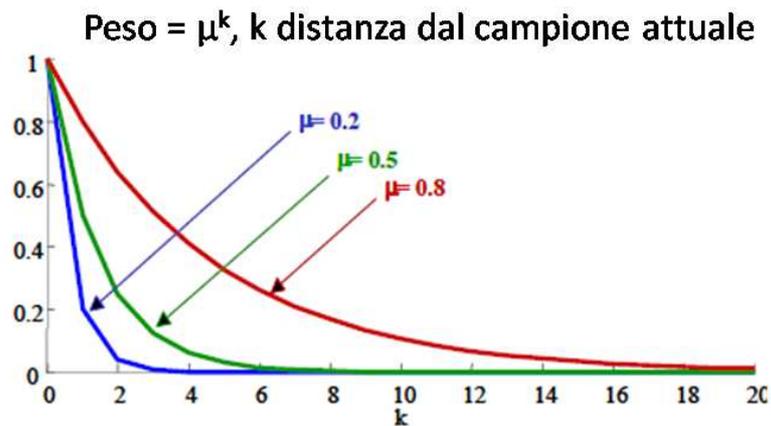
### 2.3.1 Il coefficiente di oblio o forgetting factor

Come accennato nel paragrafo 2.1.1, nell’identificazione ricorsiva di un modello è possibile utilizzare una pesatura dei dati a disposizione. Questo perché è ragionevole pensare che nell’effettuare la stima dei coefficienti del modello all’istante attuale i campioni più lontani nel tempo influenzino decisamente meno il valore del dato attuale rispetto ai campioni più recenti, cioè più vicini temporalmente. Appare quindi sensato attribuire un peso maggiore alle misure recenti e un peso minore invece alle misure remote. Per fare ciò si può utilizzare un peso che è funzione della distanza dal campione attuale, in particolare:

$$\text{Peso} = \mu^k \quad (3.10)$$

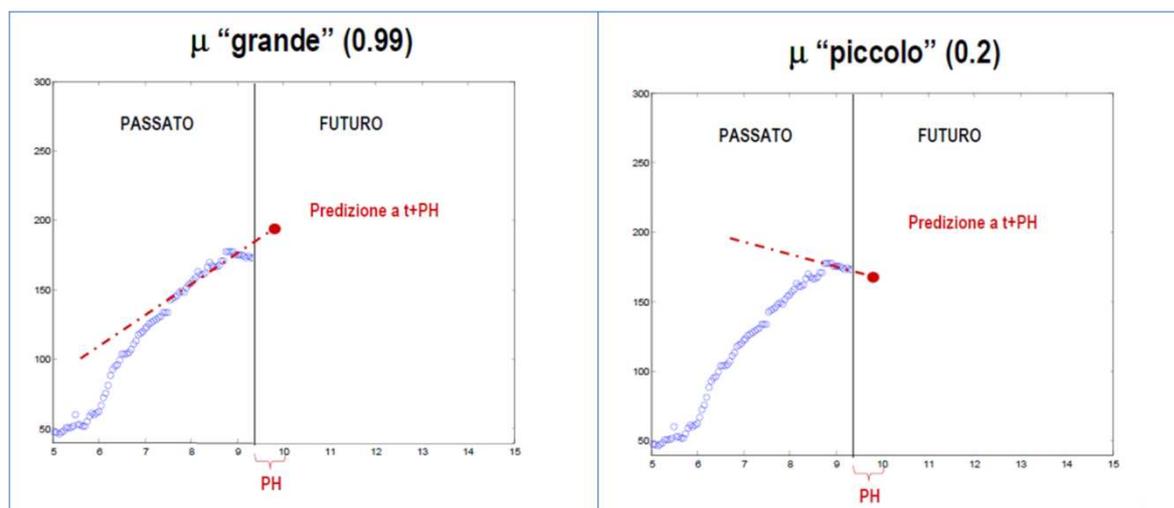
dove  $k$  è proprio la distanza (in termini di istanti di campionamento o passi) dalla misura corrente. Il parametro  $\mu$  è detto coefficiente di oblio o forgetting factor ed ha valore compreso tra 0 e 1. Come illustra la Figura 2.1, il peso dei dati diminuisce man mano che ci si allontana nel tempo dal campione attuale.

---

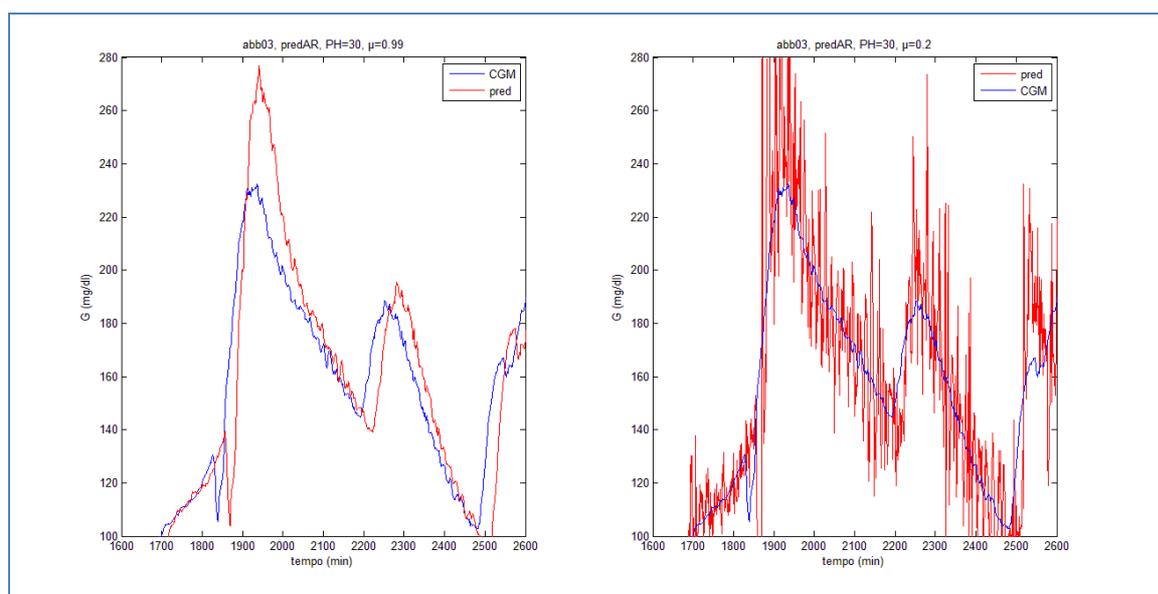


**Figura 2.1:** Peso esponenziale decrescente in funzione della distanza dal campione attuale

Come è facile capire, il valore del parametro  $\mu$  gioca un ruolo fondamentale nell'identificazione del modello e quindi nella successiva predizione: con un  $\mu$  troppo piccolo si dà poca importanza al passato (il sistema ha poca memoria) e di conseguenza si ottiene una grande tempestività a cogliere i cambiamenti di trend del segnale ma nello stesso tempo un'eccessiva sensibilità al rumore di misura; con un  $\mu$  troppo elevato si dà troppa importanza al passato (il sistema ha tanta memoria) e di conseguenza il sistema risulterà molto meno sensibile alle oscillazioni dovute al rumore ma d'altra parte troppo lento nel descrivere i cambiamenti del segnale. La Figura 2.2 mostra la problematica relativa alla scelta del valore di  $\mu$ , mentre la Figura 2.3 è un esempio di ciò che si ottiene come conseguenza di valori non appropriati nella sua scelta: nella parte di sinistra si può osservare come utilizzando un valore di  $\mu$  troppo elevato si ottenga una predizione molto regolare, ma troppo ritardata rispetto al profilo originale per avere una qualche utilità; nella parte destra, con un  $\mu$  troppo piccolo la predizione coglie bene i cambiamenti del segnale vero ma risulta troppo rumorosa e quindi inutilizzabile per esempio se la si volesse usare per stabilire quando vengono oltrepassate le soglie di rischio (ipo- e iperglicemia).



**Figura 2.2:** Esempio di  $\mu$  alto (a sinistra) e  $\mu$  basso (a destra) con relative predizioni lineari al tempo  $t+PH$ . Si osserva come il valore di  $\mu$  incide notevolmente sul valore predetto

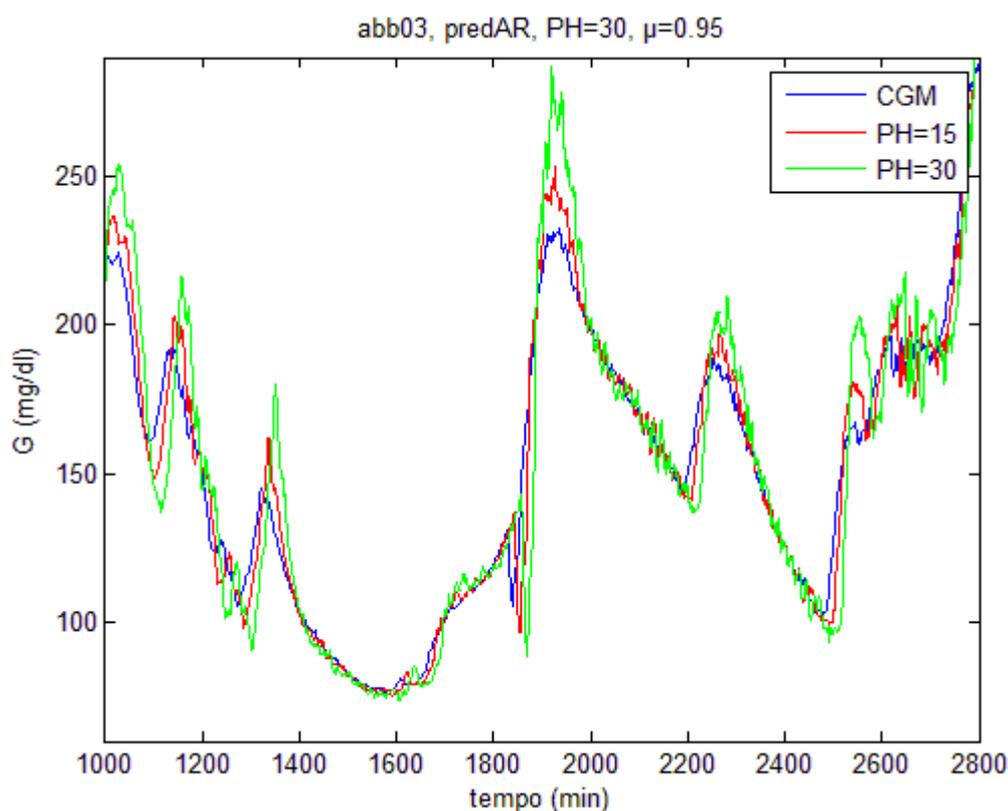


**Figura 2.3:** Risultato di una predizione AR (linea rossa) con  $\mu=0.99$  (a sinistra) e di una predizione AR con  $\mu=0.2$  (a destra) per il soggetto Abbott 03 con  $PH=30$  minuti.

È chiaro quindi che la scelta del valore da attribuire al forgetting factor rappresenta un problema cruciale nell'ottimizzazione della predizione.

### 2.3.2 Il prediction horizon PH

Un altro parametro, di cui è più difficile cogliere l'importanza rispetto al forgetting factor e che è stato poco indagato in letteratura, è l'orizzonte di predizione PH, ovvero quanto in avanti nel tempo vogliamo effettuare predizione. Nei lavori finora presentati in letteratura viene spesso indicato per il PH un valore di almeno 30 minuti, per poter ottenere effettivamente un guadagno utile, ma sono state anche proposte applicazioni con PH di 45 e di 60 minuti. È chiaro che, più il PH, è elevato più la predizione risulta instabile, nonostante si abbia il vantaggio di andare a predire molto avanti nel tempo; d'altra parte, un PH troppo basso renderebbe inutile la predizione. La situazione è esemplificata dalla Figura 2.4, che mostra come anche la scelta del PH sia un parametro importante della predizione.



**Figura 2.4:** Confronto tra predizione AR con PH basso (curva rossa) e PH alto (curva verde) per il soggetto Abbott 03. Rispetto ai dati (curva blu) la predizione a PH=30 risulta più inaccurata

## 2.4 *Il RMSE per la valutazione della bontà della predizione: pregi e limiti*

Per capire quale sia il valore ottimo da assegnare al set di parametri  $(\mu, \text{PH})$  occorre disporre di uno “strumento” che sia in grado di analizzare le prestazioni di un predittore, ovvero valutare la bontà della predizione, in funzione dei parametri sotto indagine.

In letteratura, il metodo quantitativo maggiormente utilizzato, in quanto molto intuitivo, consiste nel valutare l'errore di predizione, ovvero la differenza tra la misura e la relativa predizione. È possibile valutare l'errore di predizione in più modi, per esempio tramite l'MSPE (mean square prediction error), ovvero la norma dell'errore di predizione medio, dato alla formula:

$$MSPE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_{pi} - y_i)^2 \quad (3.11)$$

dove  $N$  indica il numero totale di campioni,  $y_i$  i dati CGM e  $y_p$  i dati predetti.

Oppure tramite l'RMSE (root mean square error), che è semplicemente la radice quadrata dell'MSPE:

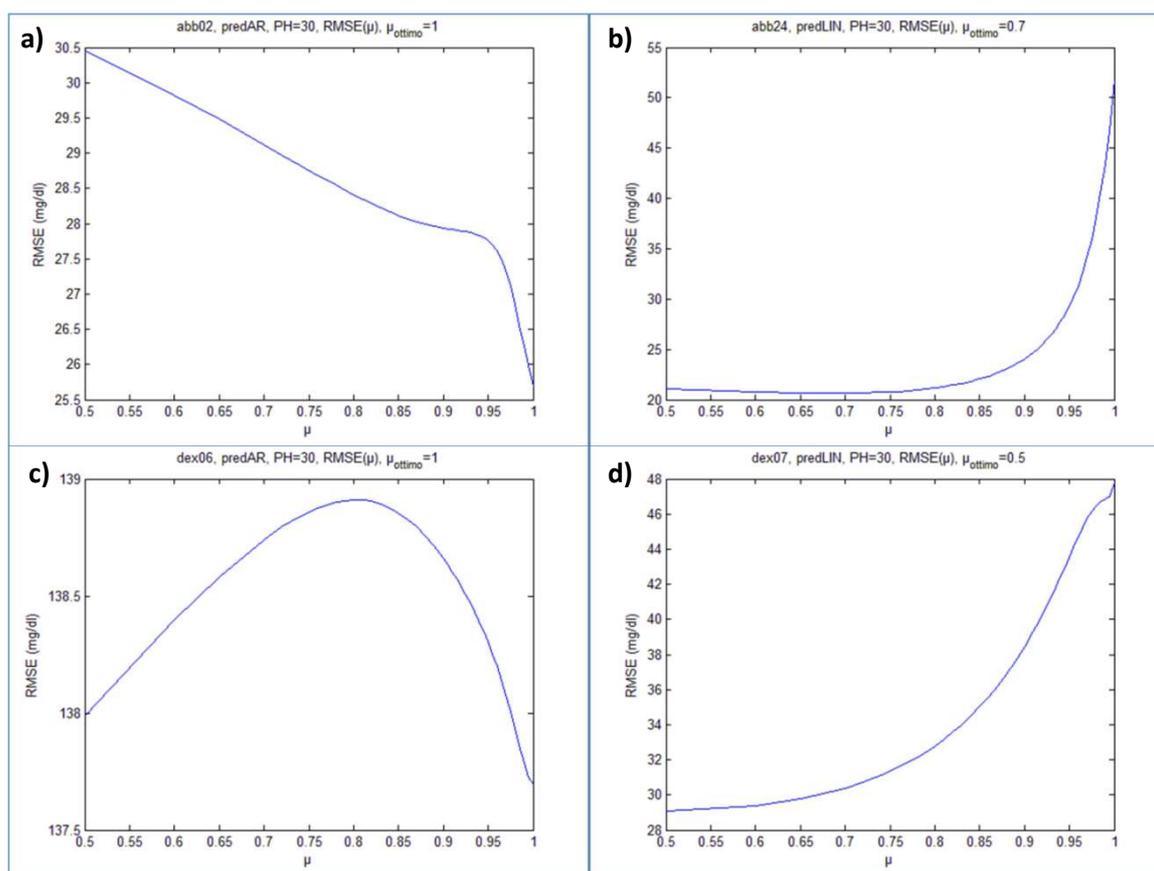
$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_{pi} - y_i)^2} \quad (3.12)$$

È quindi chiaro che MSPE ed RMSE forniscono la stessa informazione. D'ora in poi considereremo esclusivamente l'RMSE nel trattare l'errore di predizione.

L'RMSE dà un'indicazione quantitativa della bontà della predizione, in quanto minore è l'errore di predizione migliore nel complesso dovrebbe essere la predizione stessa. Può quindi essere utilizzato anche per determinare il set ottimo di parametri (a posteriori)

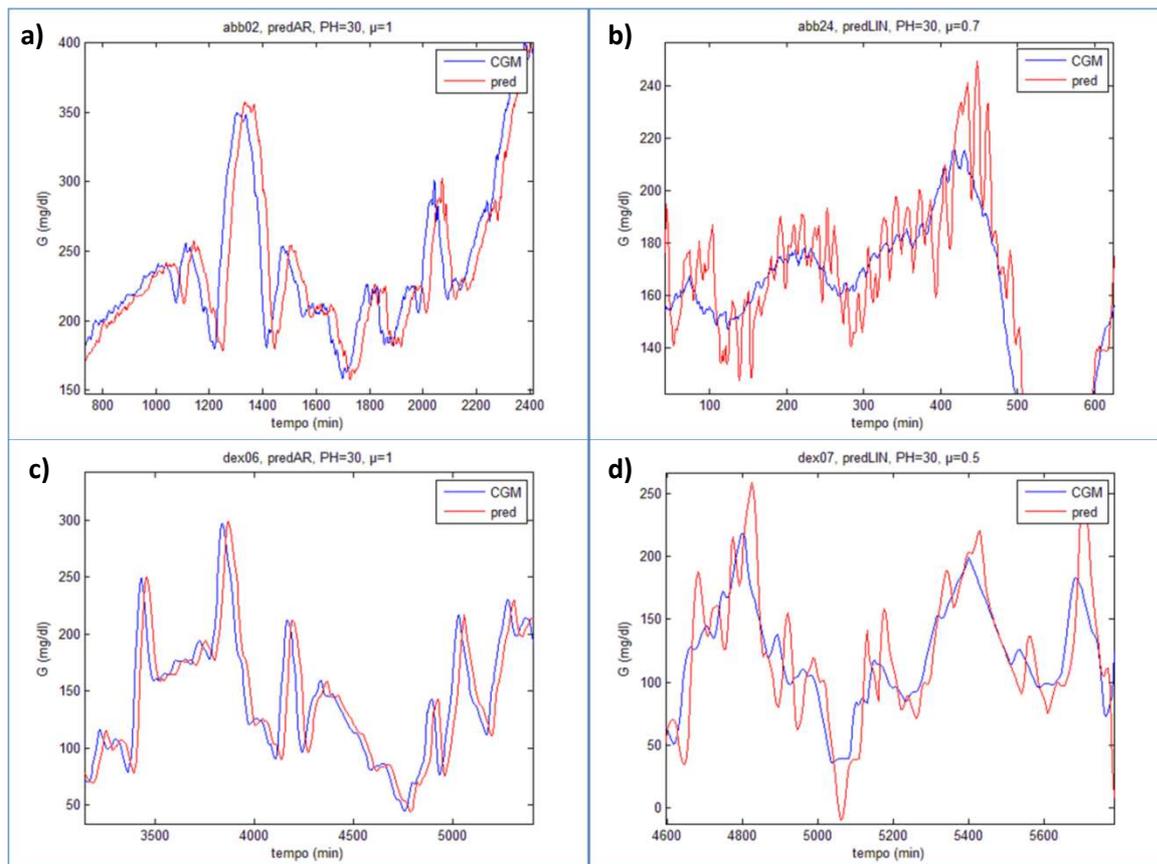
semplicemente osservando in corrispondenza di quali valori di  $\mu$  e PH l'RMSE presenta il valore minimo. Tuttavia l'RMSE non tiene esplicitamente conto né della regolarità del profilo predetto (e quindi del fatto che sia o meno utilizzabile) né del guadagno di tempo che la predizione consente di ottenere (e quindi del fatto che sia o meno utile). In altre parole l'RMSE non guarda all'utilità clinica della predizione.

Inoltre, esso non risulta affidabile per la determinazione del set ottimo di parametri. Di seguito, nella Figura 2.5, vengono riportati alcuni esempi degli andamenti di RMSE in funzione di  $\mu$  per un PH fissato a 30 minuti, per alcuni soggetti del database descritto. La variabile indipendente  $\mu$  è stata fatta variare su una griglia discreta di valori a partire da 0,5 fino ad 1 e man mano più fitta all'aumentare dei valori. Per la visione delle figure relative a tutti i soggetti e ad entrambi gli algoritmi predittivi si rimanda all'Appendice.



**Figura 2.5:** *a)* (in alto a sinistra): RMSE( $\mu$ ) per il soggetto Abbott 02, predizione AR e PH=30 min: il  $\mu$  ottimo suggerito è troppo alto; *b)* (in alto a destra): RMSE( $\mu$ ) per il soggetto Abbott 24, predizione LIN e PH=30 min: il  $\mu$  ottimo suggerito è troppo basso; *c)* (in basso a sinistra): RMSE( $\mu$ ) per il soggetto Dexcom 06, predizione AR e PH=30 min: il  $\mu$  ottimo suggerito è troppo alto, inoltre l'andamento della curva è molto strano e inatteso; *d)* (in basso a destra): RMSE( $\mu$ ) per il soggetto Dexcom 07, predizione LIN e PH=30 min: il  $\mu$  ottimo suggerito è troppo basso.

Come mostra la Figura 2.5, a parità di PH, l'RMSE come funzione del forgetting factor  $\mu$  presenta andamenti a volte molto differenti e suggerisce un valore ottimo di  $\mu$  molto diverso da soggetto a soggetto (i punti di minimo delle curve presentano una notevole variabilità da soggetto a soggetto, pur utilizzando uno stesso algoritmo predittivo). Le conseguenti predizioni con  $\mu$  ottimo suggerito dall'RMSE risultano completamente inadatte per un utilizzo clinico com'è possibile vedere nella Figura 2.6.



**Figura 2.6:** **a)** (in alto a sinistra): Soggetto Abbott 02, PH=30 min, la predizione AR con  $\mu$  ottimo suggerito dall'RMSE risulta troppo ritardata e quindi inutile; **b)** (in alto a destra): Soggetto Abbott 24, PH=30 min, la predizione LIN con  $\mu$  ottimo suggerito dall'RMSE risulta troppo rumorosa e quindi inutilizzabile; **c)** (in basso a sinistra): Soggetto Dexcom 06, PH=30 min, la predizione AR con  $\mu$  ottimo suggerito dall'RMSE risulta troppo ritardata e quindi inutile; **d)** (in basso a destra): Soggetto Dexcom 07, PH=30 min, la predizione LIN con  $\mu$  ottimo suggerito dall'RMSE risulta troppo rumorosa e quindi inutilizzabile.

È chiaro quindi che utilizzare l'RMSE come metodologia per analizzare la bontà di una predizione o per ottimizzare e confrontare algoritmi predittivi non rappresenta una scelta corretta.

Si pone quindi il problema di definire un nuovo metodo che consenta di rispondere alle esigenze che l'RMSE non è in grado di soddisfare.

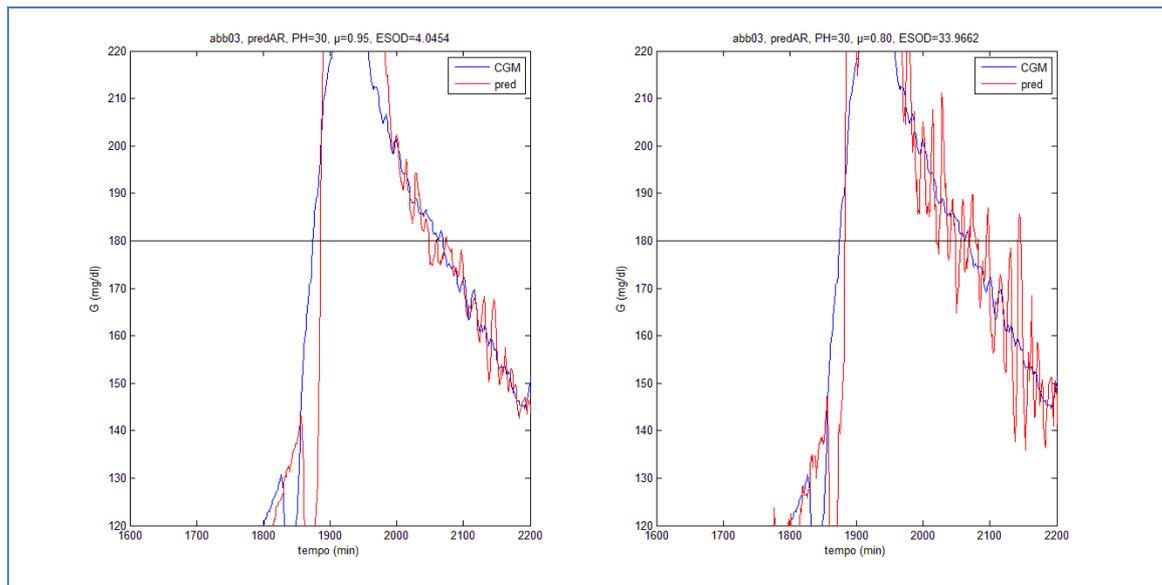
## ***2.5 Definizione di nuove metriche per valutare la bontà della predizione***

Per definire nuove metodologie che consentano di analizzare le prestazioni di un predittore in maniera clinicamente più utile, è necessario considerare le grandezze che clinicamente hanno maggiore importanza. Tali grandezze sono essenzialmente la regolarità della predizione e il guadagno temporale che la predizione consente di ottenere.

### ***2.5.1 Regolarità della predizione***

È evidente che avere a disposizione un profilo predetto regolare risulti fondamentale per rendere la predizione stessa utilizzabile. Nella Figura 2.7 si può vedere come una predizione regolare (a sinistra) consenta di individuare in maniera molto più accurata l'attraversamento in discesa della soglia di iperglicemia (linea nera orizzontale) rispetto alla predizione irregolare (a destra) che in discesa attraversa ripetutamente la soglia di rischio, senza quindi dar modo di capire con precisione quando l'evento pericoloso termina e generando un numero molto elevato di allarmi a causa dei successivi attraversamenti in salita (la maggior parte dei quali risulta ovviamente falsa).

---



**Figura 2.7:** Soggetto Abbott 03, predizione AR, PH=30 min. Predizione con  $\mu=0.95$  a sinistra e predizione con  $\mu=0.8$  a destra: come indica il valore più basso dell'ESOD, la predizione di sinistra risulta più regolare e consente di individuare in maniera più univoca gli attraversamenti delle soglie di rischio

Per misurare la regolarità di un segnale è possibile misurarne l'energia delle derivate di secondo ordine (ESOD), ovvero l'energia dell'accelerazione del segnale:

$$ESOD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (d_{2i})^2 \quad (3.13)$$

dove con  $d_2$  si indica la derivata seconda del segnale:

$$d_{2i} = \frac{y_{P_i} - 2y_{P_{i-1}} + y_{P_{i-2}}}{T_s^2} \quad (3.14)$$

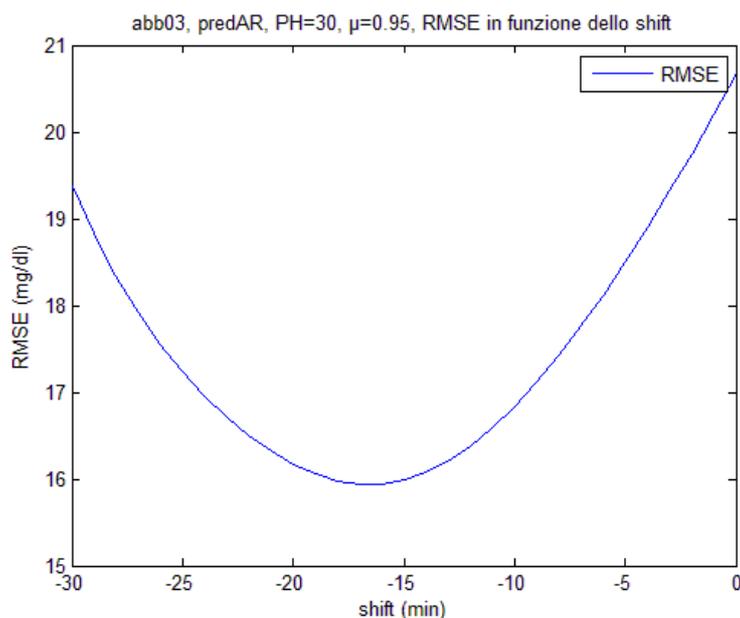
con  $T_s$  periodo di campionamento.

Più quest'energia risulta alta, più il segnale è irregolare in quanto vi sono molti cambiamenti della pendenza del segnale stesso. Viceversa, più l'ESOD è bassa più il

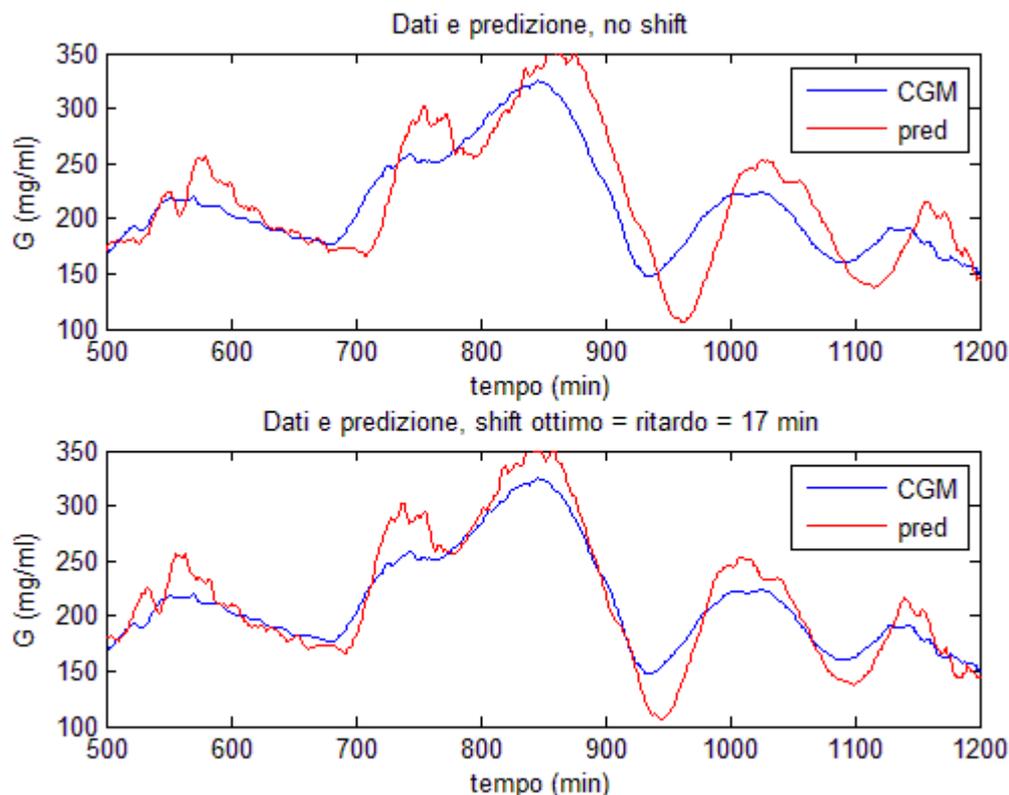
segnale è regolare. Sempre in Figura 2.7 è riportato il valore dell'ESOD della predizione corrispondente, che conferma quanto appena descritto.

### 2.5.2 Guadagno temporale della predizione

L'altro aspetto da considerare è il guadagno temporale, ovvero quanto anticipo la predizione consente di ottenere sul segnale reale. Il guadagno viene semplicemente calcolato come differenza tra il prediction horizon PH e il ritardo della predizione. Il ritardo può essere calcolato in diversi modi: nel lavoro di Sparacino et al. [31] viene proposto un metodo che consiste nel valutare il ritardo come media dei ritardi di attraversamento di soglie poste sui fronti di salita e di discesa del segnale. Tale metodo risulta tuttavia molto laborioso, per cui nella presente tesi verrà considerato un ritardo più generale, cioè relativo all'intero segnale, e calcolato come shift temporale che minimizza l'errore di predizione: semplicemente, una volta effettuata la predizione, il profilo predetto viene traslato all'indietro di diversi shift temporali (da 0 fino a PH) e per ognuno viene calcolato l'RMSE; lo shift per il quale si ottiene il valore minimo di RMSE costituisce il ritardo della predizione. Le Figure 2.8 e 2.9 mostrano un esempio di calcolo del ritardo per uno dei soggetti del database.



**Figura 2.8:** Soggetto Abbott 03, predizione AR, PH=30 min. L'RMSE presenta un minimo in funzione dello shift temporale; il punto di minimo (cambiato di segno) rappresenta il ritardo della predizione.



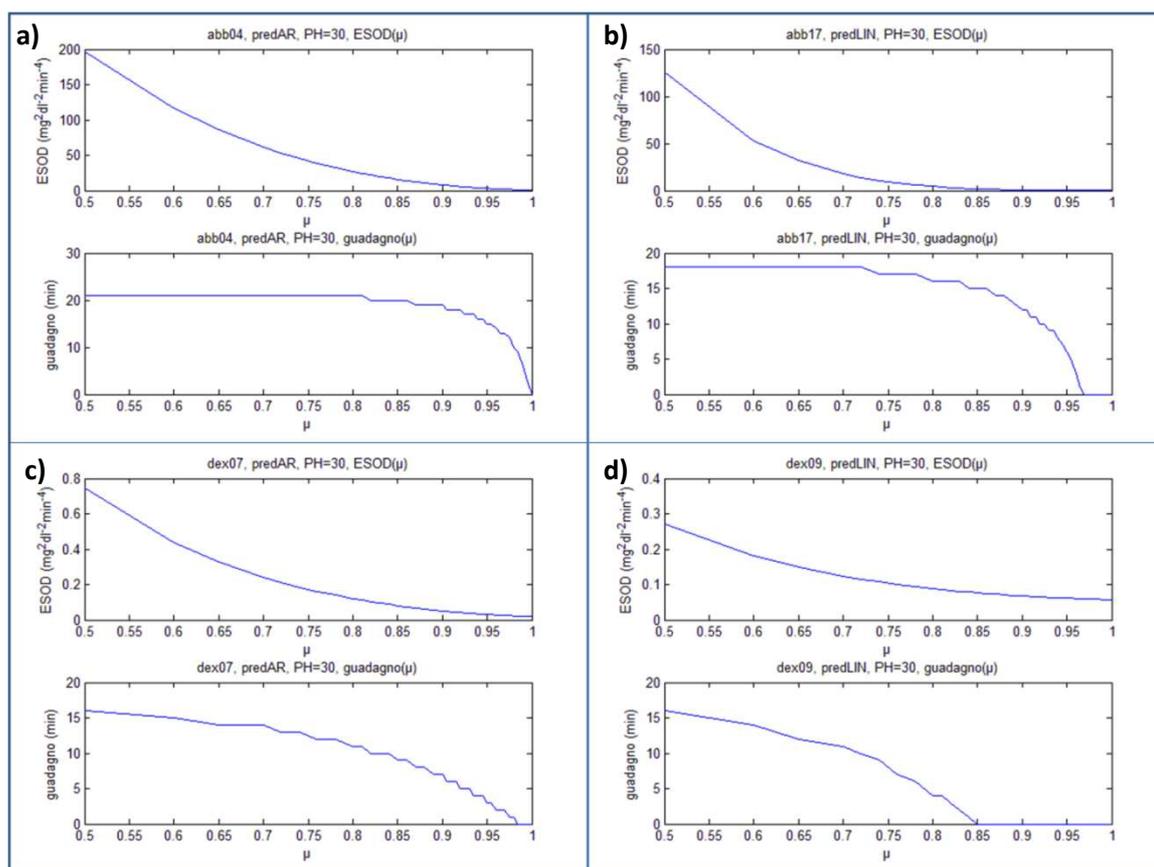
**Figura 2.9:** Soggetto Abbott 03, predizione AR,  $PH=30$  min. In alto vengono riportati profilo dei dati (curva blu) e profilo predetto (curva rossa) originali; in basso il profilo predetto è traslato all'indietro di una quantità pari allo shift ottimo che minimizza l'RMSE; tale shift ottimo viene quindi considerato il ritardo della predizione

È chiaro che l'obiettivo è quello di avere un ritardo il più piccolo possibile affinché la predizione risulti effettivamente utile.

### 2.5.3 Proposte di 4 nuovi indici candidati

Da quanto detto fin'ora risulta chiaro che l'obiettivo di un buon predittore consiste nell'ottenere una predizione il più regolare e il meno ritardata possibile.

Sono stati studiati gli andamenti sia dell'ESOD che del guadagno della predizione in funzione del forgetting factor  $\mu$ , con un PH fissato e pari a 30 minuti. Come per lo studio condotto sull'RMSE, anche qui  $\mu$  viene fatto variare su una griglia di valori via via più densa passando da 0,5 a 1. Nella Figure 2.10 sono riportati alcuni esempi dei risultati ottenuti.



**Figura 2.10:** **a)** (in alto a sinistra): Soggetto Abbott 04, predizione AR, PH=30 min: andamento dell'ESOD (in alto) e del guadagno (in basso) in funzione del forgetting factor  $\mu$ ; **b)** (in alto a destra): Soggetto Abbott 17, predizione LIN, PH=30 min: andamento dell'ESOD (in alto) e del guadagno (in basso) in funzione del forgetting factor  $\mu$ ; **c)** (in basso a sinistra): Soggetto Dexcom 07, predizione AR, PH=30 min: andamento dell'ESOD (in alto) e del guadagno (in basso) in funzione del forgetting factor  $\mu$ ; **d)** (in basso a destra): Soggetto Dexcom 09, predizione LIN, PH=30 min: andamento dell'ESOD (in alto) e del guadagno (in basso) in funzione del forgetting factor  $\mu$ .

Come appare dai grafici, e come già accennato in precedenza, all'aumentare del forgetting factor, ovvero della memoria del sistema, la regolarità del profilo predetto aumenta, ovvero l'ESOD diminuisce, mentre il ritardo aumenta, ovvero il guadagno diminuisce. È chiaro quindi che la soluzione ottima dovrà necessariamente essere un compromesso tra l'esigenza di avere una buona regolarità e, contemporaneamente, un buon guadagno. Una metodologia che consenta di trovare la soluzione ottimale dovrà quindi cercare di minimizzare l'ESOD e massimizzare il guadagno. Per fare ciò l'operazione più semplice è quella di definire una funzione costo (o indice) data dal rapporto tra ESOD e guadagno, e l'obiettivo è quello di minimizzare tale quantità. A questo punto si pone però un altro problema, ovvero quello di trovare un modo corretto per integrare due misure (ESOD e guadagno) appartenenti a due domini diversi, e quindi

aventi differenti unità di misura e ordini di grandezza: il guadagno è espresso infatti in minuti ed è sempre compreso tra 0 e PH, mentre l'ESOD è espressa in  $\text{mg}^2\text{dl}^{-2}\text{min}^{-4}$  e, a seconda dei dati e del periodo di campionamento, può variare anche di 3 ordini di grandezza.

Per cercare di risolvere il problema, in questa tesi si sono studiate diverse soluzioni che hanno portato a definire quattro diversi indici:

$$I_1 = \frac{\ln(ESOD)}{\text{guadagno}}$$

$$I_2 = \frac{ESOD}{\text{guadagno}^2}$$

$$I_3 = \frac{ESOD}{e^{\text{guadagno}}}$$

$$I_4 = \frac{ESOD_{\text{norm}}}{\text{guadagno}_{\text{norm}}^2}$$

Dove con il pedice  $_{\text{norm}}$  si intende che la quantità è stata normalizzata:  $ESOD_{\text{norm}}$  è l'energia del profilo predetto normalizzata all'energia dei dati CGM:

$$ESOD_{\text{norm}} = \frac{ESOD_{\text{predizione}}}{ESOD_{\text{CGM}}} \quad (3.15)$$

mentre  $\text{guadagno}_{\text{norm}}$  è il guadagno normalizzato al prediction horizon:

$$\text{guadagno}_{\text{norm}} = \frac{PH - \text{ritardo}}{PH} \quad (3.16)$$

La motivazione della struttura scelta per i 4 indici sta nel fatto che si è tentato di portare ESOD e guadagno ad avere ordini di grandezza simili, dato che l'ordine di grandezza dell'ESOD risulta superiore a quello del guadagno: l'idea è stata quindi quella di “abbassare” i valori dell'ESOD e mantenere invariati quelli del guadagno (come per esempio in  $J_1$  dove si è ricorso al logaritmo naturale), o, viceversa, di mantenere invariati quelli dell'ESOD ed “alzare” quelli del guadagno (come in  $J_2$  e  $J_4$  tramite l'elevamento a quadrato, o in  $J_3$  tramite l'utilizzo dell'esponenziale). In questo modo quindi si dà un peso maggiore al guadagno di quello che avrebbe altrimenti avuto nel semplice rapporto tra ESOD/guadagno.

## ***2.6 Conclusioni***

In questo capitolo si è visto come la valutazione delle prestazioni di un algoritmo predittivo costituisca un problema complesso e di non facile risoluzione. Si è visto come il tradizionale RMSE presenti limitazioni piuttosto forti che non lo rendono robusto ed affidabile per scopi clinici; per questo motivo si sono proposti quattro nuovi indici che considerano esplicitamente le regolarità e il guadagno temporale della predizione.

Nel prossimo capitolo verranno analizzate nel dettaglio le caratteristiche dei 4 indici e verranno valutate le prestazioni che essi consentono di ottenere. Di questi, il migliore risulterà  $J_4$ , che verrà quindi messo a confronto con il riferimento di letteratura, ovvero l'RMSE, e poi utilizzato per ottimizzare e confrontare gli algoritmi predittivi.

---



## *Capitolo 3*

### *Valutazione dei nuovi indici*

*Dopo aver definito 4 nuovi indici, candidati ad avere prestazioni migliori rispetto all'RMSE, in questo capitolo verranno analizzati e validati con i dati a disposizione. Verranno analizzati gli andamenti dei singoli indici in funzione di  $\mu$ , gli andamenti dei  $\mu$  ottimi indicati dagli indici in funzione del PH ed infine confrontate tra loro le predizioni ottime suggerite.*

---

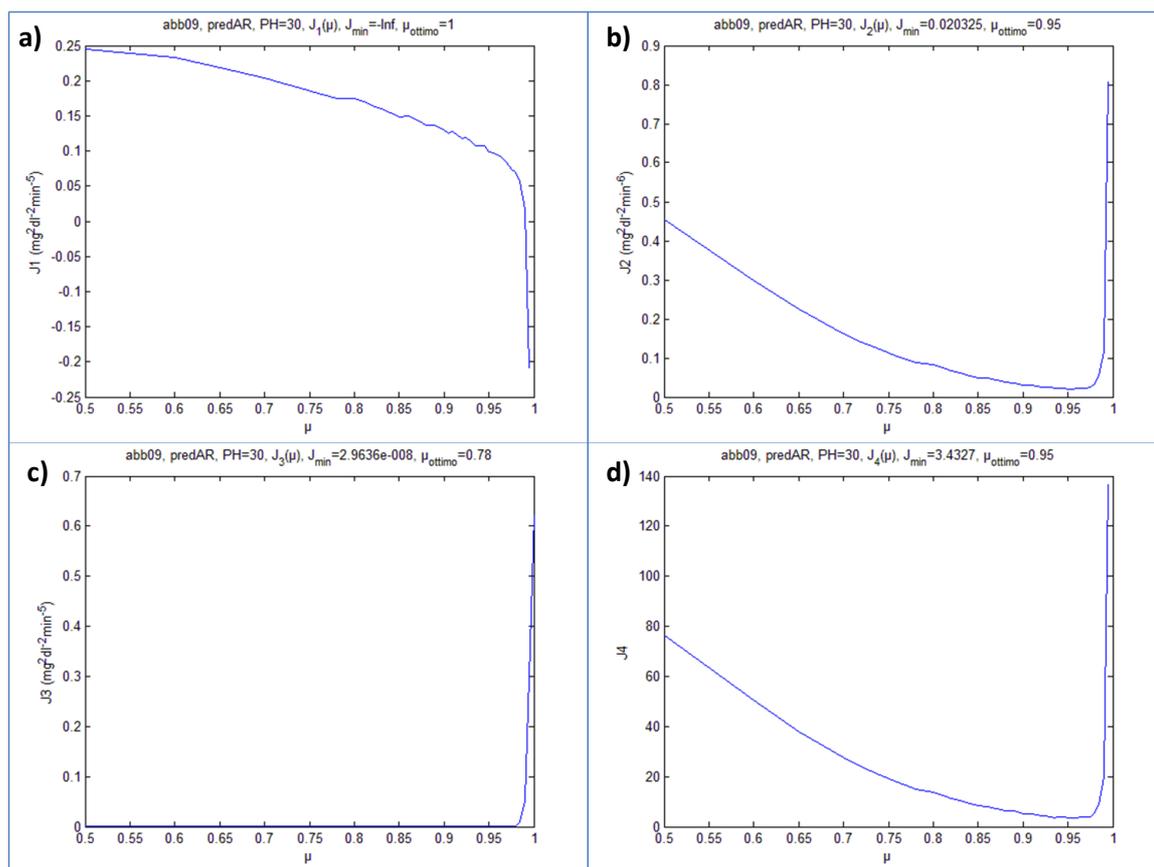
### ***3.1 Andamento degli indici in funzione di $\mu$ (PH fissato)***

La prima parte della valutazione degli indici è consistita nell'analisi dell'andamento degli indici stessi in funzione di  $\mu$ , per ogni soggetto del database e per entrambi gli algoritmi predittivi, utilizzando in questo contesto un PH fisso e pari a 30 minuti. L'attenzione è stata volta principalmente all'andamento delle curve ottenute e all'analisi del punto di minimo (ovvero del  $\mu$  ottimo): un indice corretto e robusto dovrebbe presentare le caratteristiche tipiche di una buona funzione obiettivo, ovvero avere un andamento convesso, con un minimo ben evidente, e suggerire un  $\mu$  ottimo sensato, ovvero né troppo basso né troppo alto; inoltre la variabilità del punto di ottimo dovrebbe essere la più piccola possibile a garanzia della buona affidabilità dell'indice. Dal lavoro svolto nell'articolo di Sparacino et al. [31], emerge che il valore migliore per  $\mu$  si aggira nell'intorno di 0.8 per dati campionati ogni 3 minuti. Ci si aspetta quindi valori sensibilmente più alti del  $\mu$  ottimo per i dati Abbott, campionati ogni minuto, e valori sensibilmente più bassi per i dati Dexcom, campionati ogni 5 minuti; questo perché, più la frequenza di campionamento è elevata, più bisogna predire un maggior numero di passi in avanti (a parità di PH) e quindi è richiesta più memoria al sistema per garantire una bassa sensibilità alle oscillazioni dovute al rumore e quindi una buona regolarità alla predizione. Viceversa, più la frequenza di campionamento è bassa, meno in avanti bisogna predire in termini di istanti di campionamento e quindi meno memoria è richiesta al sistema. Nel seguito verranno riportati sinteticamente i risultati ottenuti, utilizzando figure esemplificative e opportune tabelle.

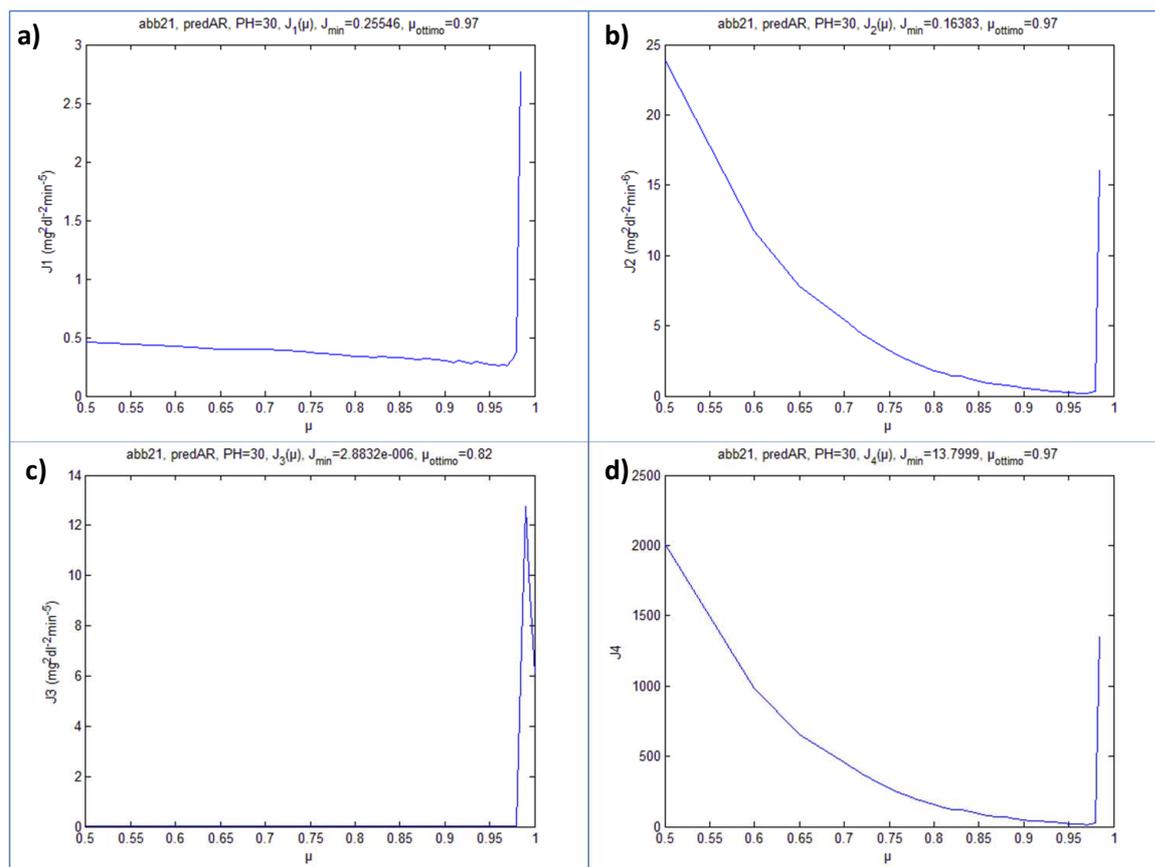
---

### 3.1.1 Soggetti Abbott, predizione AR

Nelle Figure 3.1 e 3.2 vengono riportati gli andamenti dei 4 indici per due soggetti rappresentativi del gruppo dei soggetti Abbott per i quali si è effettuata predizione con modello autoregressivo. La Tabella 3.1 riporta i valori del punto di minimo (ovvero del  $\mu$  ottimo) calcolato con tutti e 4 gli indici e con l'RMSE per ogni soggetto.



**Figura 3.1:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 09; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 09; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 09; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 09.



**Figura 3.2:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 21; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 21; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 21; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 21

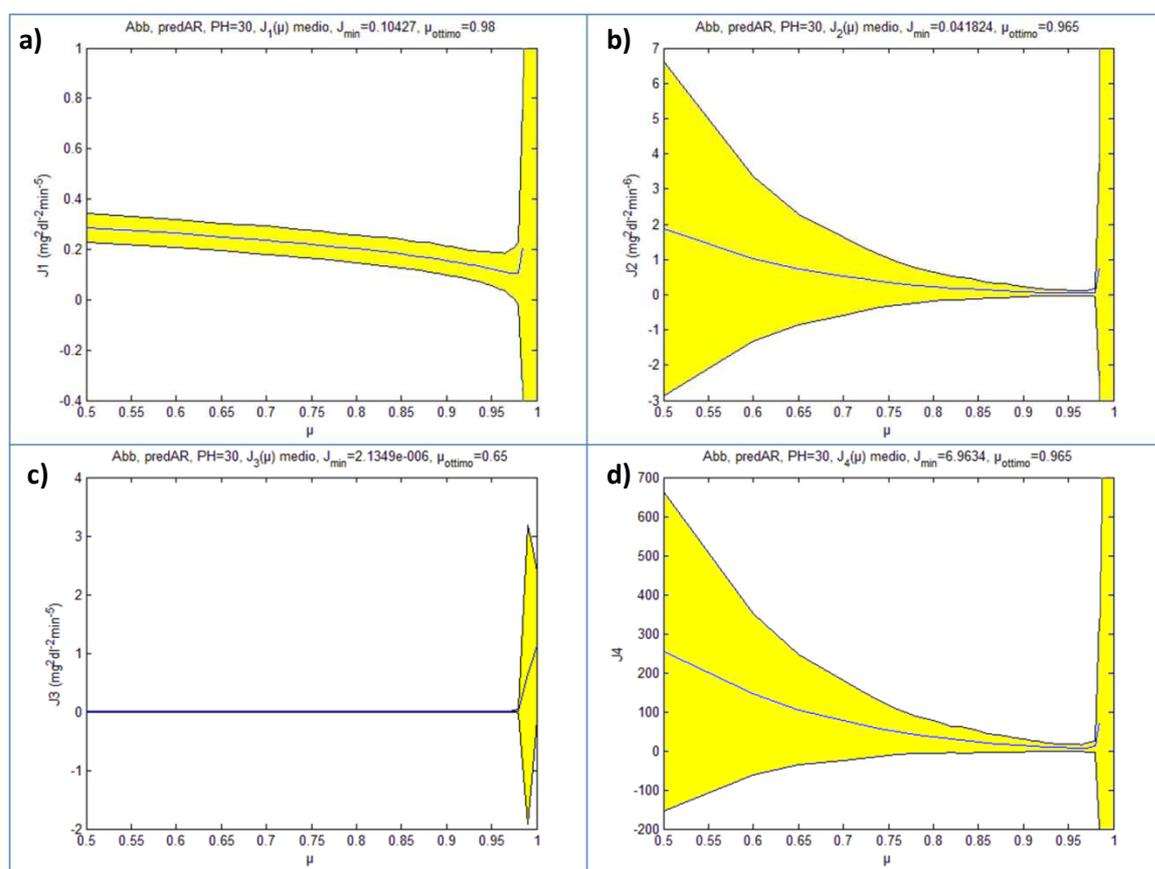
predAR, Abbott, $\mu_{\text{ottimo}}$ , PH=30 minuti					
Soggetto	$J_1$	$J_2$	$J_3$	$J_4$	RMSE
01	1,000	0,975	0,780	0,975	0,945
02	1,000	0,955	0,720	0,955	1,000
03	1,000	0,955	0,760	0,955	0,890
04	1,000	0,970	0,810	0,970	0,920
05	0,970	0,970	0,780	0,970	0,960
06	1,000	0,970	0,780	0,970	0,890
07	1,000	0,960	0,720	0,960	1,000
08	1,000	0,955	0,830	0,955	0,950
09	1,000	0,950	0,780	0,950	1,000
10	1,000	0,965	0,650	0,965	0,965
11	0,995	0,950	0,810	0,950	1,000
12	0,945	0,945	0,830	0,945	1,000
13	0,925	0,965	0,650	0,965	1,000
14	1,000	0,955	0,740	0,955	0,985
15	1,000	0,965	0,720	0,965	0,915
16	1,000	0,980	0,780	0,980	0,955
17	0,980	0,980	0,870	0,980	1,000
18	0,975	0,975	0,700	0,975	1,000
19	1,000	0,950	0,820	0,950	0,910
20	1,000	0,955	0,700	0,955	1,000
21	0,970	0,970	0,820	0,970	1,000
22	1,000	0,955	0,760	0,955	1,000
23	1,000	0,955	0,740	0,955	0,860
24	1,000	0,955	0,740	0,955	0,860
25	1,000	0,955	0,820	0,955	0,915
<b>media</b>	<b>0,990</b>	<b>0,961</b>	<b>0,764</b>	<b>0,961</b>	<b>0,957</b>
<b>sd</b>	<b>0,0196</b>	<b>0,0101</b>	<b>0,0565</b>	<b>0,0101</b>	<b>0,0484</b>

**Tabella 3.1:** Soggetti Abbott, predizione AR, PH=30 minuti:  $\mu_{\text{ottimo}}$  calcolato con  $J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$ ,  $J_4$  ed RMSE. Evidenziate in giallo media e standard deviation

Come si può osservare dalle Figure 3.1 e 3.2, l'indice  $J_1$  presenta un comportamento che può variare da soggetto a soggetto e non può avere quindi l'affidabilità necessaria; l'indice  $J_3$  ha un andamento qualitativamente non molto buono in quanto non si è in grado di riconoscere a prima vista un punto di minimo ben definito e stabile. Gli indici  $J_2$  e  $J_4$  invece presentano un andamento molto buono nel quale si riconosce chiaramente un

punto di minimo ben definito; inoltre, come si può notare dalla Tabella 3.1, in particolare dal valore di media e standard deviation, essi presentano un valore del  $\mu$  ottimo in linea con le aspettative e una variabilità bassa sia come comportamento che come valore del punto di minimo. È chiaro che differendo solo per una normalizzazione, gli indici  $J_2$  e  $J_4$  hanno esattamente lo stesso andamento qualitativo e conseguentemente anche lo stesso punto di minimo. In tabella 3.1 si può notare come i valori suggeriti dall'RMSE risultino molto variabili e quindi poco affidabili, come peraltro si era già concluso nel precedente capitolo.

Di seguito, nella Figure 3.3 sono riportati gli andamenti dei profili medi di ognuno dei 4 indici con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.



**Figura 3.3:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione AR, a PH=30 minuti, media dei soggetti Abbott; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione AR, a PH=30 minuti, media dei soggetti Abbott; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione AR, a PH=30 minuti, media dei soggetti Abbott; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione AR, a PH=30 minuti, media dei soggetti Abbott

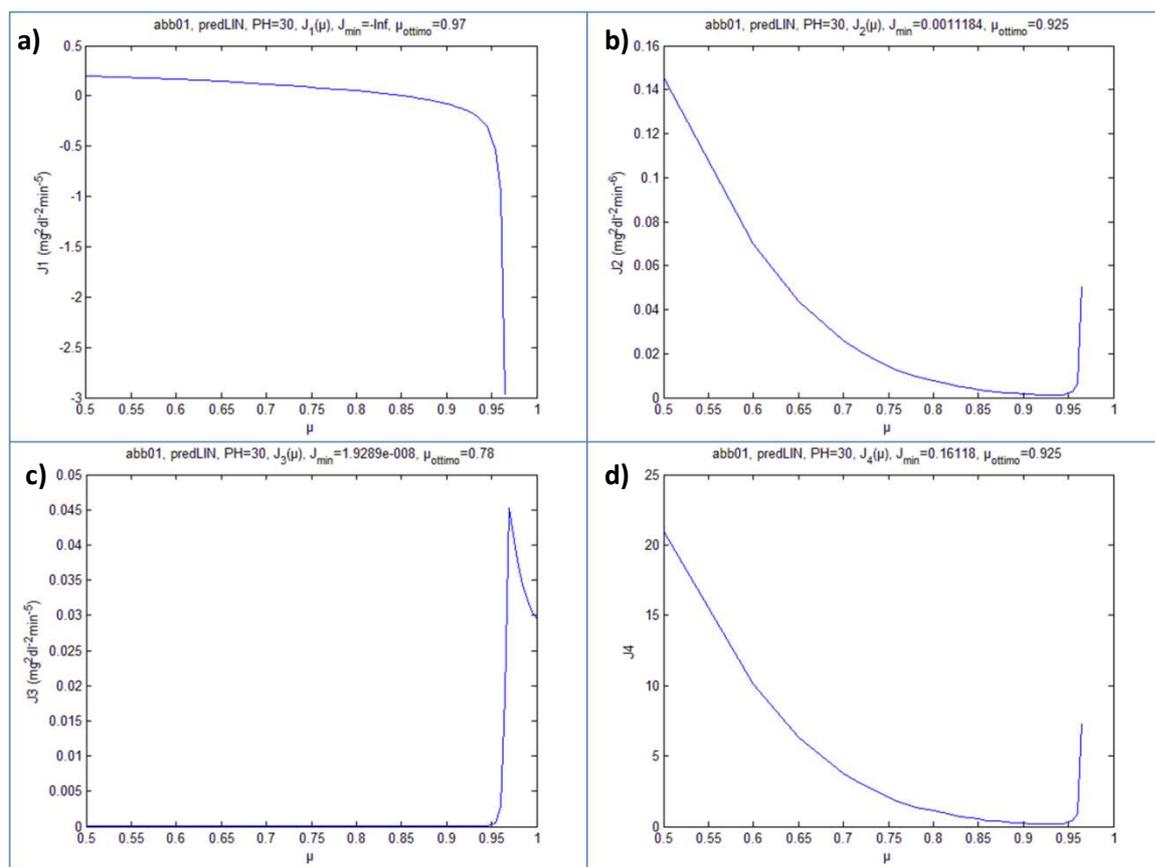
Come si può osservare dai profili medi, ancora una volta i risultati migliori si ottengono con  $J_2$  e  $J_4$ . L'andamento medio di  $J_1$  sembra qualitativamente buono, ma se si osservano

gli andamenti per i singoli soggetti  $J_1$  risulta avere un comportamento inappropriato con conseguente valore di  $\mu$  ottimo inadeguato. Inoltre si può osservare che la variabilità è costante lungo tutto il profilo medio (l'intervallo di confidenza ha sempre la stessa ampiezza), mentre si vorrebbe una variabilità molto piccola in corrispondenza del minimo. Per quanto riguarda  $J_3$ , anche il profilo medio riflette lo stesso andamento poco informativo dei profili dei singoli soggetti. I profili medi di  $J_2$  e  $J_4$  invece sono molto buoni in quanto si osserva la presenza di un punto di minimo ben definito; inoltre la variabilità risulta minima (l'intervallo di confidenza ha la larghezza minima) in corrispondenza del minimo di  $J$ , segno evidente che le due metriche sono robuste ed affidabili. Anche per i profili medi ovviamente si può fare la stessa considerazione effettuata sui profili dei singoli soggetti: qualitativamente essi sono identici in quanto  $J_2$  e  $J_4$  differiscono solo per una normalizzazione.

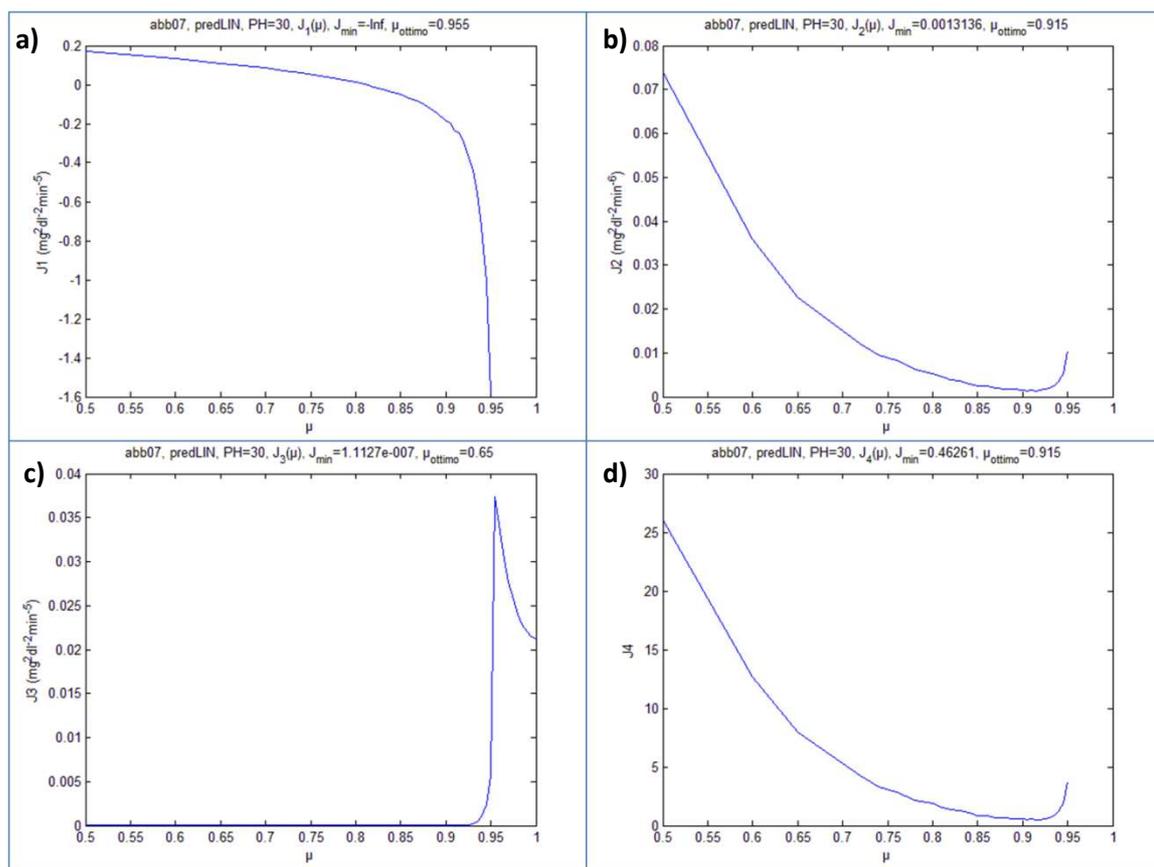
---

### 3.1.2 Soggetti Abbott, predizione LIN

Nelle Figure 3.4 e 3.5 vengono riportati gli andamenti dei 4 indici per due soggetti rappresentativi del gruppo dei soggetti Abbott per i quali si è effettuata predizione con modello lineare. La Tabella 3.2 riporta i valori del punto di minimo (ovvero del  $\mu$  ottimo) calcolato con tutti e 4 gli indici e con l'RMSE per ogni soggetto.



**Figura 3.4:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Abbott 01; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Abbott 01; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Abbott 01; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Abbott 01



**Figura 3.5:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Abbott 07; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Abbott 07; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Abbott 07; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Abbott 07

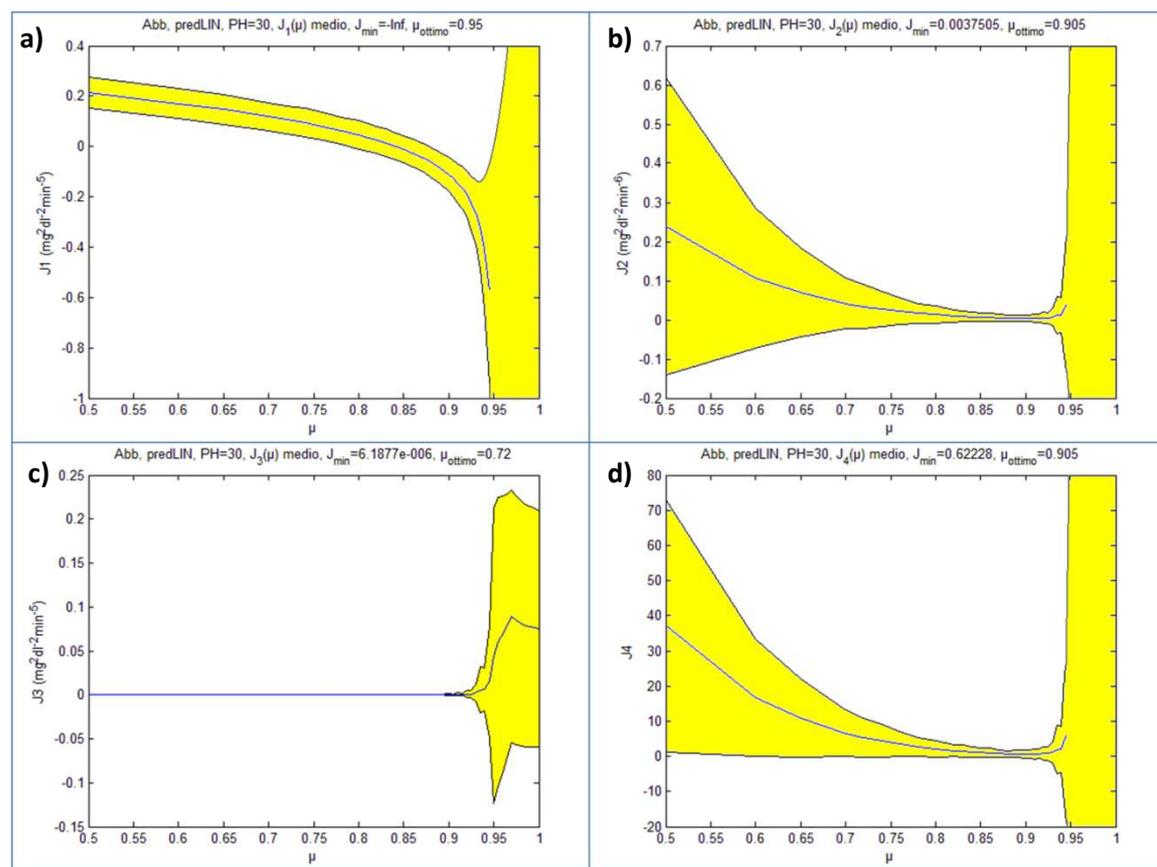
predLIN, Abbott, $\mu_{\text{ottimo}}$ , PH=30 minuti					
Soggetto	$J_1$	$J_2$	$J_3$	$J_4$	RMSE
01	0,970	0,925	0,780	0,925	0,850
02	0,955	0,920	0,740	0,920	0,720
03	0,960	0,915	0,720	0,915	0,740
04	0,965	0,920	0,740	0,920	0,780
05	0,970	0,935	0,840	0,935	0,870
06	0,970	0,905	0,720	0,905	0,780
07	0,955	0,915	0,650	0,915	0,800
08	0,965	0,905	0,760	0,905	0,800
09	0,960	0,910	0,700	0,910	0,800
10	0,960	0,920	0,650	0,920	0,880
11	0,960	0,925	0,740	0,925	0,830
12	0,955	0,905	0,810	0,905	0,760
13	0,950	0,880	0,720	0,880	0,880
14	0,965	0,915	0,740	0,915	0,800
15	0,970	0,920	0,760	0,920	0,800
16	0,970	0,920	0,800	0,920	0,810
17	0,970	0,935	0,720	0,935	0,850
18	0,965	0,925	0,760	0,925	0,870
19	0,960	0,915	0,760	0,915	0,760
20	0,955	0,920	0,720	0,920	0,760
21	0,955	0,915	0,840	0,915	0,890
22	0,955	0,905	0,720	0,905	0,780
23	0,960	0,905	0,720	0,905	0,700
24	0,960	0,905	0,720	0,905	0,700
25	0,960	0,920	0,720	0,920	0,810
<b>Media</b>	<b>0,962</b>	<b>0,915</b>	<b>0,742</b>	<b>0,915</b>	<b>0,801</b>
<b>Sd</b>	<b>0,0061</b>	<b>0,0114</b>	<b>0,0470</b>	<b>0,0114</b>	<b>0,0551</b>

**Tabella 3.2:** Soggetti Abbott, predizione LIN, PH=30 minuti:  $\mu_{\text{ottimo}}$  calcolato con  $J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$ ,  $J_4$  ed RMSE. Evidenziate in giallo media e standard deviation

Si possono effettuare le stesse considerazione effettuate per le predizione con modello autoregressivo:  $J_1$  e  $J_3$  presentano un comportamento non in linea con le aspettative, in particolare  $J_1$  suggerisce valori del  $\mu$  ottimo troppo elevati e  $J_3$  invece troppo bassi, mentre  $J_2$  e  $J_4$  risultano essere i due indici migliori; inoltre il loro comportamento qualitativo è identico. Anche qui, osservando la Tabella 3.2, si può vedere come  $J_2$  e  $J_4$

offrano il risultato migliore come valore medio e come variabilità rispetto agli altri ( $J_1$  ha in questo caso una variabilità più piccola degli altri indici ma come si è visto dagli andamenti singoli non risulta conforme alle aspettative).

Di seguito, nella Figura 3.6 sono riportati gli andamenti dei profili medi di ognuno dei 4 indici con relativo intervallo di confidenza dato da  $media \pm standard deviation$ .



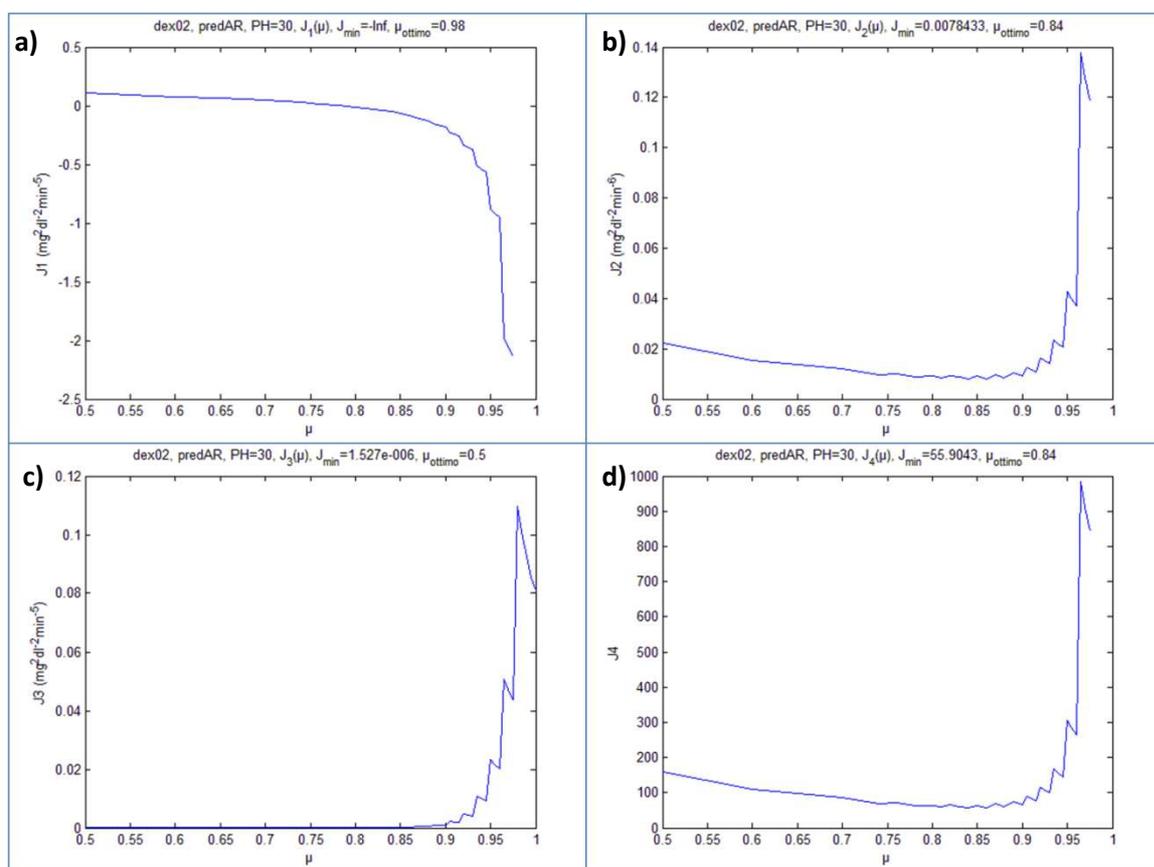
**Figura 3.6:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti, media dei soggetti Abbott; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti, media dei soggetti Abbott; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti, media dei soggetti Abbott; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti, media dei soggetti Abbott

Anche dai profili medi si possono trarre le medesime conclusioni: si osserva come  $J_2$  e  $J_4$  abbiano un andamento qualitativamente migliore e una variabilità molto bassa in corrispondenza del minimo. Inoltre, come si può notare anche dalla Tabella 3.2, il valore del  $\mu$  ottimo suggerito utilizzando una predizione lineare è in media minore del medesimo valore che si ottiene usando però una predizione autoregressiva. Questo perché, essendo il

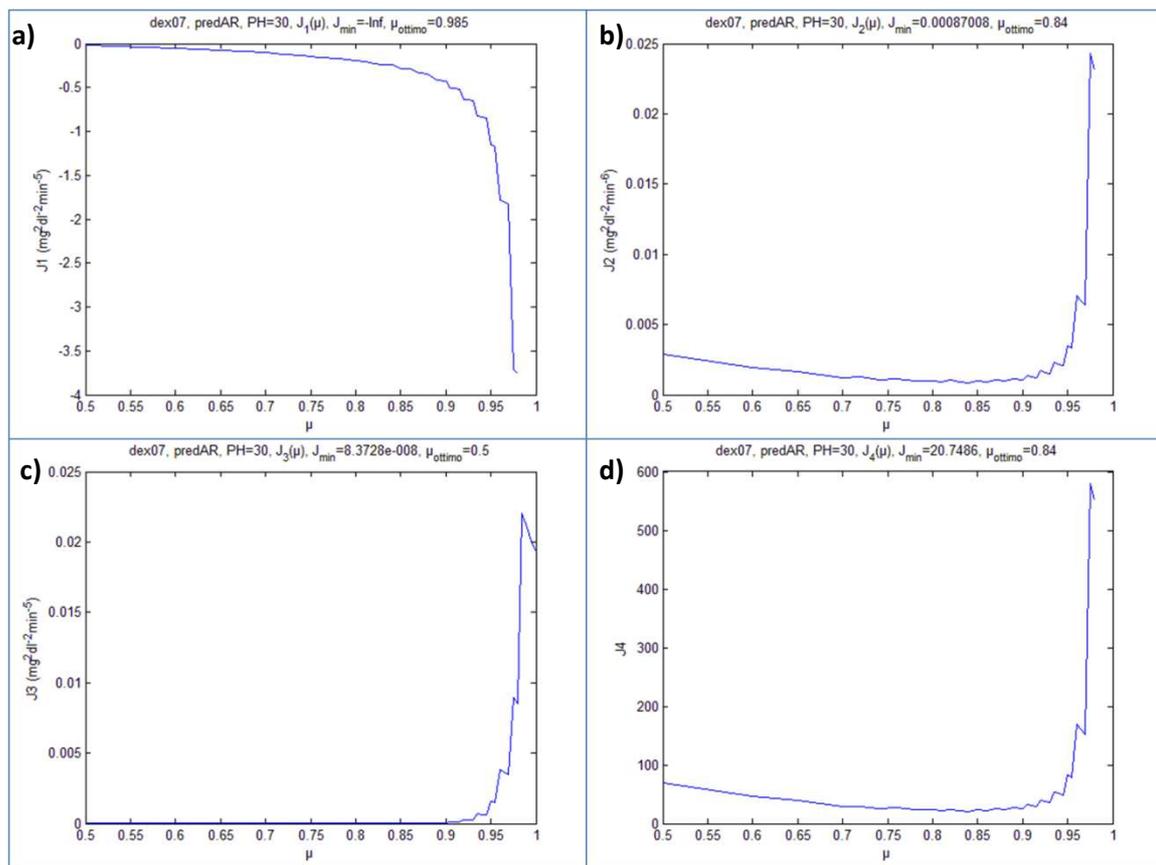
modello lineare più regolare per sua natura rispetto a un modello autoregressivo, la memoria richiesta dal sistema risulta leggermente inferiore.

### 3.1.3 Soggetti Dexcom, predizione AR

Nelle Figure 3.7 e 3.8 vengono riportati gli andamenti dei 4 indici per due soggetti rappresentativi del gruppo dei soggetti Dexcom per i quali si è effettuata predizione con modello autoregressivo. La Tabella 3.3 riporta i valori del punto di minimo (ovvero del  $\mu$  ottimo) calcolato con tutti e 4 gli indici e con l'RMSE per ogni soggetto.



**Figura 3.7:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione AR, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 02; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione AR, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 02; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione AR, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 02; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione AR, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 02



**Figura 3.8:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Dexcom 07; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Dexcom 07; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Dexcom 07; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti per il soggetto Dexcom 07

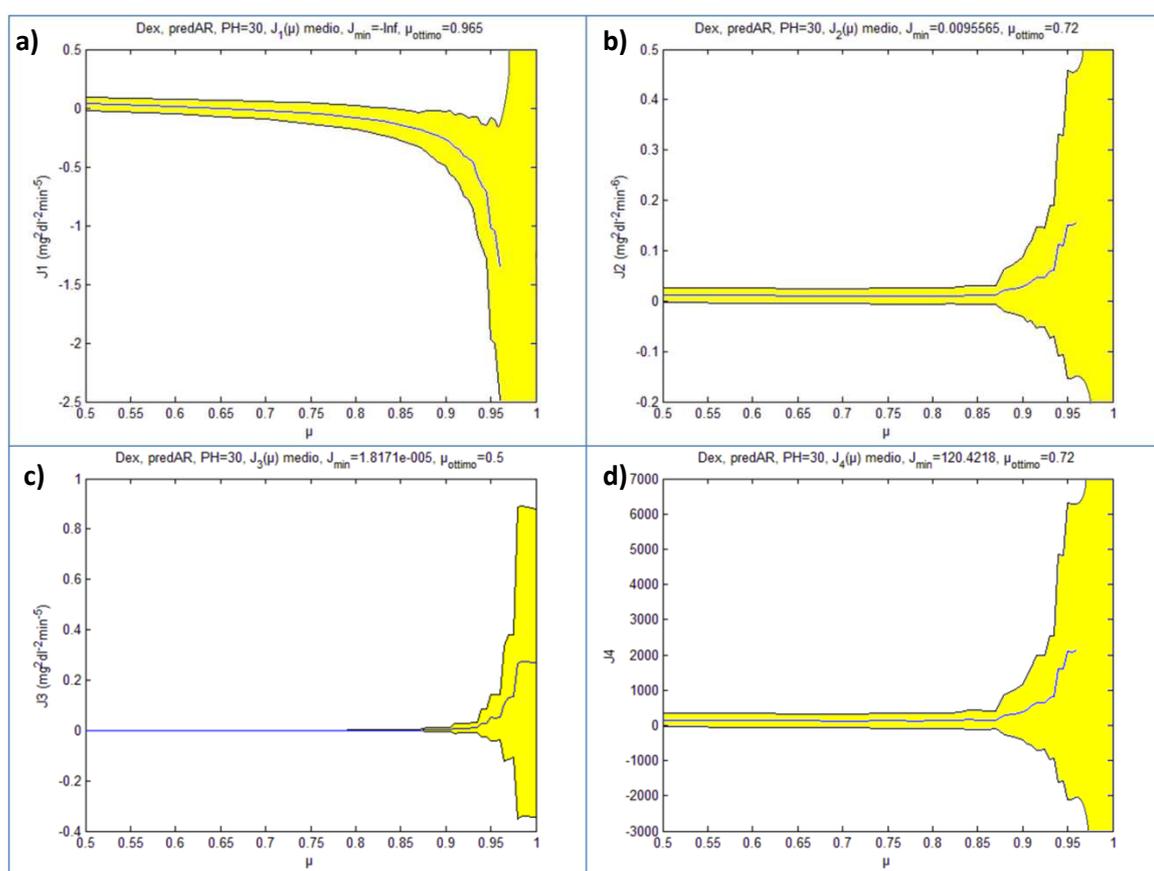
predAR, Dexcom, $\mu_{\text{ottimo}}$ , PH=30 minuti					
Soggetto	J <sub>1</sub>	J <sub>2</sub>	J <sub>3</sub>	J <sub>4</sub>	RMSE
01	0,985	0,850	0,500	0,850	1,000
02	0,980	0,840	0,500	0,840	1,000
03	0,970	0,650	0,500	0,650	1,000
04	0,965	0,720	0,500	0,720	1,000
05	0,985	0,830	0,500	0,830	1,000
06	0,500	0,720	0,500	0,720	1,000
07	0,985	0,840	0,500	0,840	1,000
08	0,985	0,860	0,500	0,860	1,000
09	0,990	0,830	0,500	0,830	1,000
10	0,975	0,810	0,500	0,810	1,000
<b>media</b>	<b>0,932</b>	<b>0,795</b>	<b>0,500</b>	<b>0,795</b>	<b>1,000</b>
<b>sd</b>	<b>0,1520</b>	<b>0,0717</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0717</b>	<b>0,0000</b>

**Tabella 3.3:** Soggetti Dexcom, predizione AR, PH=30 minuti:  $\mu_{\text{ottimo}}$  calcolato con J<sub>1</sub>, J<sub>2</sub>, J<sub>3</sub>, J<sub>4</sub> ed RMSE. Evidenziate in giallo media e standard deviation

Per i dati Dexcom innanzi tutto si osserva, dall'analisi delle Figure 3.7 e 3.8, come gli andamenti di tutti gli indici risultino qualitativamente peggiori rispetto ai dati Abbott. Questo è dovuto principalmente a due cause: la prima è rappresentata dal periodo di campionamento  $T_s$  dei dati Dexcom che è pari a 5 minuti e che quindi ha reso necessaria un'operazione di interpolazione lineare dei dati e delle predizioni per poter calcolare il guadagno con una risoluzione di 1 minuto anziché di 5; la seconda sta nella peggiore qualità dei dati ovvero in un più basso rapporto segnale disturbo che quindi va ad incidere in maniera non trascurabile sulle predizioni e inevitabilmente anche sul comportamento degli indici. Per quanto riguarda il confronto dei 4 indici relativamente alla categoria Dexcom, si può notare come, ancora una volta, gli indici che presentano il comportamento migliore in termini di andamento e di punto di minimo sono J<sub>2</sub> e J<sub>4</sub>. Si può inoltre osservare dai valori suggeriti da J<sub>2</sub> e J<sub>4</sub> nelle Figure 3.7.b, 3.7.d, 3.8.b e 3.8.d e dai valori medi in Tabella 3.3, come il  $\mu_{\text{ottimo}}$  per dati Dexcom diminuisca sensibilmente rispetto al  $\mu_{\text{ottimo}}$  per dati Abbott ( si possono osservare i valori delle Figure 3.1.b, 3.1.d, 3.2.b e 3.2.d), il che è conforme alle attese: a causa del campionamento ogni 5 minuti, un PH di 30 minuti significa che si effettua predizione 6 passi in avanti ( $PH/T_s = 30/5 = 6$ ), a differenza dei dati Abbott per i quali i passi sono 30

( $T_s = 1$  minuto); di conseguenza dovendo predire meno in avanti nel tempo è richiesta meno memoria al sistema, ovvero un forgetting factor  $\mu$  più basso. Si può inoltre osservare in Tabella 3.3 come valore medio e standard deviation di  $J_1$  siano troppo elevati rispetto agli altri indici, mentre  $J_3$  ed RMSE non risultano affidabili in quanto indicano per tutti i soggetti lo stesso valore. Queste osservazioni avvalorano ulteriormente la bontà degli indici  $J_2$  e  $J_4$  rispetto agli altri indici.

Di seguito, nella Figura 3.9 sono riportati gli andamenti dei profili medi di ognuno dei 4 indici con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.



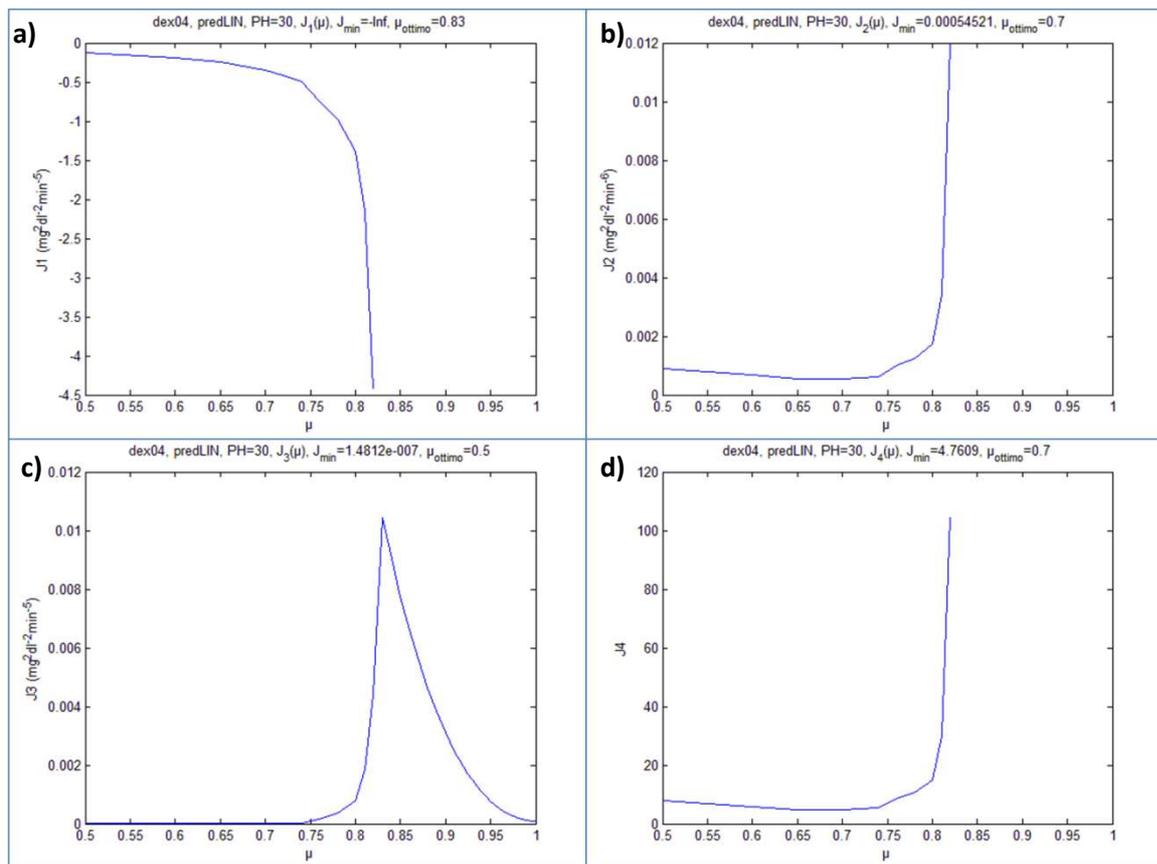
**Figura 3.9:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti, media dei soggetti Dexcom; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti, media dei soggetti Dexcom; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti, media dei soggetti Dexcom; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione AR, a  $PH=30$  minuti, media dei soggetti Dexcom

Si osserva innanzi tutto un andamento meno marcato rispetto ai dati Abbott degli indici  $J_2$  e  $J_4$ , che comunque presentano un punto di minimo in linea con le aspettative, a differenza invece dell'indice  $J_1$ , che presenta un andamento inatteso e un valore del  $\mu$

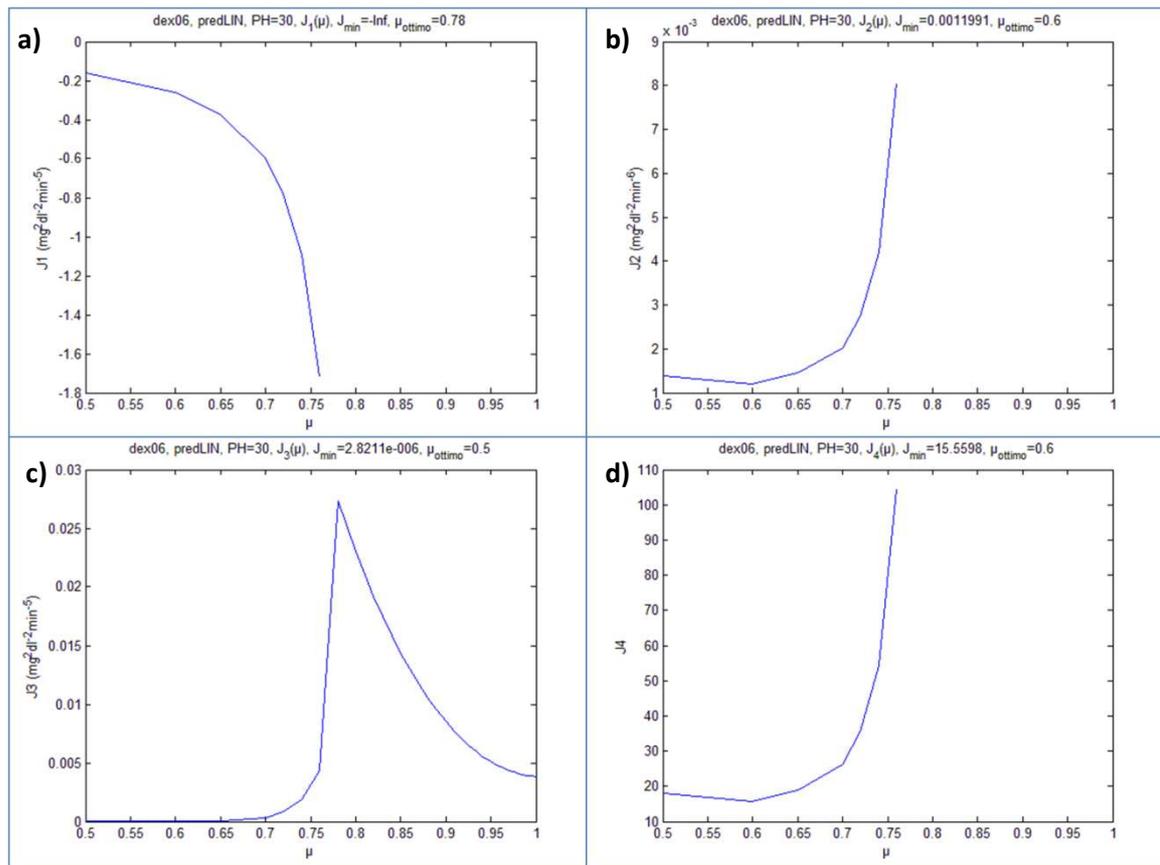
ottimo medio troppo alto, e dell'indice  $J_3$ , il cui valore medio del  $\mu$  ottimo risulta troppo basso. Inoltre si può notare come per tutti e 4 gli indici l'intervallo di confidenza rimanga praticamente costante per poi allargarsi notevolmente verso i valori di  $\mu$  più elevati.

### 3.1.4 Soggetti Dexcom, predizione LIN

Nelle Figure 3.10 e 3.11 vengono riportati gli andamenti dei 4 indici per due soggetti rappresentativi del gruppo dei soggetti Dexcom per i quali si è effettuata predizione con modello lineare. La Tabella 3.4 riporta i valori del punto di minimo (ovvero del  $\mu$  ottimo) calcolato con tutti e 4 gli indici e con l'RMSE per ogni soggetto.



**Figura 3.10:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 04; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 04; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 04; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 04



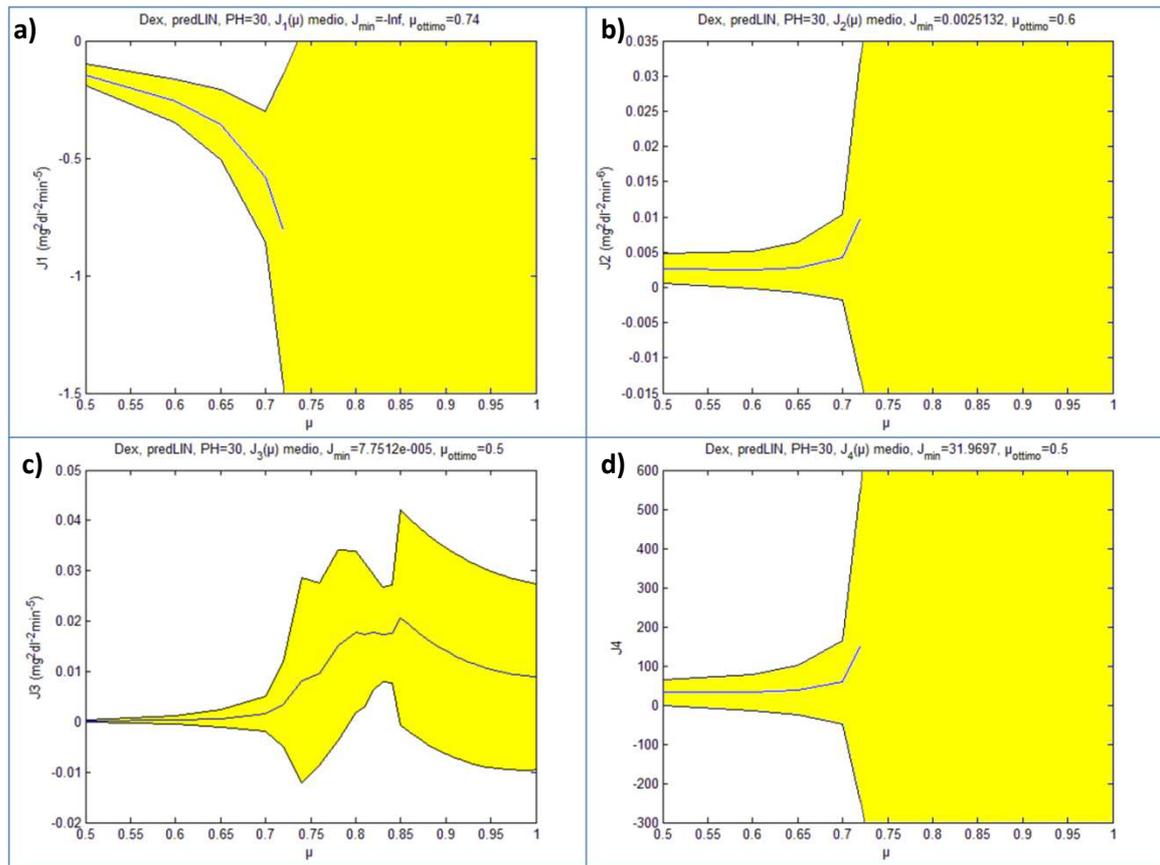
**Figura 3.11:** **a)** (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 06; **b)** (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 06; **c)** (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 06; **d)** (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti per il soggetto Dexcom 06

predLIN, Dexcom, $\mu_{\text{ottimo}}$ , PH=30 minuti					
Soggetto	$J_1$	$J_2$	$J_3$	$J_4$	RMSE
01	0,820	0,650	0,500	0,650	0,500
02	0,800	0,650	0,500	0,650	0,650
03	0,740	0,500	0,500	0,500	0,830
04	0,830	0,700	0,500	0,700	0,600
05	0,780	0,600	0,500	0,600	0,500
06	0,780	0,600	0,500	0,600	0,500
07	0,820	0,650	0,500	0,650	0,500
08	0,800	0,650	0,500	0,650	0,650
09	0,850	0,600	0,500	0,600	0,500
10	0,810	0,650	0,500	0,650	0,650
<b>media</b>	<b>0,803</b>	<b>0,625</b>	<b>0,500</b>	<b>0,625</b>	<b>0,588</b>
<b>sd</b>	<b>0,0309</b>	<b>0,0540</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,0540</b>	<b>0,1100</b>

**Tabella 3.4:** Soggetti Dexcom, predizione LIN, PH=30 minuti:  $\mu_{\text{ottimo}}$  calcolato con  $J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$ ,  $J_4$  ed RMSE. Evidenziate in giallo media e standard deviation

Valgono le stesse considerazioni fatte per la predizione con modello autoregressivo: rispetto ai dati Abbott gli andamenti sono qualitativamente peggiori, tuttavia dalle Figure 3.10 e 3.11 si osserva come  $J_2$  e  $J_4$  siano gli unici che presentino un andamento conforme a quanto ci si aspetta. La tabella 3.4 mostra come  $J_1$  suggerisca un valore medio di  $\mu_{\text{ottimo}}$  troppo elevato, mentre  $J_3$  un valore troppo basso. Il valore medio suggerito dall'RMSE invece è più accettabile ma la standard deviation risulta troppo alta e quindi il risultato è meno affidabile rispetto invece a  $J_2$  e  $J_4$  che presentano contemporaneamente valor medio del  $\mu_{\text{ottimo}}$  accettabile e bassa variabilità.

Di seguito, nella Figure 3.12 sono riportati gli andamenti dei profili medi di ognuno dei 4 indici con relativo intervallo di confidenza dato da  $media \pm standard\ deviation$ .



**Figura 3.12:** *a)* (in alto a sinistra):  $J_1(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti, media dei soggetti Dexcom; *b)* (in alto a destra):  $J_2(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti, media dei soggetti Dexcom; *c)* (in basso a sinistra):  $J_3(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti, media dei soggetti Dexcom; *d)* (in basso a destra):  $J_4(\mu)$  con predizione LIN, a PH=30 minuti, media dei soggetti Dexcom

Anche i grafici medi evidenziano come gli unici due indici che presentano gli andamenti attesi siano  $J_2$  e  $J_4$ , nonostante la peggiore qualità rispetto alla serie Abbott. Anche per i soggetti Dexcom si evidenzia un  $\mu$  ottimo in media più piccolo se si utilizza la predizione basata su modello lineare.

### 3.1.5 Bilancio e individuazione dell'indice migliore

In questa prima parte della valutazione si è potuto osservare come, dei 4 indici che si erano progettati alla fine del Capitolo 2, già due si siano rivelati non adatti allo scopo in quanto presentano andamenti che differiscono dalle aspettative e di conseguenza indicano valori ottimi del forgetting factor non corretti. Per quanto riguarda i rimanenti due indici  $J_2$  e  $J_4$ , si può concludere, come per altro è stato già ribadito più volte, che essi presentano

andamenti qualitativi identici e di conseguenza anche lo stesso punto di minimo, ovvero lo stesso valore di  $\mu$  ottimo. L'unica differenza tra i due sta negli ordini di grandezza di  $J$ , differenza dovuta al fatto che  $J_4$  è normalizzato. Il fatto che  $J_4$  sia normalizzato, e quindi adimensionale, rappresenta un vantaggio rispetto a  $J_2$  qualora debbano essere messi a confronto soggetti i cui profili originali risultano molto differenti: mentre  $J_2$  considera il valore assoluto dell'ESOD e quindi potrebbe variare di diversi ordini di grandezza a seconda della rumorosità dei dati e del periodo di campionamento,  $J_4$  considera l'ESOD della predizione rapportata all'ESOD del profilo originale e dovrebbe essere quindi molto meno sensibile a fattori come appunto rumorosità delle misure e frequenza di campionamento. Avere a disposizione una metrica che risulta il meno sensibile possibile a parametri e caratteristiche del segnale molto variabili (come la frequenza di campionamento e il rumore di misura) rappresenta decisamente un vantaggio per effettuare confronti e per future analisi. Di conseguenza, tra i 4 indici in competizione proposti, il più affidabile in base a tutte le considerazioni effettuate fin'ora risulta essere  $J_4$ . Da questo momento si è quindi scelto di abbandonare gli altri 3 indici e di portare avanti lo studio esclusivamente con  $J_4$ , che, per comodità di notazione, verrà indicato d'ora in poi semplicemente come  $J$ .

Nella prossima sezione si esaminerà il comportamento del  $\mu$  ottimo calcolato con  $J$  al variare del PH, e si effettuerà un confronto col comportamento del  $\mu$  ottimo calcolato invece con l'RMSE.

### ***3.2 Andamento del $\mu$ ottimo al variare del PH***

La seconda parte della valutazione è consistita nello studiare l'andamento del  $\mu$  ottimo suggerito dall'indice in funzione del prediction horizon PH per ogni soggetto del database e per entrambi gli algoritmi predittivi.

---

Quest'analisi è stata effettuata per avere ulteriori conferme circa la bontà del nuovo indice: ci si aspetta infatti che, all'aumentare dell'orizzonte di predizione, il valore di forgetting factor ottimo suggerito da un buon indice aumenti, e questo perché il sistema, dovendo andare ad effettuare predizione più in avanti nel tempo, necessiterà di una memoria più grande per evitare che il profilo predetto risulti troppo irregolare (come infatti si è visto nel paragrafo 2.3.2, all'aumentare del PH, mantenendo fisso il forgetting factor, la predizione diventa più instabile).

In particolare, il PH è stato fatto variare su una griglia discreta di valori, a partire da 30 minuti fino ad arrivare a 60 minuti, e con passo di 5 minuti. Di seguito verranno presentati i risultati di quanto ottenuto mediante le tabelle riassuntive e alcuni grafici esemplificativi.

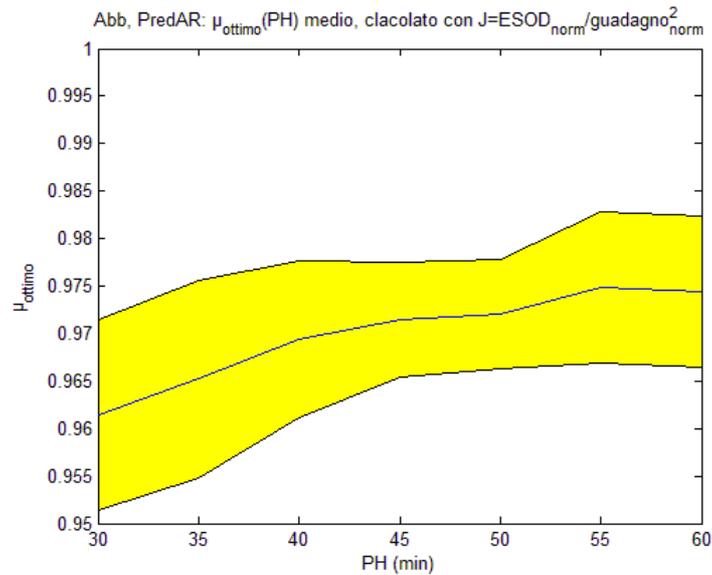
### **3.2.1 Soggetti Abbott, predizione AR**

Nella Tabella 3.5 sono riportati i valori dei  $\mu$  ottimi ottenuti con predizione autoregressiva per ognuno dei soggetti Abbott e per ogni PH, relativamente all'indice J. La successiva Figura 3.13 evidenzia l'andamento del  $\mu$  ottimo medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.

---

predAR, Abbott, $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ calcolato con J							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	0,975	0,965	0,975	0,970	0,975	0,980	0,975
02	0,955	0,950	0,950	0,975	0,975	0,970	0,975
03	0,955	0,970	0,975	0,970	0,970	0,980	0,980
04	0,970	0,980	0,975	0,975	0,970	0,980	0,975
05	0,970	0,970	0,970	0,975	0,970	0,975	0,980
06	0,970	0,970	0,970	0,975	0,970	0,965	0,965
07	0,960	0,950	0,975	0,965	0,965	0,975	0,975
08	0,955	0,970	0,955	0,970	0,970	0,955	0,955
09	0,950	0,965	0,960	0,965	0,965	0,970	0,975
10	0,965	0,965	0,960	0,975	0,970	0,965	0,975
11	0,950	0,940	0,965	0,965	0,965	0,965	0,965
12	0,945	0,960	0,960	0,965	0,970	0,970	0,975
13	0,965	0,955	0,965	0,970	0,970	0,975	0,975
14	0,955	0,975	0,980	0,980	0,980	0,980	0,985
15	0,965	0,970	0,970	0,975	0,975	0,985	0,980
16	0,980	0,980	0,980	0,980	0,980	0,985	0,985
17	0,980	0,975	0,980	0,975	0,985	0,985	0,985
18	0,975	0,975	0,975	0,980	0,980	0,980	0,980
19	0,950	0,960	0,970	0,970	0,970	0,970	0,970
20	0,955	0,965	0,970	0,965	0,975	0,975	0,980
21	0,970	0,975	0,980	0,980	0,980	0,985	0,965
22	0,955	0,950	0,960	0,970	0,965	0,965	0,960
23	0,955	0,960	0,970	0,960	0,965	0,975	0,970
24	0,955	0,960	0,970	0,960	0,965	0,975	0,970
25	0,955	0,975	0,975	0,975	0,975	0,985	0,985
<b>media</b>	<b>0,961</b>	<b>0,965</b>	<b>0,969</b>	<b>0,971</b>	<b>0,972</b>	<b>0,975</b>	<b>0,974</b>
<b>Sd</b>	<b>0,0101</b>	<b>0,0104</b>	<b>0,0082</b>	<b>0,0060</b>	<b>0,0058</b>	<b>0,0080</b>	<b>0,0079</b>

**Tabella 3.5:** Soggetti Abbott, predizione AR:  $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ , calcolato con J. Evidenziate in giallo media e standard deviation

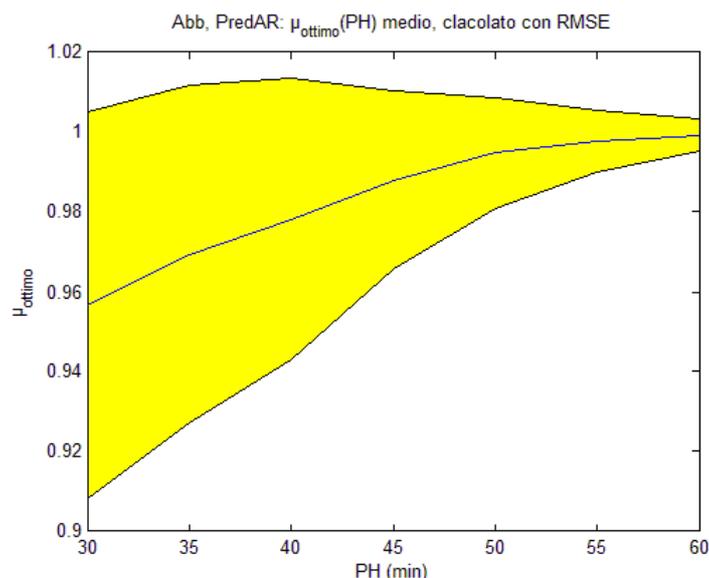


**Figura 3.13:** Soggetti Abbott, predizione AR:  $\mu_{ottimo}(PH)$  medio e intervallo di confidenza, calcolato con  $J$

In Tabella 3.6 sono invece riportati i  $\mu$  ottimi ottenuti con predizione autoregressiva per ognuno dei soggetti Abbott e per ogni PH, ma relativamente all'RMSE. Anche qui, la successiva Figura 3.14 evidenzia l'andamento del  $\mu$  ottimo medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.

predAR, Abbott, $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ calcolato con RMSE							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	0,945	0,950	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
02	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
03	0,890	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
04	0,920	0,925	0,935	0,935	0,940	1,000	1,000
05	0,960	0,965	0,970	0,970	0,975	0,975	0,980
06	0,890	0,890	0,890	1,000	1,000	1,000	1,000
07	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
08	0,950	0,960	0,965	0,970	1,000	1,000	1,000
09	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
10	0,965	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
11	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
12	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
13	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
14	0,985	0,985	0,985	0,985	0,985	1,000	1,000
15	0,915	0,920	0,925	1,000	1,000	1,000	1,000
16	0,955	0,960	0,965	0,970	0,970	0,970	1,000
17	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
18	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
19	0,910	0,920	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
20	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
21	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
22	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
23	0,860	0,880	0,910	0,935	1,000	1,000	1,000
24	0,860	0,880	0,910	0,935	1,000	1,000	1,000
25	0,915	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
<b>media</b>	<b>0,957</b>	<b>0,969</b>	<b>0,978</b>	<b>0,988</b>	<b>0,995</b>	<b>0,998</b>	<b>0,999</b>
<b>sd</b>	<b>0,0484</b>	<b>0,0424</b>	<b>0,0353</b>	<b>0,0224</b>	<b>0,0140</b>	<b>0,0076</b>	<b>0,0040</b>

**Tabella 3.6:** Soggetti Abbott, predizione AR:  $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ , calcolato con RMSE. Evidenziate in giallo media e standard deviation



**Figura 3.14:** Soggetti Abbott, predizione AR:  $\mu_{ottimo}(PH)$  medio e intervallo di confidenza, calcolato con RMSE

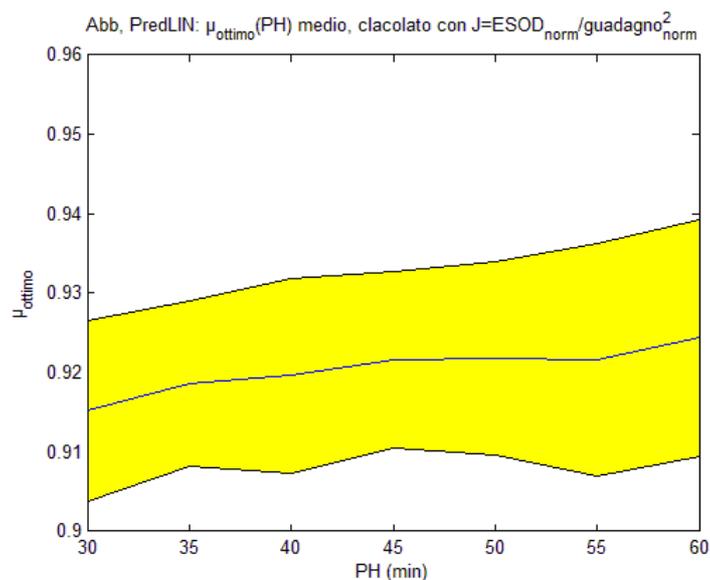
Dall'osservazione in particolare dei grafici di Figura 3.13 e 3.14 si può notare come, in media, il  $\mu$  ottimo aumenti all'aumentare del PH, sia che esso sia calcolato con J che con l'RMSE. L'andamento crescente spiega il fatto che la memoria necessaria al sistema aumenti con l'aumentare dell'orizzonte di predizione per poter garantire comunque una buona regolarità dei dati. Questo comportamento è in linea con le aspettative. Si osserva inoltre che l'andamento del  $\mu$  ottimo medio calcolato con RMSE è più marcato e, in particolare, tende a 1 per PH che tende a 60 minuti. Come già visto però un  $\mu=1$  comporta un ritardo uguale al PH, ovvero un guadagno nullo. Il  $\mu$  ottimo medio calcolato con J invece non tende a 1, bensì a un valore inferiore che quindi consente, anche con un PH molto elevato, di ottenere comunque un certo guadagno. Quest'aspetto funge da ulteriore conferma della bontà del nuovo indice J.

### 3.2.2 Soggetti Abbott, predizione LIN

Nella Tabella 3.7 sono riportati i valori dei  $\mu$  ottimi ottenuti con predizione lineare per ognuno dei soggetti Abbott e per ogni PH, relativamente all'indice J. La successiva Figura 3.15 evidenzia l'andamento del  $\mu$  ottimo medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.

predLIN, Abbott, $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ calcolato con J							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	0,925	0,930	0,935	0,940	0,935	0,940	0,930
02	0,920	0,920	0,920	0,925	0,930	0,920	0,925
03	0,915	0,915	0,930	0,920	0,925	0,935	0,940
04	0,920	0,935	0,940	0,940	0,945	0,935	0,935
05	0,935	0,930	0,930	0,935	0,940	0,940	0,945
06	0,905	0,905	0,905	0,910	0,915	0,910	0,905
07	0,915	0,915	0,910	0,910	0,910	0,910	0,915
08	0,905	0,905	0,910	0,915	0,910	0,900	0,910
09	0,910	0,915	0,910	0,905	0,925	0,920	0,925
10	0,920	0,930	0,925	0,925	0,920	0,935	0,935
11	0,925	0,920	0,930	0,935	0,925	0,925	0,940
12	0,905	0,915	0,915	0,920	0,920	0,910	0,915
13	0,880	0,900	0,880	0,905	0,890	0,890	0,900
14	0,915	0,920	0,915	0,925	0,920	0,915	0,915
15	0,920	0,920	0,925	0,915	0,925	0,925	0,925
16	0,920	0,920	0,920	0,920	0,910	0,910	0,915
17	0,935	0,930	0,935	0,930	0,925	0,925	0,940
18	0,925	0,925	0,925	0,935	0,935	0,940	0,940
19	0,915	0,925	0,920	0,920	0,920	0,925	0,930
20	0,920	0,920	0,920	0,920	0,925	0,935	0,930
21	0,915	0,930	0,930	0,940	0,940	0,945	0,950
22	0,905	0,900	0,910	0,910	0,910	0,910	0,900
23	0,905	0,905	0,915	0,910	0,910	0,905	0,905
24	0,905	0,905	0,915	0,910	0,910	0,905	0,905
25	0,920	0,930	0,920	0,920	0,925	0,930	0,935
<b>media</b>	<b>0,915</b>	<b>0,919</b>	<b>0,920</b>	<b>0,922</b>	<b>0,922</b>	<b>0,922</b>	<b>0,924</b>
<b>Sd</b>	<b>0,0114</b>	<b>0,0105</b>	<b>0,0123</b>	<b>0,0112</b>	<b>0,0122</b>	<b>0,0146</b>	<b>0,0150</b>

**Tabella 3.7:** Soggetti Abbott, predizione LIN:  $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ , calcolato con J. Evidenziate in giallo media e standard deviation

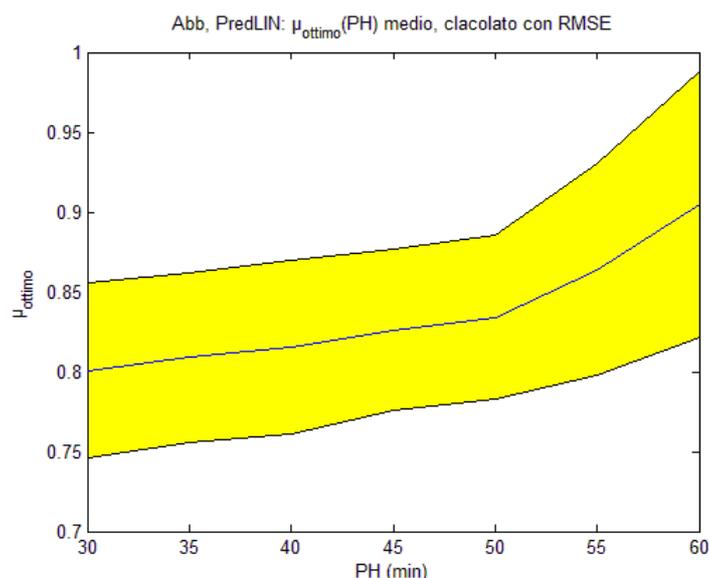


**Figura 3.15:** Soggetti Abbott, predizione LIN:  $\mu_{ottimo}(PH)$  medio e intervallo di confidenza, calcolato con  $J$

In Tabella 3.8 sono invece riportati i  $\mu$  ottimi ottenuti con predizione lineare per ognuno dei soggetti Abbott e per ogni PH, ma relativamente all'RMSE. Anche qui, la successiva Figura 3.16 evidenzia l'andamento del  $\mu$  ottimo medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.

predLIN, Abbott, $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ calcolato con RMSE							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	0,850	0,850	0,860	0,860	0,860	0,870	0,870
02	0,720	0,760	0,780	0,810	0,830	0,980	0,980
03	0,740	0,760	0,760	0,780	0,780	0,800	0,985
04	0,780	0,780	0,800	0,810	0,820	0,820	0,830
05	0,870	0,870	0,880	0,890	0,890	0,900	0,900
06	0,780	0,780	0,780	0,780	0,800	0,800	0,810
07	0,800	0,810	0,820	0,820	0,840	0,850	0,995
08	0,800	0,800	0,800	0,810	0,810	0,820	0,820
09	0,800	0,800	0,810	0,820	0,830	0,840	0,995
10	0,880	0,890	0,900	0,905	0,910	0,910	0,915
11	0,830	0,830	0,830	0,840	0,840	0,850	1,000
12	0,760	0,760	0,760	0,780	0,780	0,995	0,995
13	0,880	0,880	0,880	0,890	0,900	0,910	0,990
14	0,800	0,810	0,820	0,830	0,840	0,850	0,975
15	0,800	0,810	0,810	0,810	0,810	0,820	0,820
16	0,810	0,830	0,840	0,850	0,850	0,860	0,860
17	0,850	0,860	0,870	0,880	0,900	0,920	0,935
18	0,870	0,880	0,880	0,890	0,890	0,900	0,900
19	0,760	0,780	0,780	0,800	0,810	0,820	0,830
20	0,760	0,780	0,780	0,800	0,830	0,975	0,975
21	0,890	0,890	0,900	0,910	0,915	0,920	0,930
22	0,780	0,800	0,820	0,830	0,850	0,870	0,985
23	0,700	0,700	0,700	0,720	0,720	0,740	0,740
24	0,700	0,700	0,700	0,720	0,720	0,740	0,740
25	0,810	0,810	0,820	0,820	0,830	0,840	0,850
<b>media</b>	<b>0,801</b>	<b>0,809</b>	<b>0,815</b>	<b>0,826</b>	<b>0,834</b>	<b>0,864</b>	<b>0,905</b>
<b>Sd</b>	<b>0,0551</b>	<b>0,0527</b>	<b>0,0544</b>	<b>0,0507</b>	<b>0,0515</b>	<b>0,0660</b>	<b>0,0831</b>

**Tabella 3.8:** Soggetti Abbott, predizione LIN:  $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ , calcolato con RMSE. Evidenziate in giallo media e standard deviation



**Figura 3.16:** Soggetti Abbott, predizione LIN:  $\mu_{ottimo}(PH)$  medio con intervallo di confidenza, calcolato con RMSE

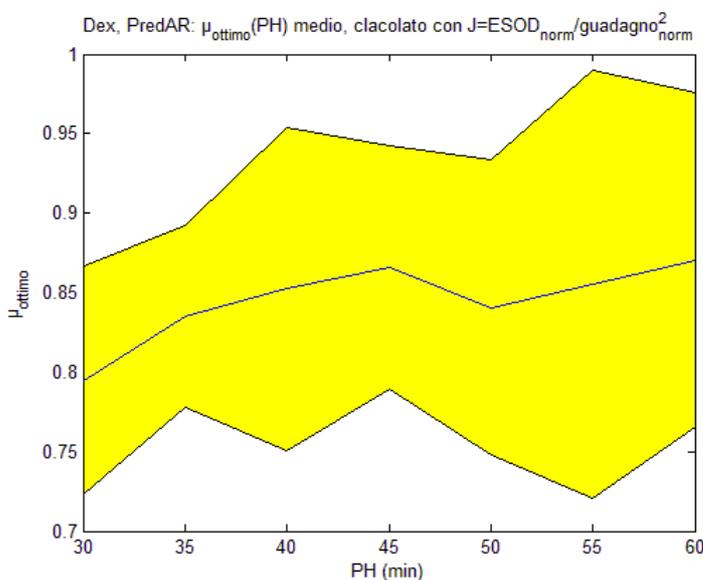
Anche nel caso della predizione lineare valgono le stesse considerazioni effettuate al punto precedente e relative alla predizione con modello autoregressivo: si evidenziano in entrambe le Figure 3.15 e 3.16 gli andamenti crescenti del  $\mu$  ottimo medio all'aumentare del PH (sia che  $\mu$  sia calcolato con J o con l'RMSE). Come osservato negli andamenti dei  $J(\mu)$  per i singoli soggetti nel paragrafo 3.1.1, anche nelle curve dei  $\mu$  ottimi medi si osserva un abbassamento dei valori passando da predizione autoregressiva a predizione lineare. Il profilo medio del  $\mu$  ottimo calcolato con RMSE in questo caso non tende a 1 per PH che tende a 60 minuti come nel caso di predizione autoregressiva.

### 3.2.3 Soggetti Dexcom, predizione AR

Nella Tabella 3.9 sono riportati i valori dei  $\mu$  ottimi ottenuti con predizione autoregressiva per ognuno dei soggetti Dexcom e per ogni PH, relativamente all'indice J. La successiva Figura 3.17 evidenzia l'andamento del  $\mu$  ottimo medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.

predAR, Dexcom, $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ calcolato con J							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	0,850	0,840	0,850	0,860	0,850	0,860	0,840
02	0,840	0,890	0,880	0,860	0,890	0,910	0,910
03	0,650	0,700	0,600	0,700	0,600	0,500	0,600
04	0,720	0,810	0,820	0,810	0,800	0,800	0,860
05	0,830	0,890	0,905	0,900	0,910	0,925	0,930
06	0,720	0,800	1,000	1,000	0,840	1,000	1,000
07	0,840	0,860	0,870	0,900	0,910	0,905	0,905
08	0,860	0,880	0,880	0,850	0,840	0,870	0,890
09	0,830	0,850	0,890	0,905	0,915	0,900	0,910
10	0,810	0,830	0,830	0,870	0,850	0,880	0,860
<b>media</b>	<b>0,795</b>	<b>0,835</b>	<b>0,853</b>	<b>0,866</b>	<b>0,841</b>	<b>0,855</b>	<b>0,871</b>
<b>Sd</b>	<b>0,0717</b>	<b>0,0568</b>	<b>0,1017</b>	<b>0,0766</b>	<b>0,0927</b>	<b>0,1347</b>	<b>0,1051</b>

**Tabella 3.9:** Soggetti Dexcom, predizione AR:  $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ , calcolato con J. Evidenziate in giallo media e standard deviation



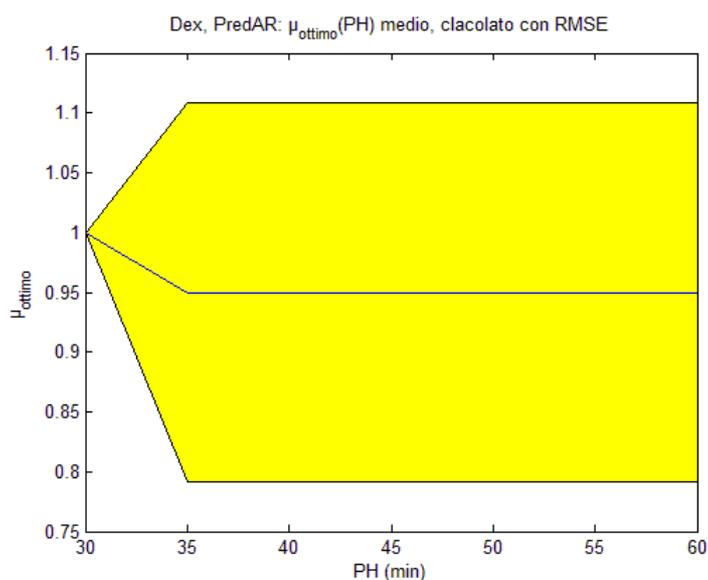
**Figura 3.17:** Soggetti Dexcom, predizione AR:  $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$  medio con intervallo di confidenza, calcolato con J

In Tabella 3.10 sono riportati invece  $\mu$  ottimi ottenuti con predizione autoregressiva per ognuno dei soggetti Dexcom e per ogni PH, ma relativamente all'RMSE. Anche qui, la

successiva Figura 3.18 evidenzia l'andamento del  $\mu$  ottimo medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da  $media \pm standard\ deviation$ .

predAR, Dexcom, $\mu_{ottimo}(PH)$ calcolato con RMSE							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
02	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
03	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
04	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
05	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
06	1,000	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
07	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
08	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
09	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
10	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
<b>media</b>	<b>1,000</b>	<b>0,950</b>	<b>0,950</b>	<b>0,950</b>	<b>0,950</b>	<b>0,950</b>	<b>0,950</b>
<b>sd</b>	<b>0,0000</b>	<b>0,1581</b>	<b>0,1581</b>	<b>0,1581</b>	<b>0,1581</b>	<b>0,1581</b>	<b>0,1581</b>

**Tabella 3.10:** Soggetti Dexcom, predizione AR:  $\mu_{ottimo}(PH)$ , calcolato con RMSE. Evidenziate in giallo media e standard deviation



**Figura 3.18:** Soggetti Dexcom, predizione AR:  $\mu_{ottimo}(PH)$  medio con intervallo di confidenza, calcolato con RMSE

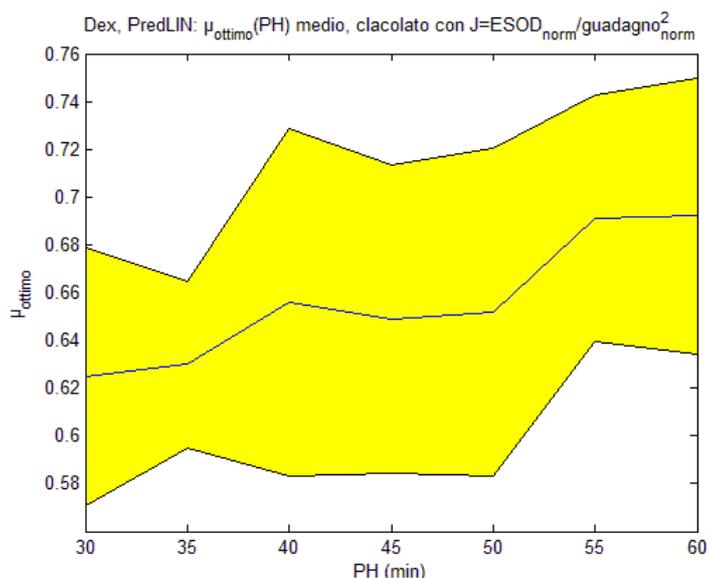
Per i dati Dexcom si può ancora osservare in Figura 3.17 la tendenza crescente del profilo del  $\mu$  ottimo medio calcolato con J, anche se l'andamento risulta più incerto di quello relativo ai dati Abbott. Inoltre, come già detto nel paragrafo 3.1.1, a causa della frequenza di campionamento più alta con cui questi dati sono stati acquisiti, i valori ottimi di  $\mu$  si abbassano rispetto a quelli dei dati Abbott. È comunque confortante il fatto che si ritrovi lo stesso comportamento crescente del profilo medio del  $\mu$  ottimo, segnale di una buona robustezza dell'indice J. Robustezza che invece non si può attribuire all'RMSE: come si vede dalla Figura 3.18, il profilo medio del  $\mu$  ottimo calcolato con RMSE non presenta il comportamento crescente atteso. Ancora una volta, questa considerazione avvalorava ulteriormente la superiorità di J nel confronto con l'RMSE.

### 3.2.4 Soggetti Dexcom, predizione LIN

Nella Tabella 3.11 sono riportati i valori dei  $\mu$  ottimi ottenuti con predizione lineare per ognuno dei soggetti Dexcom e per ogni PH, relativamente all'indice J. La successiva Figura 3.19 evidenzia l'andamento del  $\mu$  ottimo medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media  $\pm$  standard deviation*.

predLIN, Dexcom, $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ calcolato con J							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	0,650	0,600	0,700	0,650	0,700	0,700	0,760
02	0,650	0,650	0,600	0,650	0,700	0,700	0,720
03	0,500	0,600	0,500	0,500	0,500	0,600	0,600
04	0,700	0,650	0,740	0,720	0,720	0,740	0,740
05	0,600	0,600	0,650	0,650	0,600	0,650	0,650
06	0,600	0,600	0,600	0,600	0,600	0,650	0,650
07	0,650	0,650	0,700	0,650	0,650	0,760	0,740
08	0,650	0,650	0,720	0,720	0,700	0,720	0,650
09	0,600	0,600	0,650	0,650	0,650	0,650	0,650
10	0,650	0,700	0,700	0,700	0,700	0,740	0,760
<b>media</b>	<b>0,625</b>	<b>0,630</b>	<b>0,656</b>	<b>0,649</b>	<b>0,652</b>	<b>0,691</b>	<b>0,692</b>
<b>sd</b>	<b>0,0540</b>	<b>0,0350</b>	<b>0,0728</b>	<b>0,0644</b>	<b>0,0686</b>	<b>0,0515</b>	<b>0,0579</b>

**Tabella 3.11:** Soggetti Dexcom, predizione LIN:  $\mu_{\text{ottimo}}(\text{PH})$ , calcolato con J. Evidenziate in giallo media e standard deviation

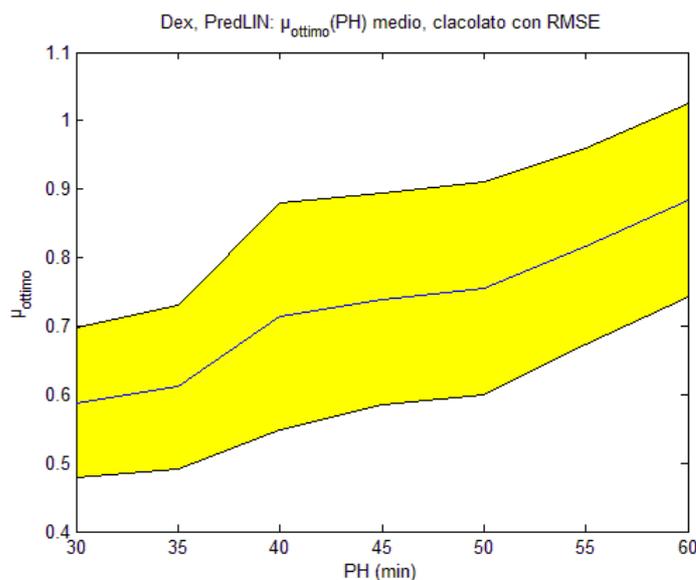


**Figura 3.19:** Soggetti Dexcom, predizione LIN:  $\mu_{ottimo}(PH)$  medio con intervallo di confidenza, calcolato con  $J$

In Tabella 3.12 sono riportati invece i  $\mu$  ottimi ottenuti con predizione lineare per ognuno dei soggetti Dexcom e per ogni PH, ma relativamente all'RMSE. Anche qui, la successiva Figura 3.20 evidenzia l'andamento del  $\mu$  ottimo medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.

predLIN, Dexcom, $\mu_{ottimo}(PH)$ calcolato con RMSE							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	0,500	0,600	0,600	0,650	0,700	0,740	0,995
02	0,650	0,700	0,720	0,740	0,760	0,780	0,830
03	0,830	0,860	0,880	0,890	0,900	0,910	0,920
04	0,600	0,600	0,650	0,650	0,650	0,650	0,700
05	0,500	0,500	0,920	0,940	0,950	0,960	0,970
06	0,500	0,500	0,975	0,980	0,985	0,990	0,990
07	0,500	0,500	0,500	0,600	0,600	1,000	1,000
08	0,650	0,700	0,700	0,740	0,780	0,810	0,840
09	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,600	0,600
10	0,650	0,650	0,700	0,700	0,720	0,720	0,995
<b>Media</b>	<b>0,588</b>	<b>0,611</b>	<b>0,715</b>	<b>0,739</b>	<b>0,755</b>	<b>0,816</b>	<b>0,884</b>
<b>Sd</b>	<b>0,1100</b>	<b>0,1197</b>	<b>0,1657</b>	<b>0,1546</b>	<b>0,1552</b>	<b>0,1431</b>	<b>0,1404</b>

**Tabella 3.12:** Soggetti Dexcom, predizione LIN:  $\mu_{ottimo}(PH)$ , calcolato con RMSE. Evidenziate in giallo media e standard deviation



**Figura 3.20:** *Soggetti Dexcom, predizione LIN:  $\mu_{ottimo}(PH)$  medio con intervallo di confidenza, calcolato con RMSE*

Valgono anche qui le stesse considerazioni effettuate al punto precedente: si ritrova l'andamento crescente del profilo medio del  $\mu$  ottimo calcolato con J, seppur con una maggiore irregolarità rispetto ai dati Abbott; inoltre in questo caso il profilo medio del  $\mu$  ottimo calcolato con RMSE risulta buono rispetto invece al caso precedente. Anche per i dati Dexcom si osserva il generale abbassamento dei valori passando da predizione autoregressiva a predizione lineare.

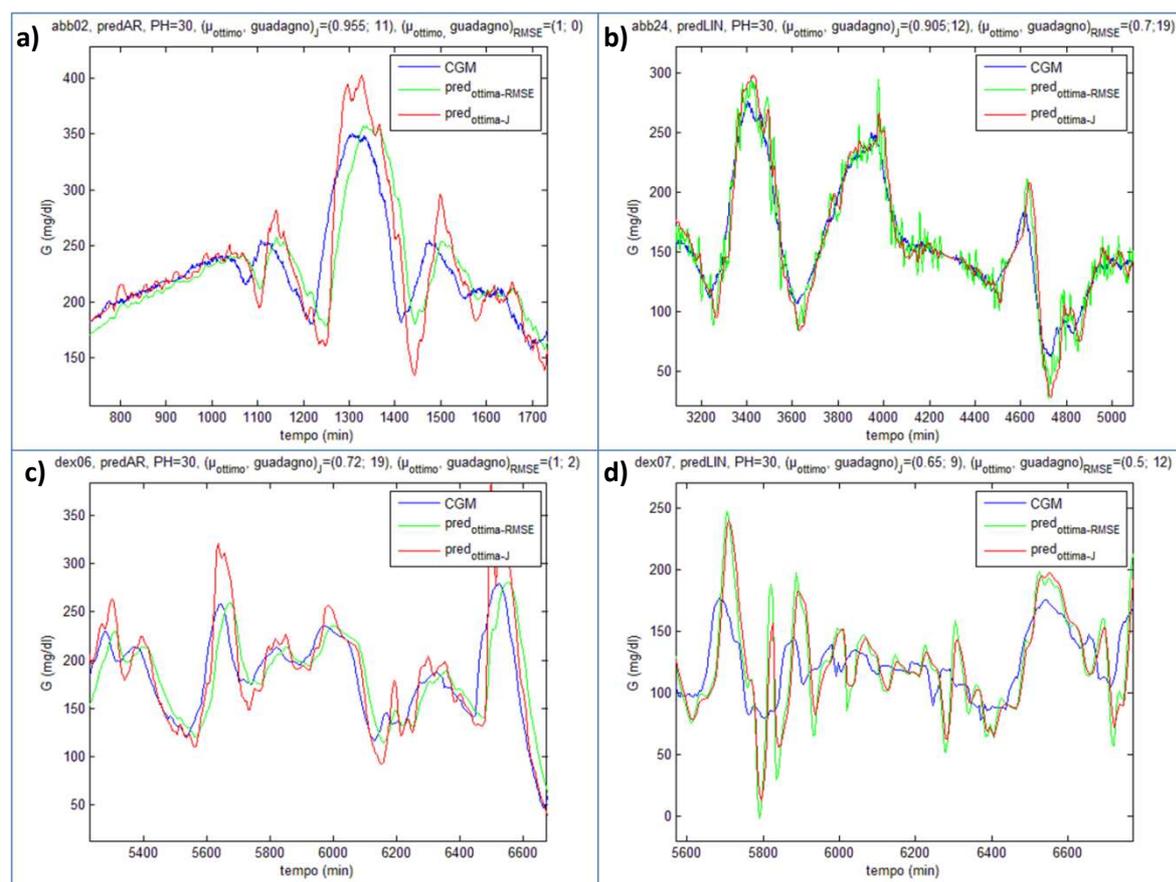
### 3.2.5 Bilancio

In questo paragrafo è stato analizzato l'andamento del  $\mu$  ottimo in funzione del prediction horizon PH, ed è stato messo in evidenza come l'indice J consenta di ottenere risultati migliori dell'RMSE in termini di robustezza e stabilità: i risultati relativi all'indice J infatti sono in linea con le aspettative in tutti i casi esaminati, mentre per i risultati relativi all'RMSE non è possibile affermare la stessa cosa.

### ***3.3 Confronto delle predizioni ottime secondo RMSE e secondo J***

Appurata la superiorità dell'indice J rispetto agli altri, per concludere la sezione dedicata alla validazione è opportuno ora mettere direttamente a confronto J ed RSME. Per fare ciò sono state effettuate le predizioni con  $\mu$  ottimo suggerito da J e con  $\mu$  ottimo suggerito dall'RMSE e riportate insieme in uno stesso grafico insieme ai dati CGM. Questa operazione è stata eseguita per ogni soggetto, per ogni  $\mu$  appartenente alla griglia dei  $\mu$ , per ogni PH appartenente alla griglia dei PH e per entrambi gli algoritmi predittivi.

Di seguito in Figura 3.21 verranno riportati 4 esempi significativi che mostrano evidentemente come la predizione effettuata con  $\mu$  ottimo calcolato con J sia qualitativamente migliore di quella effettuata con  $\mu$  ottimo calcolato invece con RMSE. I 4 casi sono gli stessi per i quali si era riportato l'andamento dell'RMSE in funzione di  $\mu$  nelle Figure 2.5 del paragrafo 2.4.



**Figura 3.21:** **a)** (in alto a sinistra): modello autoregressivo,  $PH=30$  minuti, soggetto Abbott 02: predizione ottima con  $J$  (linea rossa) vs predizione ottima con  $RMSE$  (linea verde); **b)** (in alto a destra): modello lineare,  $PH=30$  minuti, soggetto Abbott 024: predizione ottima con  $J$  (linea rossa) vs predizione ottima con  $RMSE$  (linea verde); **c)** (in basso a sinistra): modello autoregressivo,  $PH=30$  minuti, soggetto Dexcom 06: predizione ottima con  $J$  (linea rossa) vs predizione ottima con  $RMSE$  (linea verde); **d)** (in basso a destra): modello lineare,  $PH=30$  minuti, soggetto Dexcom 07: predizione ottima con  $J$  (linea rossa) vs predizione ottima con  $RMSE$  (linea verde)

Dall'osservazione della Figura 3.21 si può notare come in ognuno dei 4 casi la predizione ottima effettuata utilizzando l'indice  $J$  sia migliore di quella ottima effettuata con  $RMSE$ . Nel caso di Figura 3.21.a l'indice  $J$  indica un  $\mu$  ottimo pari a 0.955 contro un  $\mu$  ottimo indicato dall' $RMSE$  pari a 1, con rispettivi guadagni pari a 11 e 0 minuti: risulta evidente la superiorità della predizione effettuata utilizzando  $J$ . Nel caso di Figura 3.21.b l'indice  $J$  indica un  $\mu$  ottimo pari a 0.905 contro un  $\mu$  ottimo indicato dall' $RMSE$  pari a 0.7, con rispettivi guadagni pari a 12 e 19 minuti: nonostante il maggior guadagno che consente di ottenere, si vede come la predizione effettuata utilizzando l' $RMSE$  risulta molto più irregolare e oscillante, non adatta ad effettuare predizione. Nel caso di Figura 3.21.c l'indice  $J$  indica un  $\mu$  ottimo pari a 0.72 contro un  $\mu$  ottimo indicato dall' $RMSE$  pari a 1,

con rispettivi guadagni pari a 19 e 2 minuti: anche qui risulta evidente la superiorità della predizione effettuata utilizzando J. Infine, nel caso di Figura 3.21.d l'indice J indica un  $\mu$  ottimo pari a 0,65 contro un  $\mu$  ottimo indicato dall'RMSE pari a 0.5, con rispettivi guadagni di 9 e 12 minuti: qui la superiorità di J non appare evidente come nei casi precedenti, però si nota come l'indice J consenta di ottenere un profilo predetto più regolare, pur sottraendo 3 minuti al guadagno complessivo.

### ***3.4 Conclusioni***

Al termine della validazione è emerso chiaramente come l'indice J si sia rivelato il più affidabile nell'analisi delle prestazioni di un algoritmo predittivo, sia in confronto agli altri indici progettati, sia nei confronti dell'RMSE, unico riferimento fin'ora presente in letteratura. Si è mostrato come J consenta di indicare a posteriori il valore del  $\mu$  ottimo correttamente in relazione all'esigenza di avere il migliore compromesso tra regolarità e tempestività della predizione.

Nel successivo capitolo verrà utilizzato l'indice così costruito e validato per effettuare l'ottimizzazione degli algoritmi predittivi, ovvero per scegliere a posteriori i valori del forgetting factor  $\mu$  e del prediction horizon PH che consentono di ottenere le prestazioni migliori. È chiaro come l'analisi, sebbene condotta a posteriori, possa successivamente dare delle indicazioni molto utili sui valori dei parametri da utilizzare per effettuare predizione on line.

---



## ***Capitolo 4***

# ***Utilizzo della nuova metodologia su dati reali***

*La nuova metodologia proposta si è rivelata affidabile e robusta nell'analizzare le prestazioni di un algoritmo predittivo e, nel Capitolo 3, si è mostrato come essa risulti superiore al classico RMSE nella valutazione della bontà della predizione. In questo Capitolo si procederà quindi ad utilizzare la nuova metrica con lo scopo di ottimizzare e confrontare gli algoritmi predittivi.*

## 4.1 *Ottimizzazione di algoritmi predittivi*

Assodata la bontà dell'indice  $J$  nell'analizzare le prestazioni di un algoritmo predittivo, si può procedere al suo utilizzo volto ad ottimizzare l'algoritmo predittivo stesso. Con ottimizzazione di un algoritmo, come già detto, si intende il procedimento col quale si arriva a determinare il valore ottimo dei parametri che l'algoritmo utilizza. Nel nostro caso, entrambi gli algoritmi predittivi in considerazione – autoregressivo e lineare – utilizzano gli stessi parametri, ovvero il forgetting factor  $\mu$  e il prediction horizon PH. In questo paragrafo si mostrerà come  $J$  consenta di trovare la coppia  $(\mu, PH)$  che consente di ottimizzare le prestazioni dell'algoritmo.

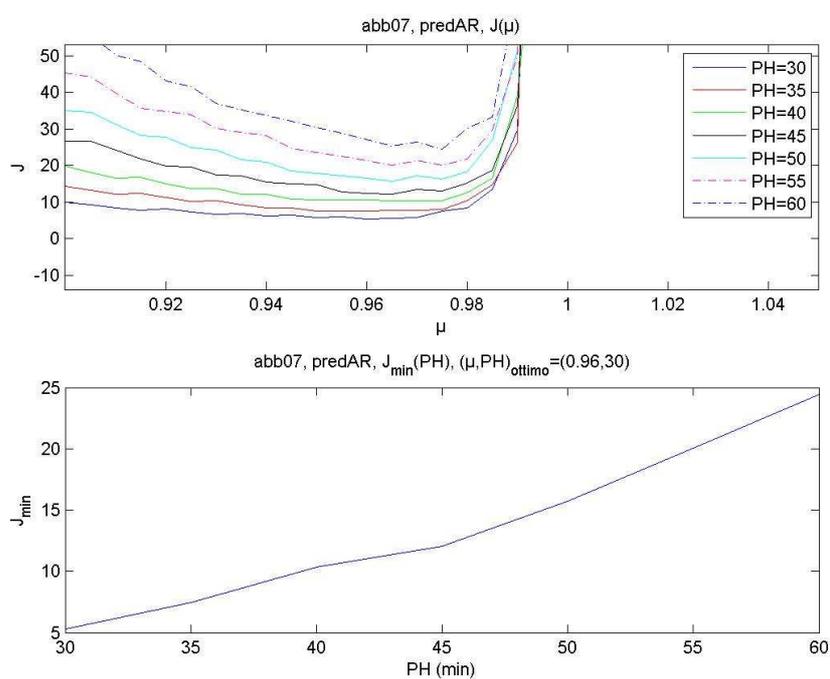
Dapprima, per ogni soggetto sono state calcolate le curve  $J(\mu)$  relative ad ogni PH e riportate sovrapposte in uno stesso grafico. Questo ha permesso di osservare visivamente il comportamento dei minimi ( $J_{\min}$ ) delle diverse curve e in particolare di trovare il più piccolo tra i minimi. Questo valore, essendo quello che minimizza la funzione costo  $J$ , indica quale dev'essere il set ottimo di parametri. In base a questo primo grafico, ne è stato costruito un secondo dove vengono visualizzati i  $J_{\min}$  relativi ad ogni PH: osservando questo grafico è possibile non solo cogliere con più immediatezza quale sia il più piccolo dei  $J_{\min}$  ma anche osservarne l'andamento in funzione del prediction horizon, per cercare di trarre una conclusione generale sul comportamento della predizione all'aumentare del PH.

L'analisi è stata condotta separatamente sui soggetti Abbott e sui soggetti Dexcom e facendo uso di entrambi gli algoritmi predittivi. Nel seguito verranno riportati i risultati ottenuti relativi ad ogni gruppo di soggetti e per ambedue gli algoritmi. I risultati saranno riassunti in tabelle accompagnate da opportuni grafici.

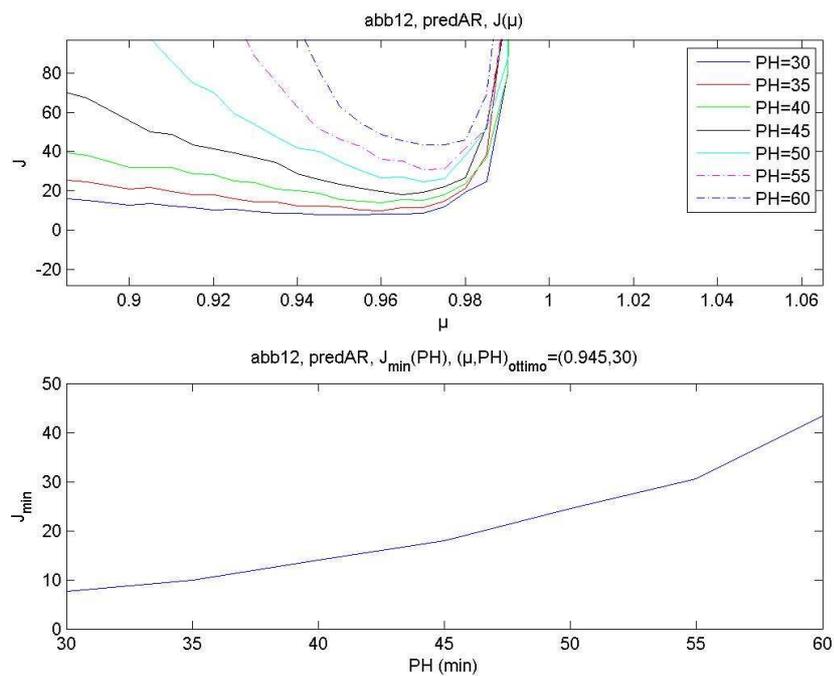
---

### 4.1.1 Soggetti Abbott, predizione AR

Nelle Figure 4.1 e 4.2 vengono riportati gli andamenti dei  $J(\mu)$  per ogni PH (nella parte superiore) e l'andamento dei  $J_{\min}$  in funzione di PH (nella parte inferiore), relativamente a due soggetti rappresentativi della serie Abbott e ottenuti con predizione autoregressiva.



**Figura 4.2:**  $J(\mu)$  ai diversi PH (in alto);  $J_{\min}(\mu)$  (in basso), per il soggetto Abbott 07 con predizione AR

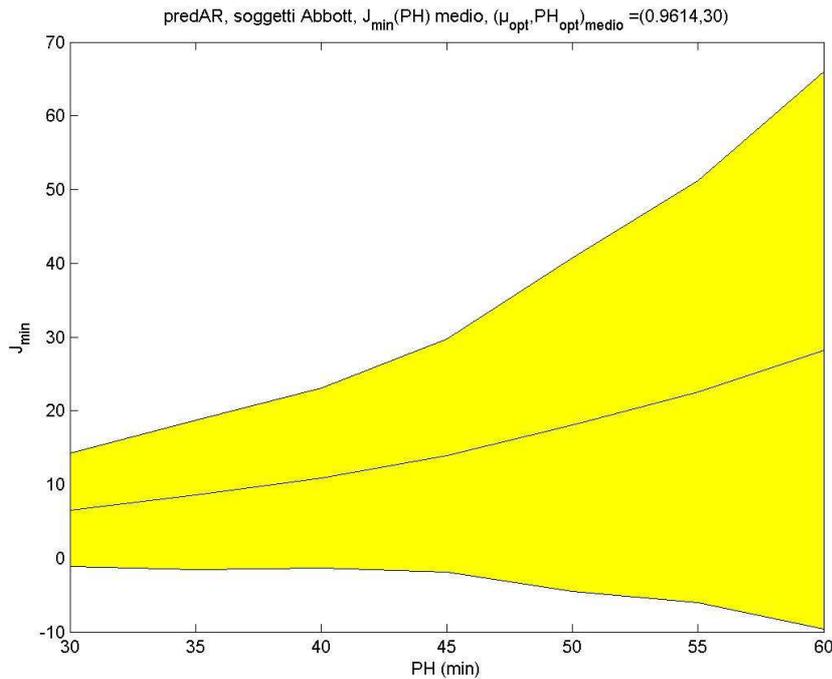


**Figura 4.3:**  $J(\mu)$  ai diversi PH (in alto);  $J_{\min}(\mu)$  (in basso), per il soggetto Abbott 12 con predizione AR

Nella Tabella 4.1 sono riportati i valori dei  $J_{\min}$  ottenuti con predizione autoregressiva per ognuno dei soggetti Abbott e per ogni PH. La successiva Figura 4.3 evidenzia l'andamento del  $J_{\min}$  medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.

predAR, Abbott, $J_{\min}(PH)$ calcolato con J							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	2,121	2,587	3,233	3,896	4,670	5,755	7,056
02	4,291	5,850	8,024	10,187	11,905	14,688	18,604
03	3,504	4,442	5,723	7,440	9,286	11,190	12,959
04	2,269	3,100	3,717	4,339	5,547	6,355	7,431
05	4,125	4,971	5,928	7,388	8,215	9,518	11,588
06	0,910	1,171	1,468	1,891	2,386	3,035	3,875
07	5,261	7,472	10,327	12,060	15,721	20,063	24,417
08	4,374	5,925	7,945	10,555	13,567	16,894	19,709
09	3,433	4,437	5,404	6,938	8,972	10,392	12,721
10	5,168	6,838	8,593	10,887	13,034	16,031	19,800
11	2,877	4,155	4,887	6,318	7,970	9,856	11,992
12	7,650	9,904	14,052	17,945	24,515	30,635	43,390
13	40,655	53,432	63,879	82,463	117,464	148,081	194,720
14	5,318	6,948	8,606	10,164	11,875	13,753	16,398
15	4,857	6,135	7,592	9,619	11,301	13,890	16,113
16	1,601	1,876	2,182	2,522	2,900	3,385	4,090
17	5,593	6,445	7,795	9,611	11,806	13,831	16,119
18	10,369	13,876	18,833	24,790	32,939	44,637	67,534
19	3,843	4,979	6,697	8,502	10,577	12,951	15,655
20	6,131	7,752	10,275	13,719	18,152	21,795	26,941
21	13,800	19,106	24,206	30,957	38,870	47,458	45,680
22	7,883	11,010	13,836	18,561	24,102	30,836	40,531
23	4,195	5,312	7,101	8,592	10,642	13,101	15,277
24	4,195	5,312	7,101	8,592	10,642	13,101	15,277
25	9,113	11,177	15,168	20,035	25,913	32,440	37,957
media	6,541	8,568	10,903	13,919	18,119	22,547	28,233
sd	7,6642	10,1337	12,1999	15,8311	22,5674	28,6070	37,8016

**Tabella 4.1:** Predizione AR, soggetti Abbott:  $J_{\min}(PH)$ . Evidenziate in giallo media e standard deviation.



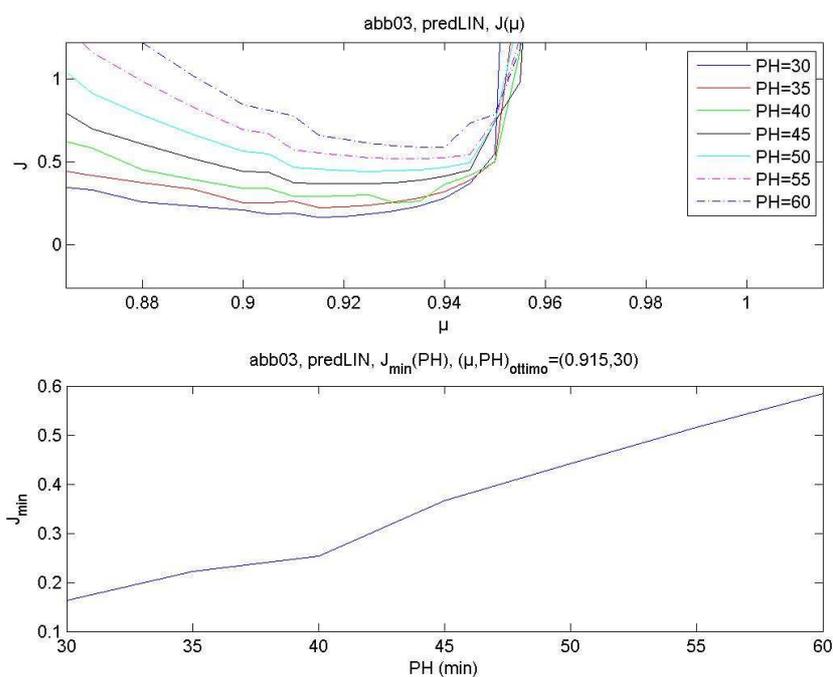
**Figura 4.4:** Predizione AR:  $J_{\min}(PH)$ , media dei soggetti Abbott con intervallo di confidenza

Dalle Figure 4.1 e 4.2, relative ai due soggetti rappresentativi della serie Abbott, è possibile notare immediatamente come la curva  $J(\mu)$  ottenuta con  $PH=30$  sia quella che presenta i valori più piccoli, in particolare anche il minimo più piccolo. Si nota inoltre come, aumentando il  $PH$ , le curve  $J(\mu)$  si spostino sensibilmente più in alto e più a destra. Questo comportamento sta ad indicare due aspetti significativi: il primo è che, aumentando il  $PH$ , le prestazioni della predizione peggiorano (in quanto la funzione costo assume valori più alti per ogni  $\mu$ ); il secondo è che il punto di minimo, cioè il  $\mu$  ottimo, aumenta, ovvero si ritrova ovviamente ciò che si era concluso nel paragrafo 3.2: il forgetting factor ottimo aumenta all'aumentare dell'orizzonte di predizione, cioè è richiesta più memoria al sistema. Da queste analisi è possibile concludere che, per i due soggetti in esame, le prestazioni migliori si ottengono con  $PH=30$  e con  $\mu$  ottimo pari al punto di minimo della curva  $J(\mu)_{PH=30}$ . Nei titoli delle Figure 4.1 e 4.2 sono stati indicati i valori ottimi della coppia  $(\mu, PH)$  calcolati con l'indice  $J$ . Osservando inoltre la Tabella 4.1, si può constatare come per ogni soggetto si ritrovi lo stesso comportamento appena descritto (è sufficiente analizzare le singole righe della Tabella e vedere come i valori del  $J_{\min}$  aumentino all'aumentare del  $PH$ ). Anche il grafico riportato in Figura 4.3 mostra ovviamente come l'andamento del  $J_{\min}$  medio in funzione di  $PH$  sia crescente. È possibile

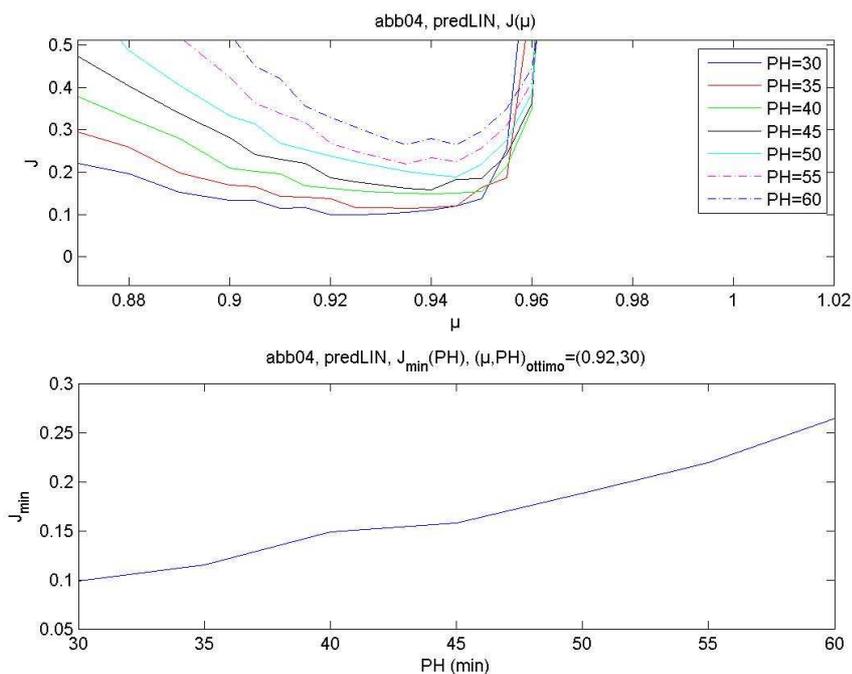
quindi concludere che all'aumentare dell'orizzonte di predizione si ha un decadimento delle prestazioni predittive.

#### 4.1.2 Soggetti Abbott, predizione LIN

Nelle Figure 4.4 e 4.5 vengono riportati gli andamenti dei  $J(\mu)$  per ogni PH (nella parte superiore) e l'andamento dei  $J_{\min}$  in funzione di PH (nella parte inferiore), relativamente a due soggetti rappresentativi della serie Abbott e ottenuti con predizione lineare.



**Figura 4.5:**  $J(\mu)$  ai diversi PH (in alto);  $J_{\min}(\mu)$  (in basso), per il soggetto Abbott 03 con predizione LIN

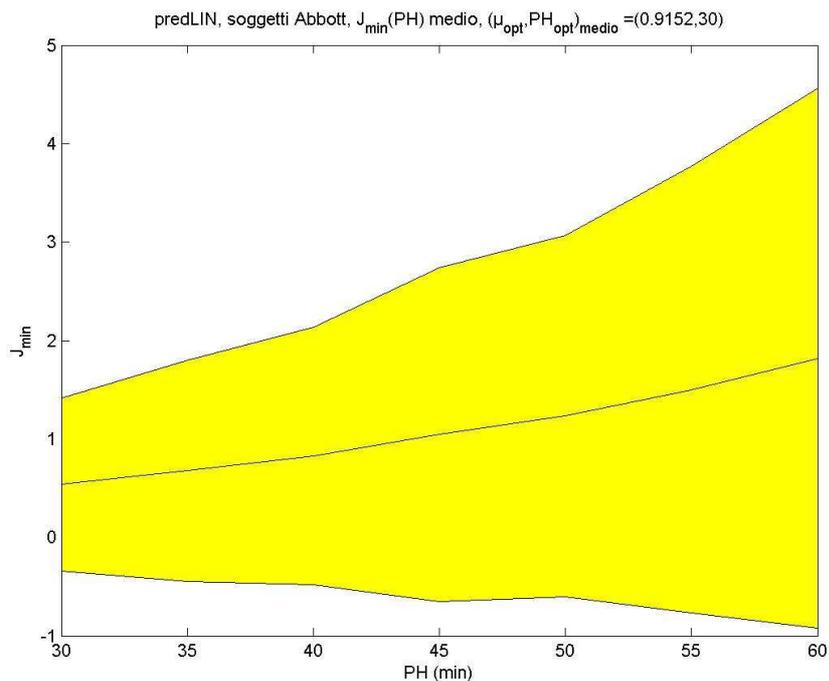


**Figura 4.6:**  $J(\mu)$  ai diversi PH (in alto);  $J_{\min}(\mu)$  (in basso), per il soggetto Abbott 04 con predizione LIN

Nella Tabella 4.2 sono riportati i valori dei  $J_{\min}$  ottenuti con predizione lineare per ognuno dei soggetti Abbott e per ogni PH. La successiva Figura 4.6 evidenzia l'andamento del  $J_{\min}$  medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.

predLIN, Abbott, $J_{\min}(\text{PH})$ calcolato con J							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	0,161	0,196	0,265	0,295	0,334	0,404	0,482
02	0,373	0,472	0,583	0,750	0,926	1,170	1,367
03	0,162	0,221	0,253	0,366	0,443	0,516	0,585
04	0,099	0,115	0,149	0,158	0,188	0,219	0,264
05	0,194	0,232	0,283	0,335	0,389	0,447	0,555
06	0,103	0,141	0,185	0,246	0,316	0,396	0,491
07	0,463	0,626	0,783	1,003	1,251	1,528	1,822
08	0,326	0,428	0,570	0,730	0,930	1,148	1,383
09	0,241	0,290	0,375	0,486	0,537	0,747	0,887
10	0,323	0,423	0,487	0,608	0,717	0,832	0,975
11	0,139	0,182	0,235	0,283	0,305	0,368	0,421
12	0,601	0,793	1,039	1,392	1,702	2,243	2,721
13	4,638	5,932	6,941	8,976	9,736	12,006	14,496
14	0,319	0,402	0,511	0,631	0,767	0,938	1,150
15	0,309	0,394	0,497	0,661	0,784	1,001	1,249
16	0,201	0,269	0,346	0,434	0,552	0,667	0,806
17	0,362	0,467	0,555	0,699	0,882	1,102	1,226
18	0,690	0,797	0,920	1,044	1,316	1,424	1,726
19	0,221	0,281	0,352	0,450	0,562	0,687	0,820
20	0,566	0,707	0,862	1,031	1,216	1,378	1,849
21	0,868	0,950	0,970	1,050	1,216	1,255	1,488
22	0,832	1,050	1,402	1,802	2,256	2,764	3,494
23	0,363	0,463	0,645	0,823	1,079	1,331	1,666
24	0,363	0,463	0,645	0,823	1,079	1,331	1,666
25	0,527	0,659	0,817	1,057	1,322	1,606	1,909
<b>Media</b>	<b>0,538</b>	<b>0,678</b>	<b>0,827</b>	<b>1,045</b>	<b>1,232</b>	<b>1,500</b>	<b>1,820</b>
<b>Sd</b>	<b>0,8802</b>	<b>1,1232</b>	<b>1,3103</b>	<b>1,6965</b>	<b>1,8368</b>	<b>2,2677</b>	<b>2,7436</b>

**Tabella 4.2:** Predizione LIN, soggetti Abbott:  $J_{\min}(\text{PH})$ . Evidenziate in giallo media e standard deviation.



**Figura 4.7:** Predizione LIN:  $J_{\min}(PH)$ , media dei soggetti Abbott con intervallo di confidenza

Anche relativamente alla predizione con modello lineare valgono le stesse identiche osservazioni e conclusioni effettuate relativamente alla predizione autoregressiva.

### 4.1.3 Soggetti Dexcom, predizione AR

Nelle Figure 4.7 e 4.8 vengono riportati gli andamenti dei  $J(\mu)$  per ogni PH (nella parte superiore) e l'andamento dei  $J_{\min}$  in funzione di PH (nella parte inferiore), relativamente a due soggetti rappresentativi della serie Dexcom e ottenuti con predizione autoregressiva.

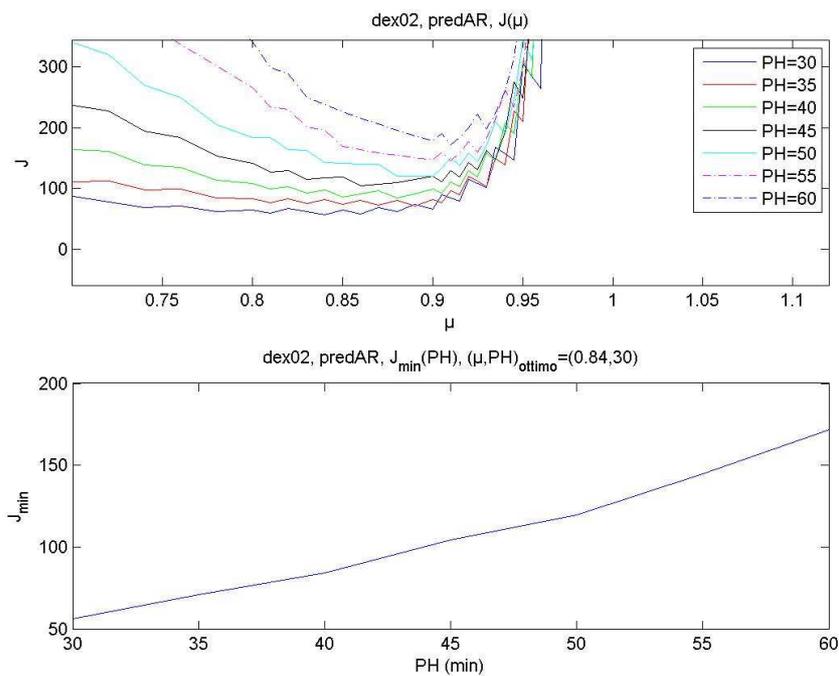


Figura 4.8:  $J(\mu)$  ai diversi PH (in alto);  $J_{min}(\mu)$  (in basso), per il soggetto Dexcom 02 con predizione AR

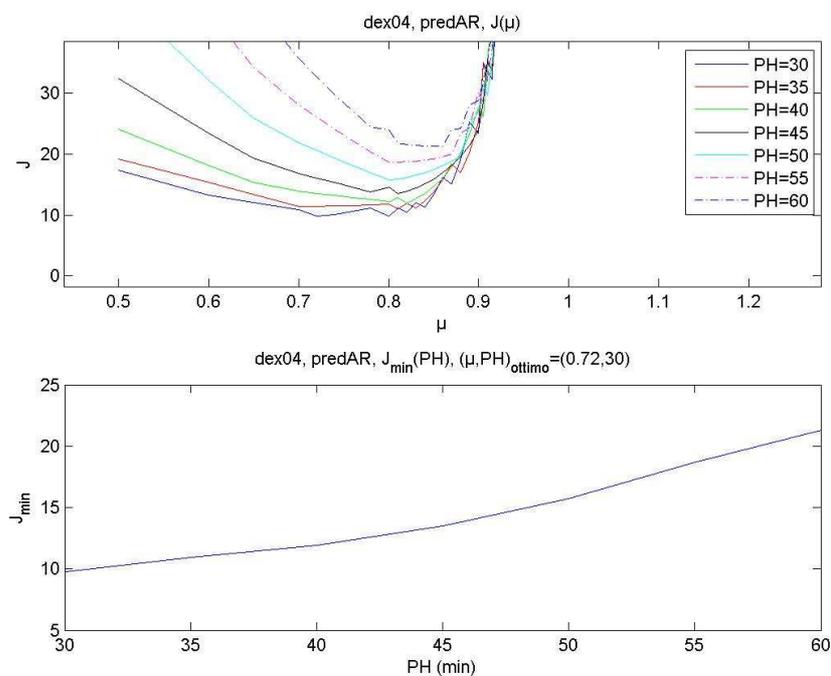
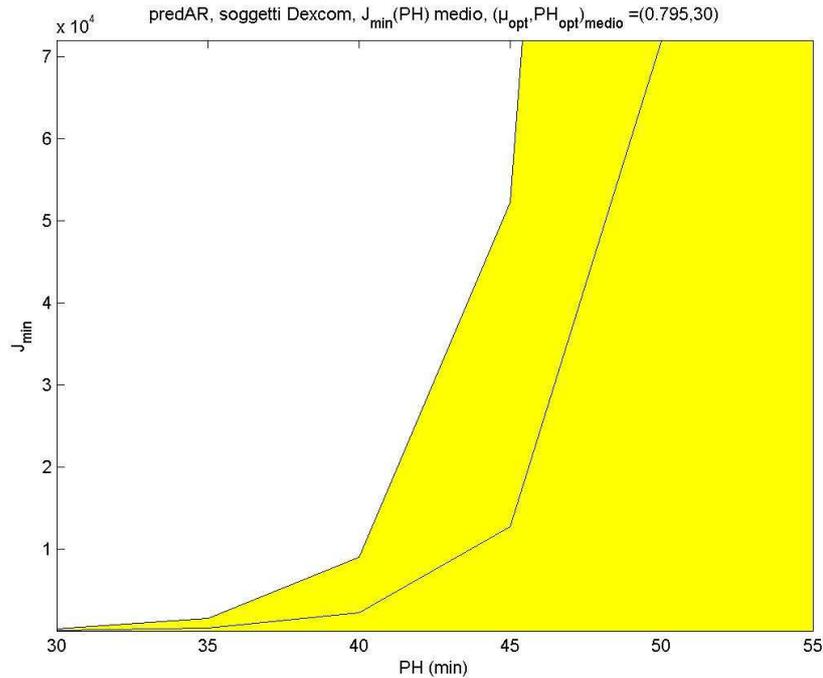


Figura 4.9:  $J(\mu)$  ai diversi PH (in alto);  $J_{min}(\mu)$  (in basso), per il soggetto Dexcom 04 con predizione AR

Nella Tabella 4.3 sono riportati i valori dei  $J_{\min}$  ottenuti con predizione autoregressiva per ognuno dei soggetti Dexcom e per ogni PH. La successiva Figura 4.9 evidenzia l'andamento del  $J_{\min}$  medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*. A causa dell'elevato ordine di grandezza della funzione per i valori finali di PH nella Figura è proposto uno zoom per evidenziare meglio il comportamento della curva.

predAR, Dexcom, $J_{\min}(\text{PH})$ calcolato con J							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	29,618	41,426	58,802	80,433	112,132	148,150	207,781
02	55,904	70,910	84,391	104,493	119,772	144,812	171,488
03	270,241	543,541	1019,618	2103,506	3956,516	7781,843	14565,262
04	9,756	10,943	11,942	13,488	15,721	18,688	21,277
05	42,365	65,290	85,722	118,119	148,718	193,522	238,177
06	613,471	3668,662	21424,407	125048,820	713992,785	1435982376,835	7236952491,087
07	20,749	28,734	33,424	41,973	51,780	63,205	71,861
08	32,778	40,203	49,240	57,203	66,219	77,052	94,539
09	14,198	18,384	23,609	29,931	37,854	46,014	55,317
10	21,281	26,489	31,849	37,620	47,403	52,639	62,801
<b>Media</b>	<b>111,036</b>	<b>451,458</b>	<b>2282,301</b>	<b>12763,559</b>	<b>71854,890</b>	<b>143599090,276</b>	<b>723696797,959</b>
<b>Sd</b>	<b>192,6824</b>	<b>1141,6838</b>	<b>6732,8306</b>	<b>39458,2574</b>	<b>225627,5591</b>	<b>454097199,5022</b>	<b>2288524774,8203</b>

**Tabella 4.3:** Predizione AR, soggetti Dexcom:  $J_{\min}(\text{PH})$ . Evidenziate in giallo media e standard deviation.

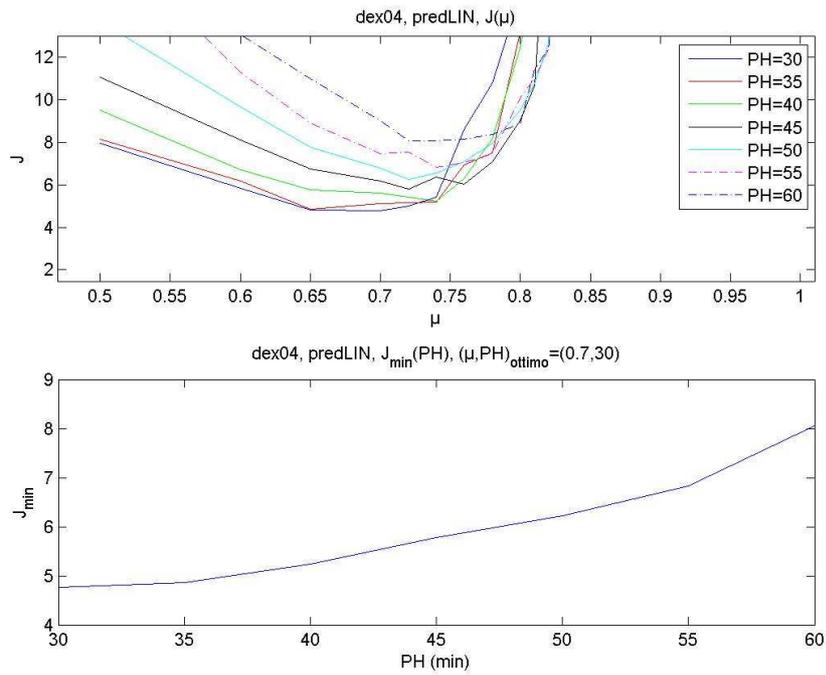


**Figura 4.9:** Predizione AR:  $J_{\min}(PH)$ , media dei soggetti Dexcom con intervallo di confidenza

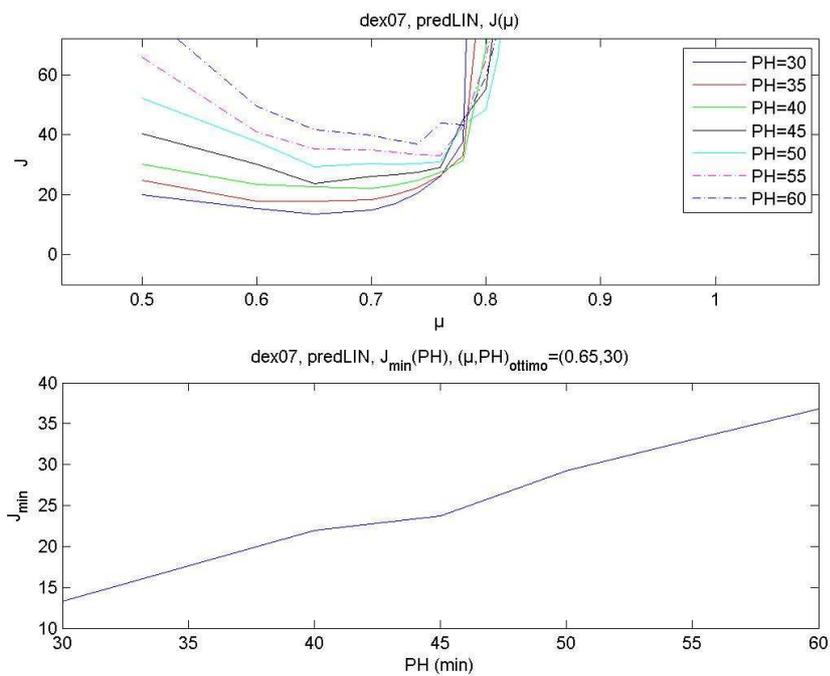
Anche per i dati Dexcom si possono effettuare le stesse considerazioni effettuate per i dati Abbott. In particolare è possibile osservare dalla Tabella 4.3 come per due soggetti (03 e 06) si ottengano valori dei  $J_{\min}$  molto più alti rispetto agli altri (dovuti a una peggiore qualità dei dati stessi), e questo va ovviamente ad incidere sui valori medi, riportati nel grafico di Figura 4.9. È possibile comunque notare, sia dai valori delle righe della Tabella 4.3 sia dalla stessa Figura 4.9, come si ritrovi lo stesso comportamento osservato per i dati Abbott.

#### 4.1.4 Soggetti Dexcom, predizione LIN

Nelle Figure 4.10 e 4.11 vengono riportati gli andamenti dei  $J(\mu)$  per ogni PH (nella parte superiore) e l'andamento dei  $J_{\min}$  in funzione di PH (nella parte inferiore), relativamente a due soggetti rappresentativi della serie Dexcom e ottenuti con predizione lineare.



**Figura 4.10:**  $J(\mu)$  ai diversi PH (in alto);  $J_{\min}(\mu)$  (in basso), per il soggetto Dexcom 04 con predizione LIN

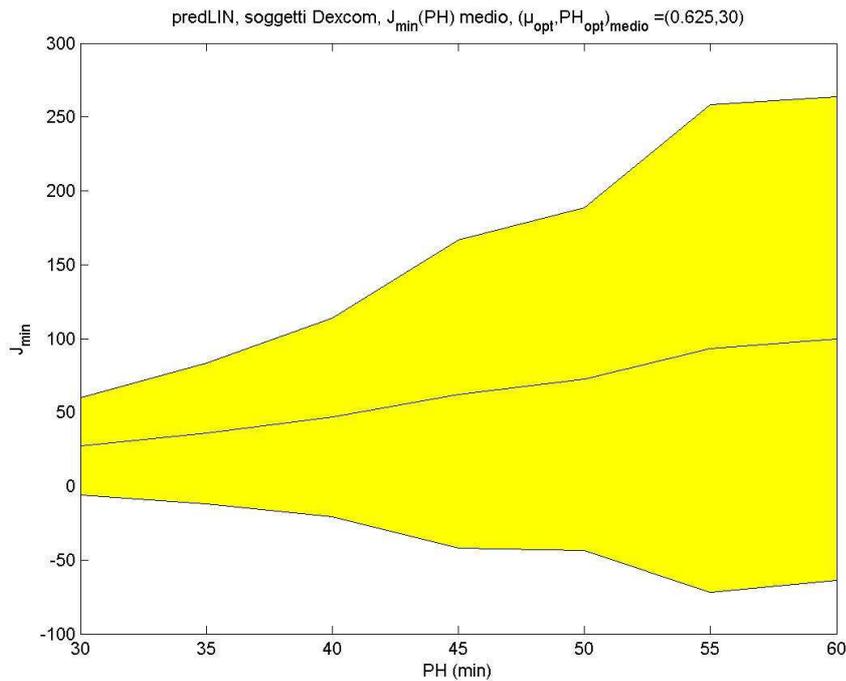


**Figura 4.11:**  $J(\mu)$  ai diversi PH (in alto);  $J_{\min}(\mu)$  (in basso), per il soggetto Dexcom 07 con predizione LIN

Nella Tabella 4.4 sono riportati i valori dei  $J_{\min}$  ottenuti con predizione lineare per ognuno dei soggetti Dexcom e per ogni PH. La successiva Figura 4.12 evidenzia l'andamento del  $J_{\min}$  medio in funzione di PH con relativo intervallo di confidenza dato da *media*  $\pm$  *standard deviation*.

predLIN, Dexcom, $J_{\min}(\text{PH})$ calcolato con J							
Soggetto	PH=30	PH=35	PH=40	PH=45	PH=50	PH=55	PH=60
01	10,750	14,218	17,756	19,197	20,605	24,095	28,579
02	28,985	34,849	40,249	48,222	53,391	57,948	62,346
03	118,821	169,586	235,836	357,631	399,065	560,189	560,834
04	4,761	4,865	5,235	5,785	6,229	6,829	8,051
05	21,601	28,285	39,398	46,128	63,706	74,155	100,385
06	15,560	20,790	26,762	33,476	48,039	55,527	62,926
07	13,296	17,593	21,956	23,754	29,198	33,061	36,826
08	26,693	32,061	36,038	38,535	40,066	44,871	56,593
09	13,505	17,520	22,833	27,294	35,634	45,290	51,299
10	16,054	17,270	20,176	23,312	26,679	29,803	31,447
<b>media</b>	<b>27,003</b>	<b>35,704</b>	<b>46,624</b>	<b>62,333</b>	<b>72,261</b>	<b>93,177</b>	<b>99,929</b>
<b>Sd</b>	<b>33,0714</b>	<b>47,8737</b>	<b>67,3475</b>	<b>104,5407</b>	<b>116,0249</b>	<b>165,1956</b>	<b>163,8639</b>

**Tabella 4.4:** Predizione LIN, soggetti Dexcom:  $J_{\min}(\text{PH})$ . Evidenziate in giallo media e standard deviation.



**Figura 4.12:** Predizione LIN:  $J_{\min}(PH)$ , media dei soggetti Dexcom con intervallo di confidenza

Anche per la predizione lineare valgono le stesse considerazioni già effettuate. Non si osservano in questo caso valori molto più elevati dei soggetti 03 e 06 rispetto agli altri.

In questo paragrafo si è mostrato come il nuovo indice  $J$ , sviluppato e validato nelle precedenti sezioni, possa essere utilizzato con successo nell'ottimizzare a posteriori un particolare algoritmo predittivo. Si è visto come la coppia  $(\mu, PH)$  ottima sia quella che consente di ottenere in assoluto il valore di  $J$  più basso, ovvero di minimizzare la funzione costo sia in funzione del forgetting factor che del prediction horizon. Inoltre, l'analisi delle curve dei  $J_{\min}$  in funzione di  $PH$  ha dato conferma numerica del fatto che, com'è intuitivo aspettarsi, le prestazioni di un algoritmo predittivo peggiorino all'aumentare del  $PH$  (d'altra parte, gli studi proposti in letteratura mettono in evidenza che un  $PH$  pari a 30 minuti è il minimo per poter ottenere una predizione utile). Da sottolineare come questo non sia un risultato medio ma valido singolarmente per ogni soggetto e per entrambi gli algoritmi predittivi, com'è possibile verificare dalle Tabelle riportate in questo paragrafo. È chiaro che, per un eventuale utilizzo in un'applicazione on line, si può ottimizzare a priori la predizione facendo riferimento ai valori medi dei parametri ottenuti.

## 4.2 Confronto di algoritmi predittivi

Nel secondo paragrafo di questo capitolo ci si occuperà dell'utilizzo dell'indice  $J$  per mettere a confronto tra di loro algoritmi predittivi diversi, ovvero per decidere, avendo l'opportunità di scegliere, quale sia l'algoritmo migliore da utilizzare e con che parametri. Lo studio è stato condotto relativamente agli algoritmi di predizione autoregressivo e lineare, ma è chiaro come l'utilizzo di  $J$  possa essere esteso anche al confronto con altri algoritmi predittivi.

Per ogni soggetto sono stati riportati in uno stesso grafico l'andamento del  $J(\mu)$  ottenuto con predizione autoregressiva – che verrà indicato  $J(\mu)_{AR}$  – e del  $J(\mu)$  ottenuto con predizione lineare – indicato con  $J(\mu)_{LIN}$  – per ogni PH. Questo ha permesso di osservare visivamente quale delle due curve presentasse i valori minori, in particolare il punto di minimo più basso, e quindi di capire quale dei due algoritmi consentisse di ottenere le prestazioni migliori relativamente allo specifico soggetto e al PH utilizzato. Ovviamente,  $J$  consente anche di indicare il valore ottimo dei parametri  $\mu$  e PH da utilizzare nell'algoritmo che risultata migliore.

Quindi, per avere una conferma della bontà o meno del responso, sono state riportate le due predizioni ottime – AR e LIN – sovrapposte per osservare visivamente il comportamento dei due algoritmi predittivi.

Successivamente, per ogni soggetto sono stati riportati in uno stesso grafico l'andamento del  $J_{min}$  ottenuto con predizione AR –  $J_{minAR}$  – e del  $J_{min}$  ottenuto con predizione LIN –  $J_{minLIN}$  – in funzione del PH. Anche qui osservando quale curva presentasse il valore più basso per ogni PH si è potuto concludere quale algoritmo consentisse di ottenere i risultati migliori.

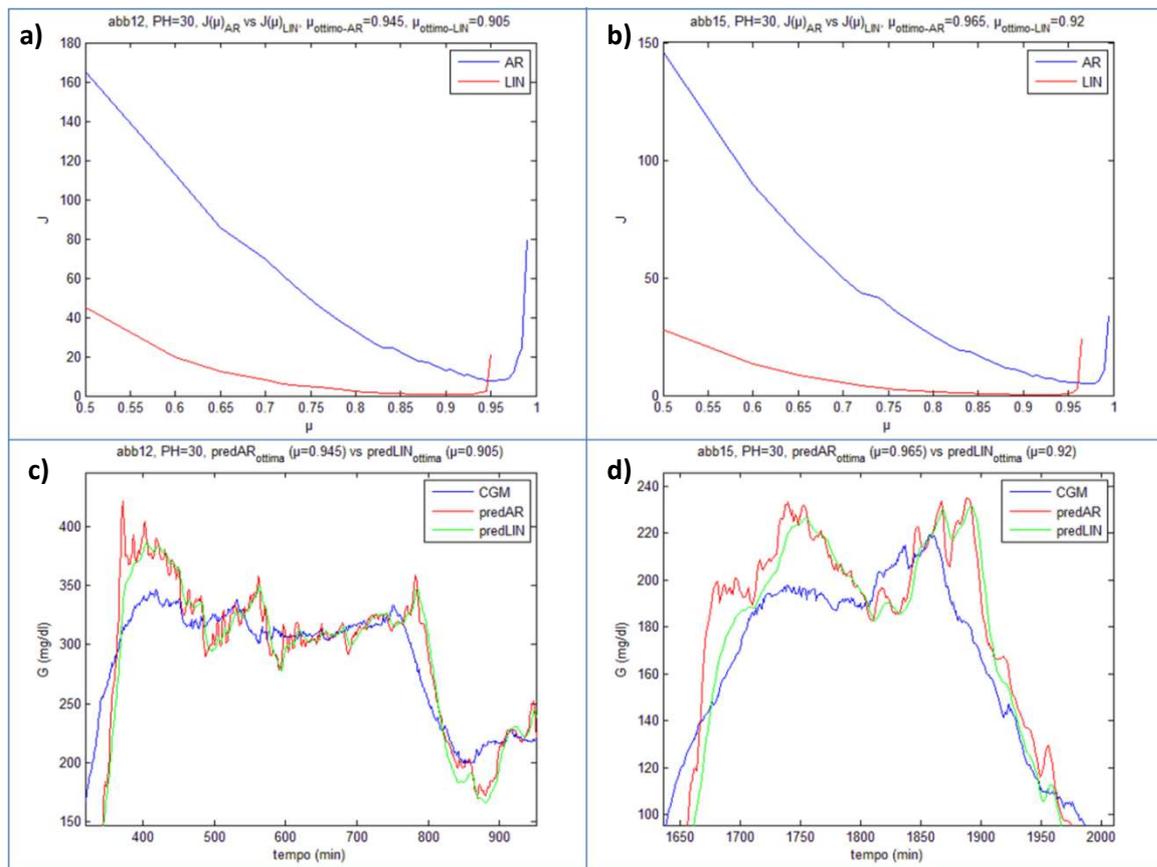
L'analisi è stata condotta separatamente sui soggetti Abbott e sui soggetti Dexcom.

Nel seguito verranno riportati i risultati, relativi ai due gruppi di soggetti, mediante tabelle riassuntive e opportuni grafici.

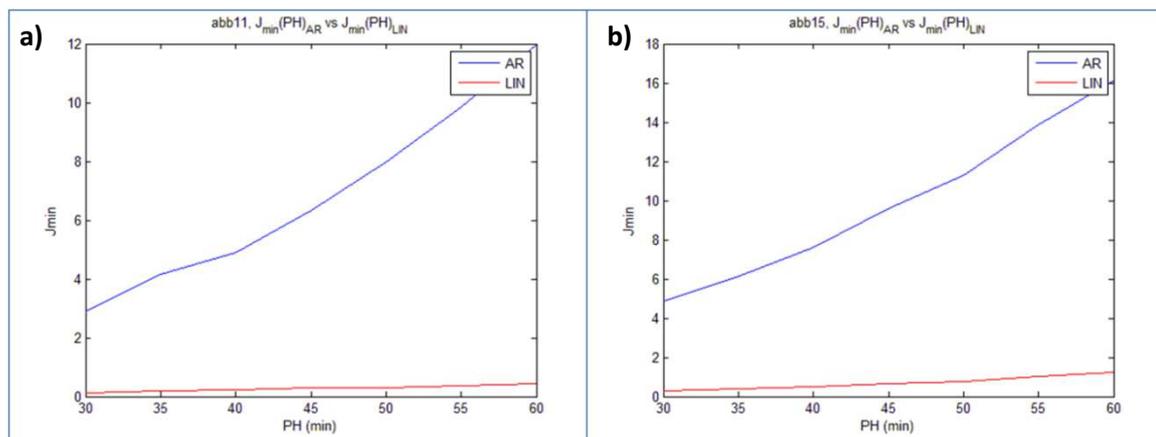
---

### 4.2.1 Soggetti Abbott

Nella Figura 4.13 vengono riportati gli andamenti di  $J(\mu)_{AR}$  e di  $J(\mu)_{LIN}$  relativamente a due soggetti rappresentativi della serie Abbott e le rispettive predizioni ottime autoregressiva e lineare con  $PH=30$  minuti. Nella successiva Figura 4.14 vengono riportati, sempre per gli stessi due soggetti, gli andamenti del  $J_{minAR}$  e del  $J_{minLIN}$  in funzione del  $PH$ .



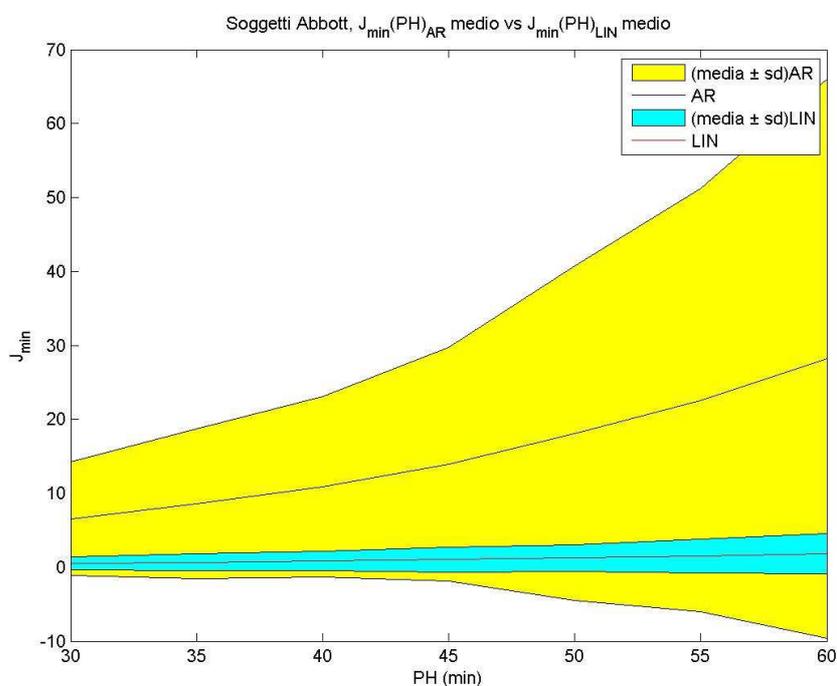
**Figura 4.13:** **a)** (in alto a sinistra):  $J(\mu)_{AR}$  (linea blu) vs  $J(\mu)_{LIN}$  (linea rossa) con  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 11; **b)** (in alto a destra):  $J(\mu)_{AR}$  (linea blu) vs  $J(\mu)_{LIN}$  (linea rossa) con  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 15; **c)** (in basso a sinistra): predizione AR ottima (linea rossa) vs predizione LIN ottima (linea verde) con  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 11; **d)** (in basso a destra): predizione AR ottima (linea rossa) vs predizione LIN ottima (linea verde) con  $PH=30$  minuti per il soggetto Abbott 15.



**Figura 4.14:** **a)** (a sinistra):  $J_{min}AR$  (linea blu) vs  $J_{min}LIN$  (linea rossa) in funzione di PH per il soggetto Abbott 11; **b)** (a destra):  $J_{min}AR$  (linea blu) vs  $J_{min}LIN$  (linea rossa) in funzione di PH per il soggetto Abbott 15.

Per poter confrontare i  $J_{min}AR$  e i  $J_{min}LIN$  singolarmente per ogni soggetto della serie Abbott e per ogni PH si rimanda alle Tabelle 4.1 e 4.2 del paragrafo 4.1.

Infine, nella Figura 4.15 vengono riportati sovrapposti gli andamenti del  $J_{min}(PH)_{AR}$  medio e del  $J_{min}(PH)_{LIN}$  medio con relativi intervalli di confidenza.



**Figura 4.15:** Soggetti Abbott:  $J_{min}(PH)$  medio con predizione AR (linea blu e intervallo di confidenza giallo) e  $J_{min}(PH)$  medio con predizione LIN (linea rossa con intervallo di confidenza azzurro) a confronto

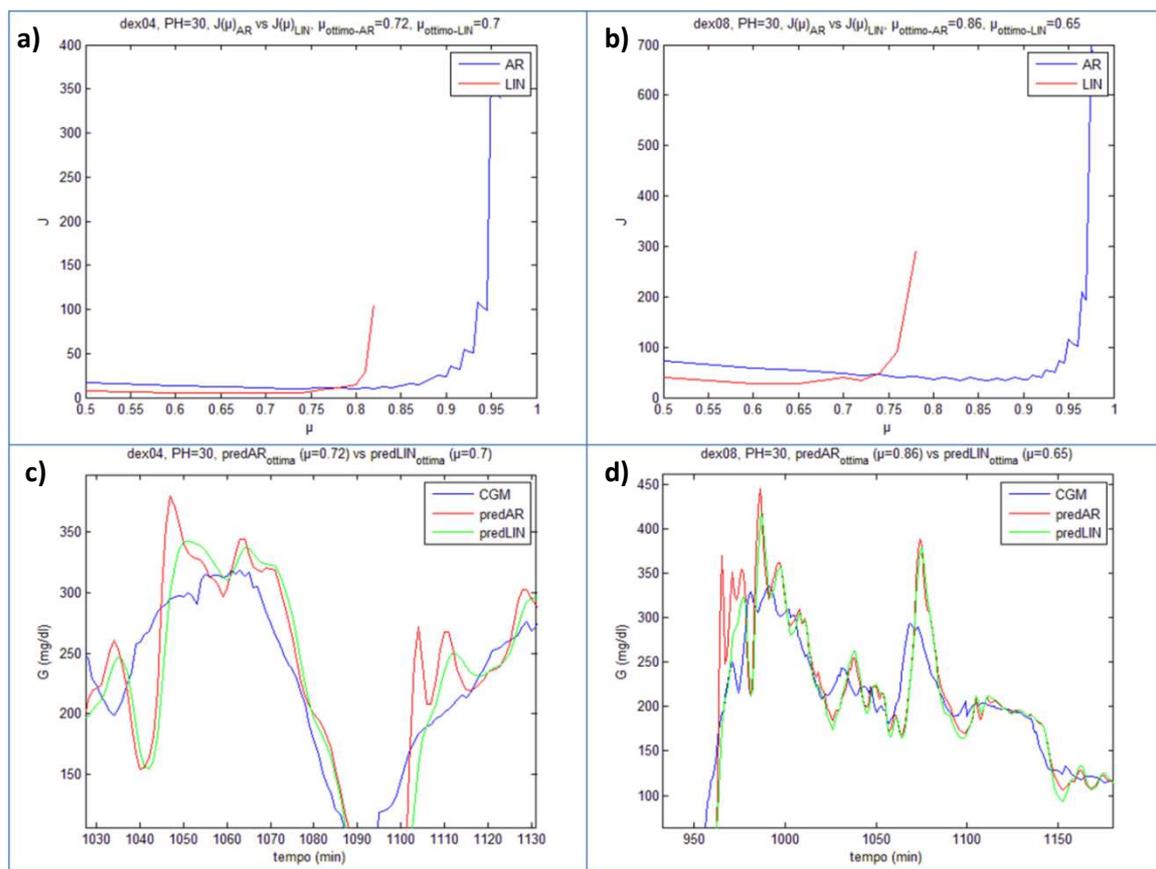
Dalle Figura 4.13.a e 4.13.b è possibile osservare come, per entrambi i soggetti, la curva  $J(\mu)_{LIN}$  (linea rossa) presenti valori più bassi rispetto alla curva  $J(\mu)_{AR}$  (linea blu), in particolare anche il minimo di  $J(\mu)_{LIN}$  risulta più piccolo del minimo di  $J(\mu)_{AR}$ . Questo porta a concludere che, nello specifico caso con PH=30 minuti, il modello lineare si rivela superiore al modello autoregressivo nell'effettuare predizione, in quanto consente di ottenere il miglior compromesso tra regolarità e tempestività del profilo predetto. Com'è infatti possibile osservare nelle Figure 4.13.c e 4.13.d che riportano un particolare significativo della predizione per entrambi i soggetti, la predizione lineare (linea verde) risulta avere praticamente lo stesso ritardo della predizione autoregressiva (linea rossa) ma una regolarità decisamente migliore.

La Figura 4.14 mostra come questa conclusione sia valida non solo fissando un PH pari a 30 minuti, ma per tutti i valori di PH fino a 60 minuti: infatti il  $J_{min}(PH)_{LIN}$  (linea rossa) sta sempre sotto il  $J_{min}(PH)_{AR}$  (linea blu), ovvero per la predizione lineare i valori ottimi della funzione costo sono costantemente più bassi rispetto a quelli della predizione autoregressiva. La Figura 4.14 mostra questa situazione generale per soli due soggetti, però dall'osservazione incrociata delle Tabelle 4.1 e 4.2 del paragrafo 4.1 si può concludere che questo comportamento è comune a tutti e 25 i soggetti della serie Abbott.

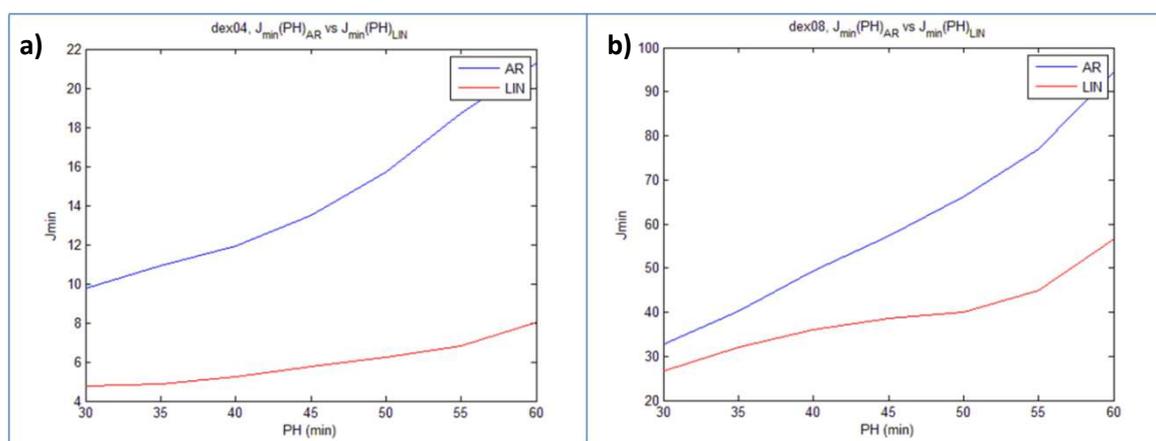
La Figura 4.15 riassume visivamente quanto detto fin'ora: il  $J_{min}(PH)$  medio per la predizione lineare (linea rossa) è costantemente più basso del  $J_{min}(PH)$  medio della predizione autoregressiva (linea blu). Anche gli intervalli di confidenza mostrano come per la predizione lineare vi sia meno variabilità del valore ottimo della funzione costo rispetto invece alla predizione autoregressiva.

### **4.2.2 Soggetti Dexcom**

Nella Figura 4.16 vengono riportati gli andamenti di  $J(\mu)_{AR}$  e di  $J(\mu)_{LIN}$  relativamente a due soggetti rappresentativi della serie Dexcom e le rispettive predizioni ottime autoregressiva e lineare con PH=30 minuti. Nella successiva Figura 4.17 vengono riportati, sempre per gli stessi due soggetti, gli andamenti del  $J_{min}AR$  e del  $J_{min}LIN$  in funzione del PH.



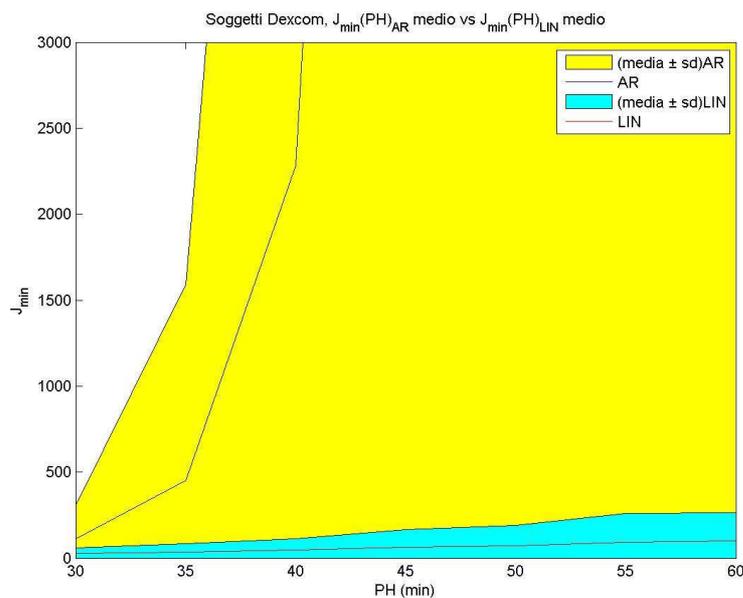
**Figura 4.16:** *a*) (in alto a sinistra):  $J(\mu)_{AR}$  (linea blu) vs  $J(\mu)_{LIN}$  (linea rossa) con  $PH=30$  minuti per il soggetto Dexcom 04; *b*) (in alto a destra):  $J(\mu)_{AR}$  (linea blu) vs  $J(\mu)_{LIN}$  (linea rossa) con  $PH=30$  minuti per il soggetto Dexcom 08; *c*) (in basso a sinistra): predizione AR ottima (linea rossa) vs predizione LIN ottima (linea verde) con  $PH=30$  minuti per il soggetto Dexcom 04; *d*) (in basso a destra): predizione AR ottima (linea rossa) vs predizione LIN ottima (linea verde) con  $PH=30$  minuti per il soggetto Dexcom 08.



**Figura 4.17:** *a*) (a sinistra):  $J_{min}AR$  (linea blu) vs  $J_{min}LIN$  (linea rossa) in funzione di  $PH$  per il soggetto Dexcom 04; *b*) (a destra):  $J_{min}AR$  (linea blu) vs  $J_{min}LIN$  (linea rossa) in funzione di  $PH$  per il soggetto Dexcom 08.

Per poter confrontare i  $J_{\min}AR$  e i  $J_{\min}LIN$  singolarmente per ogni soggetto della serie Dexcom e per ogni PH si rimanda alle Tabelle 4.3 e 4.4 del paragrafo 4.1.

Infine, nella Figura 4.18 vengono riportati sovrapposti gli andamenti del  $J_{\min}(PH)_{AR}$  medio e del  $J_{\min}(PH)_{LIN}$  medio con relativi intervalli di confidenza. A causa degli ordini di grandezza molto più elevati della curva calcolata con predizione autoregressiva, viene proposto uno zoom per evidenziare meglio la posizione reciproca delle curve.



**Figura 4.18:** Soggetti Dexcom:  $J_{\min}(PH)$  medio con predizione AR (linea blu e intervallo di confidenza giallo) e  $J_{\min}(PH)$  medio con predizione LIN (linea rossa con intervallo di confidenza azzurro) a confronto

Anche per i dati Dexcom è possibile trarre le stesse conclusioni a cui si è giunti relativamente ai dati Abbott. Dalla Figura 4.16 è possibile osservare come, per entrambi i soggetti il modello lineare si riveli superiore al modello autoregressivo nello specifico caso con  $PH = 30$  minuti.

La Figura 4.17 mostra come, anche per i due soggetti Dexcom, questa conclusione sia valida non solo fissando un PH pari a 30 minuti, ma per ogni valore di PH fino a 60 minuti. Anche qui, dall'osservazione incrociata delle Tabelle 4.3 e 4.4 del paragrafo 4.1 si può concludere che questo comportamento è comune a tutti e 10 i soggetti della serie Dexcom.

In Figura 4.18 si osserva come anche per i dati Dexcom il  $J_{\min}(PH)$  medio per la predizione lineare (linea rossa) è costantemente più basso del  $J_{\min}(PH)$  medio della

predizione autoregressiva (linea blu). Come già accennato alla fine del paragrafo 4.1.3, si osserva per i dati Dexcom la notevole divergenza degli ordini di grandezza delle due curve, dovuta in particolare ai valori molto elevati dei  $J_{\min}$  ottenuti con predizione autoregressiva per i soggetti 03 e 06. Il particolare comportamento di questi due set di dati si spiega col fatto che essi risultano più rumorosi degli altri soggetti della serie Dexcom e presentano anche molti tratti di segnale vicini alle soglie di saturazione di 0 mg/dl e 400 mg/dl: i valori troppo elevati uniti alla maggiore rumorosità causano “un’esplosione” della predizione autoregressiva laddove la qualità del segnale risulta peggiore e, di conseguenza, causano anche valori molto elevati della funzione obiettivo J.

In questo paragrafo si è mostrato come il nuovo indice J possa essere utilizzato con successo anche nel confronto di algoritmi predittivi in competizione. Lo studio condotto può rivelarsi ancora una volta utile, come già detto a proposito dell’ottimizzazione, per scegliere in anticipo il modello che, in base a un’analisi di popolazione, risulta fornire prestazioni migliori rispetto agli altri.

Nel prossimo paragrafo verranno tracciate le conclusioni del lavoro svolto, inoltre verranno esaminate le problematiche ancora aperte e offerti degli spunti sui possibili futuri sviluppi che possono delinearsi.

### ***4.3 Conclusioni e sviluppi futuri***

Nella presente tesi si è visto come l’avvento dei dispositivi CGM rappresenti una notevole innovazione nella terapia della patologia del diabete: la grande mole di informazioni che essi consentono di acquisire può essere utilizzata non solo per effettuare il monitoraggio continuo della glicemia, ma anche per cercare di prevenire eventi rischiosi di ipo e iper-glicemia utilizzando algoritmi di predizione, basati su modelli matematici. Si è visto come in letteratura siano stati proposti svariati metodi di

---

predizione, ciascuno dei quali utilizza diversi parametri, tra i quali, comuni alla maggior parte degli algoritmi, il prediction horizon PH e il forgetting factor  $\mu$ . Una problematica molto importante è quindi rappresentata dalla necessità di mettere a confronto i diversi metodi di predizione per stabilire quale consente di garantire le prestazioni migliori. Inoltre, un'ulteriore complicità è rappresentata dalla scelta dei valori ottimi da attribuire ai parametri. Il Root Mean Square Error è l'indice maggiormente utilizzato in letteratura per misurare la bontà dei predittori, tuttavia si è visto come esso non risulti affidabile per ottimizzare gli algoritmi. In questa tesi si è quindi cercato di proporre una nuova metodologia che risultasse superiore al tradizionale RMSE nell'analisi delle prestazioni di un algoritmo predittivo. Sulla base delle osservazioni effettuate circa l'importanza delle grandezze cliniche da considerare (ESOD e guadagno), si sono inizialmente progettati quattro nuovi indici –  $J_1$ ,  $J_2$ ,  $J_3$  e  $J_4$  – per i quali è stato successivamente studiato il comportamento in funzione dei parametri utilizzati dagli algoritmi predittivi, attraverso un processo di validazione. Dei quattro indici, uno in particolare –  $J_4$  – si è rivelato superiore agli altri, ed è quindi stato scelto come candidato ad essere messo a confronto con l'RMSE. Si è quindi mostrato come la nuova metrica progettata risulti effettivamente superiore al tradizionale RMSE nella valutazione della bontà della predizione; successivamente si è mostrato come essa consenta anche di ottimizzare e confrontare algoritmi, ovvero determinare i valori ottimi dei parametri che un particolare algoritmo utilizza e, in caso di più algoritmi predittivi in competizione, indicare quello che consente di ottenere le prestazioni migliori.

In tutto ciò va sempre tenuto in considerazione il contesto in cui si è operato, ovvero il fatto che si sia scelto di dare particolare importanza a due grandezze specifiche: regolarità della predizione e guadagno temporale. E questo perché, dal punto di vista clinico, risulta molto importante avere una predizione il meno oscillante possibile – per cercare di ridurre al minimo il numero di falsi allarmi e far quindi sì che la predizione sia effettivamente utilizzabile – e il meno ritardata possibile – per poter offrire un guadagno temporale effettivamente utile che quindi consenta di intervenire in anticipo in caso di bisogno.

In quest'ottica, è possibile effettuare una riflessione sui risultati ottenuti nel confronto tra gli algoritmi di predizione autoregressivo e lineare. Come si può osservare dalle stesse Figure 4.13 e 4.18 del precedente paragrafo, il modello lineare è responsabile di elongazioni maggiori nella predizione sui fronti di discesa rispetto a quello autoregressivo, mentre quest'ultimo provoca elongazioni maggiori nella predizione sui

---

fronti di salita. Il guadagno che si ottiene è invece praticamente il medesimo. Va tenuto presente però che l'indice utilizzato non è stato costruito specificatamente per le iper o per le ipo-glicemie, né è un indice che valuta la predizione puntualmente. La funzione costo  $J$  infatti cerca il miglior compromesso tra regolarità e guadagno sulla serie temporale globale, non in punti specifici o in particolari situazioni. È quindi corretto che il risultato del confronto indichi che il modello migliore è quello lineare, in quanto rispetto a quello autoregressivo consente di ottenere praticamente lo stesso guadagno ma garantisce una regolarità maggiore; inoltre le elongazioni in discesa del modello lineare sono più contenute delle elongazione in salita del modello autoregressivo, e questo per la strutture stessa dei modelli: mentre il modello lineare effettua una predizione lineare appunto a partire dagli ultimi dati, quello autoregressivo di ordine 1 effettua una predizione esponenziale che quindi nei fronti di salita diverge più velocemente. Questo spiega il motivo per il quale, andando ad osservare puntualmente le predizioni, vi possono essere dei tratti in cui il profilo predetto con modello autoregressivo risulta migliore di quello predetto con modello lineare (principalmente nei fronti di discesa); ciò non inficia però la superiorità globale della predizione lineare rispetto a quella auto regressiva.

Da quanto appena detto, emerge chiaramente come sviluppi futuri e miglioramenti della metodologia proposta in questo lavoro possano indirizzarsi sulla considerazione specifica del comportamento della predizione nelle zone di ipo e iper-glicemia, per poter ottenere una metrica che consenta di guardare non soltanto alla bontà globale della predizione ma anche alla bontà nelle specifiche zone di pericolo. Inoltre le considerazioni effettuate sulla diversità comportamentale dei due modelli qui utilizzati può costituire lo spunto per lo sviluppo di nuovi algoritmi di predizione, che siano in grado di integrare i due modelli prendendo da ciascuno le caratteristiche migliori. Eventuali nuovi modelli possono essere successivamente confrontati con la metodologia proposta nella presente tesi.

Un ulteriore ed interessante sviluppo è rappresentato dall'opportunità di incrociare i risultati ottenuti in questo lavoro con quelli ottenibili tramite la *Continuous Glucose Error-Grid Analysis*, proposta da Zanderigo et al. [32].

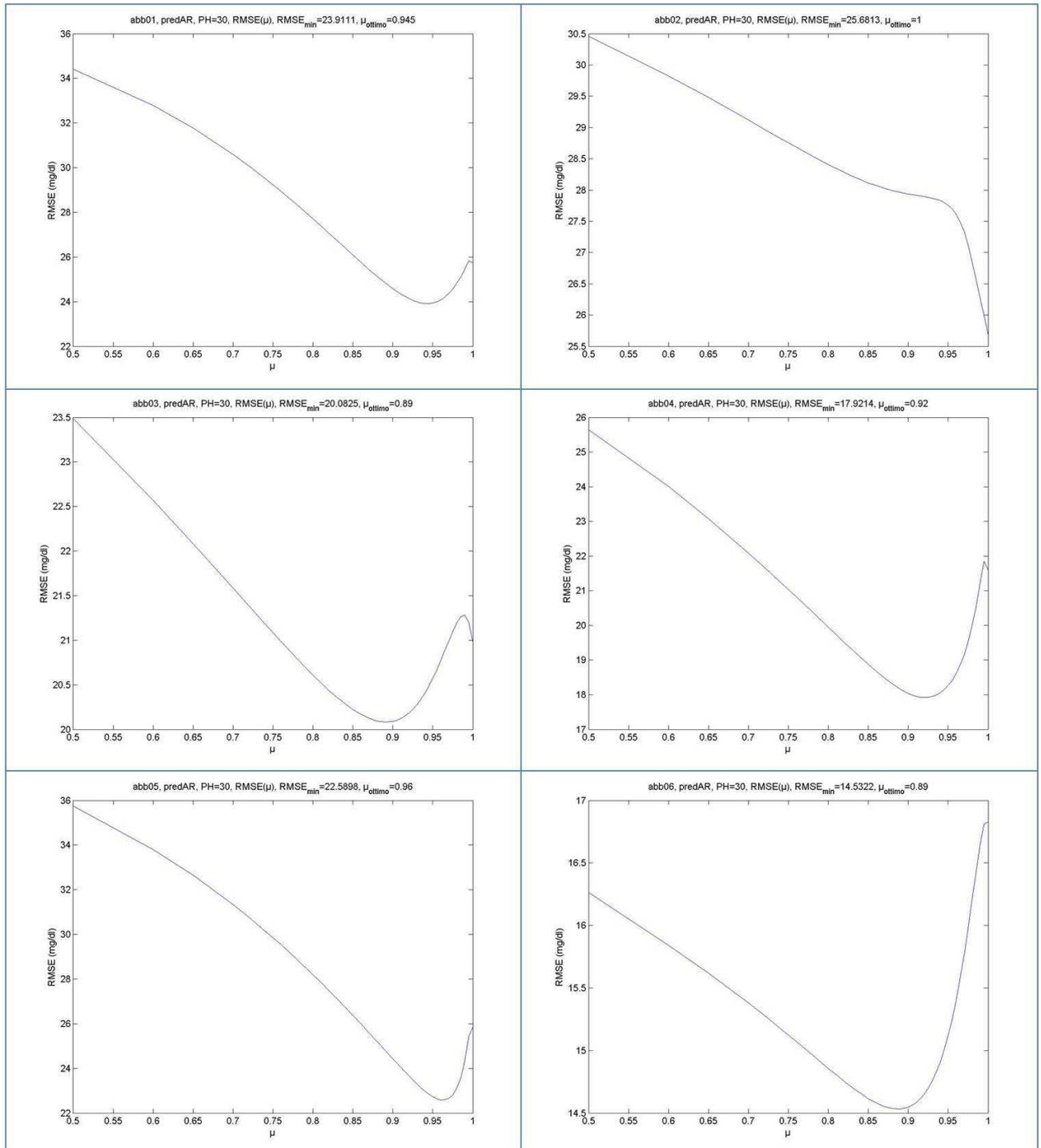
---

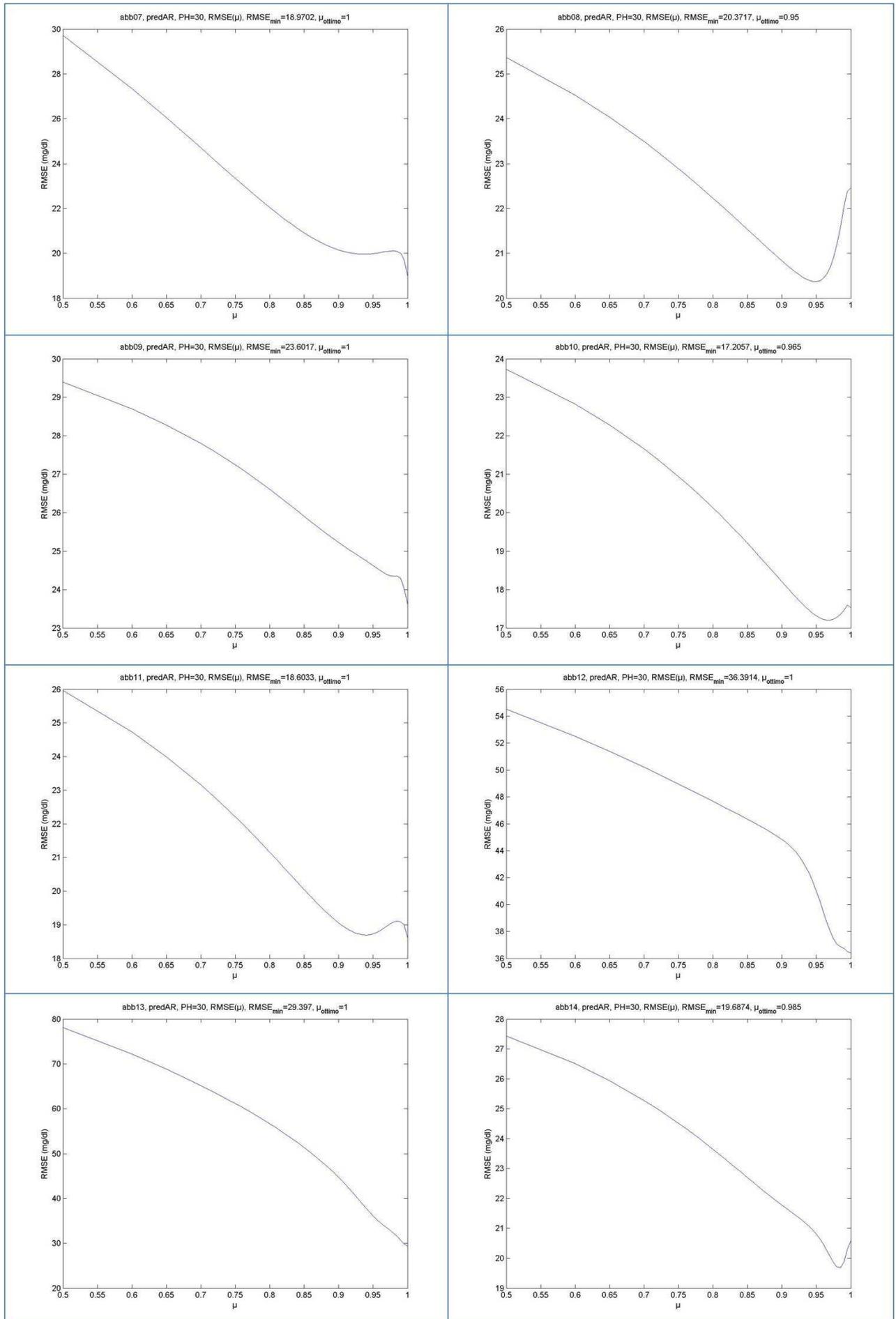


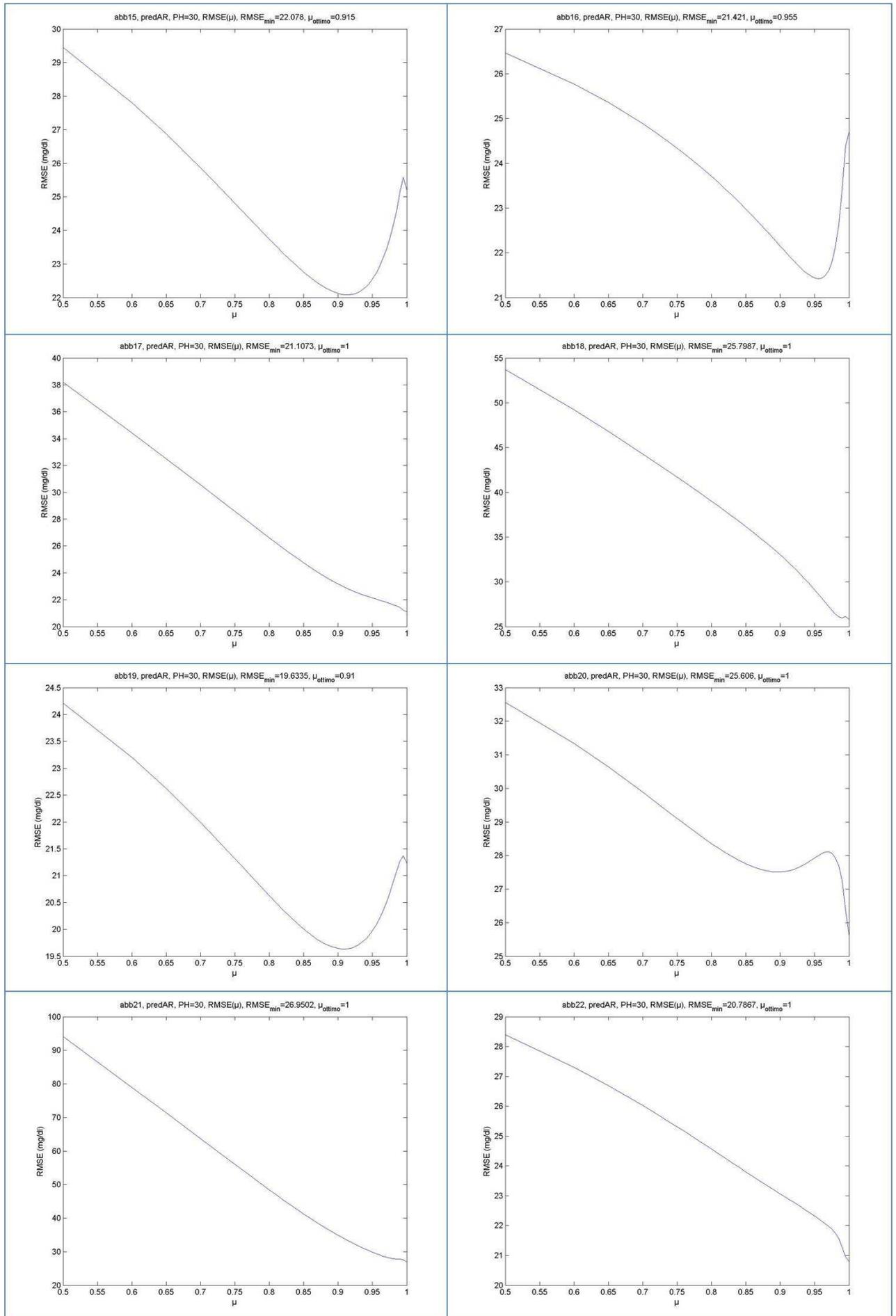
# Appendice

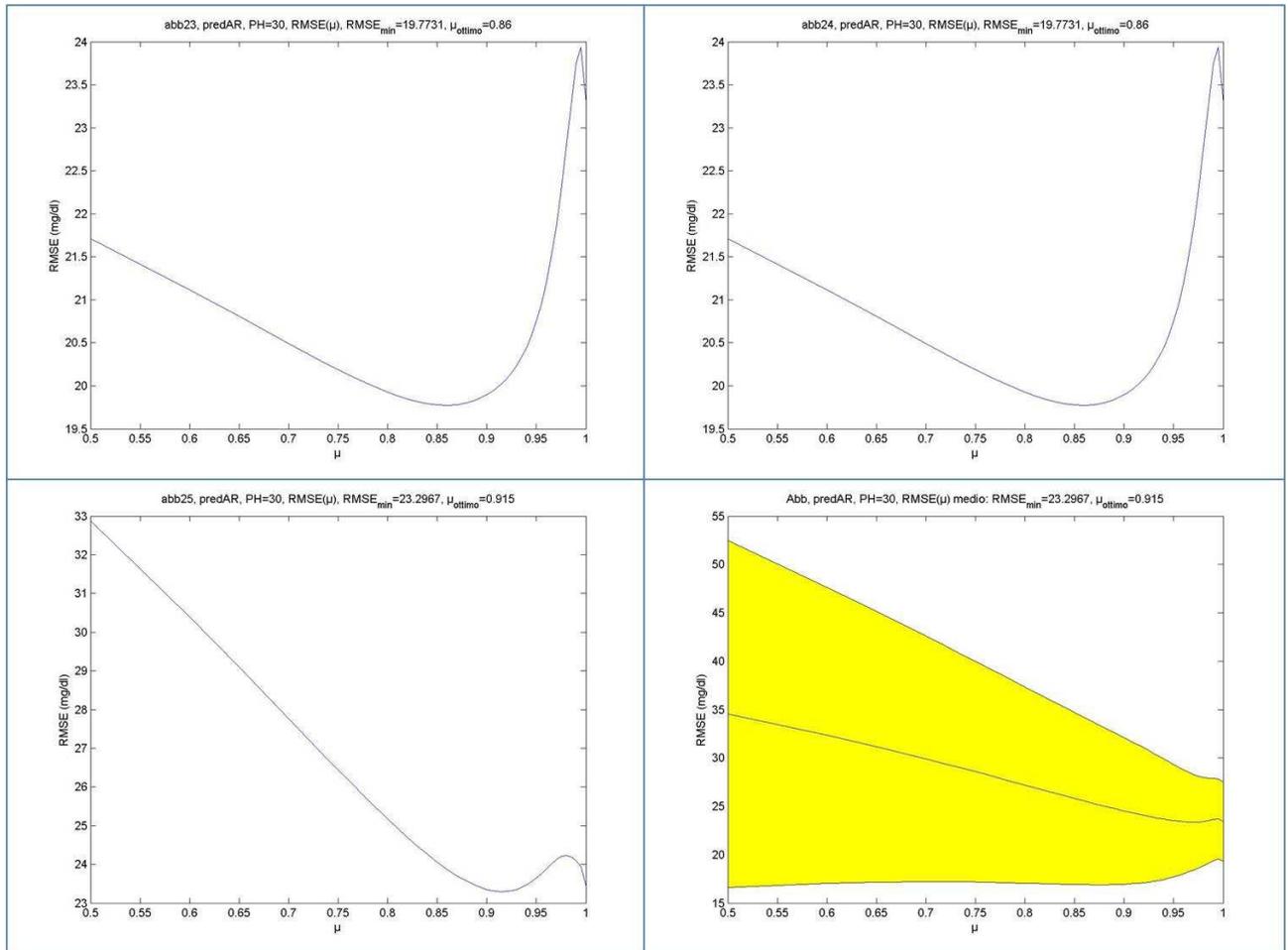
Vengono riportati in questa sezione tutti i grafici contenenti gli andamenti dell'RMSE per ognuno dei soggetti del database e relativamente ad entrambi gli algoritmi di predizione.

## Soggetti Abbott, predizione AR

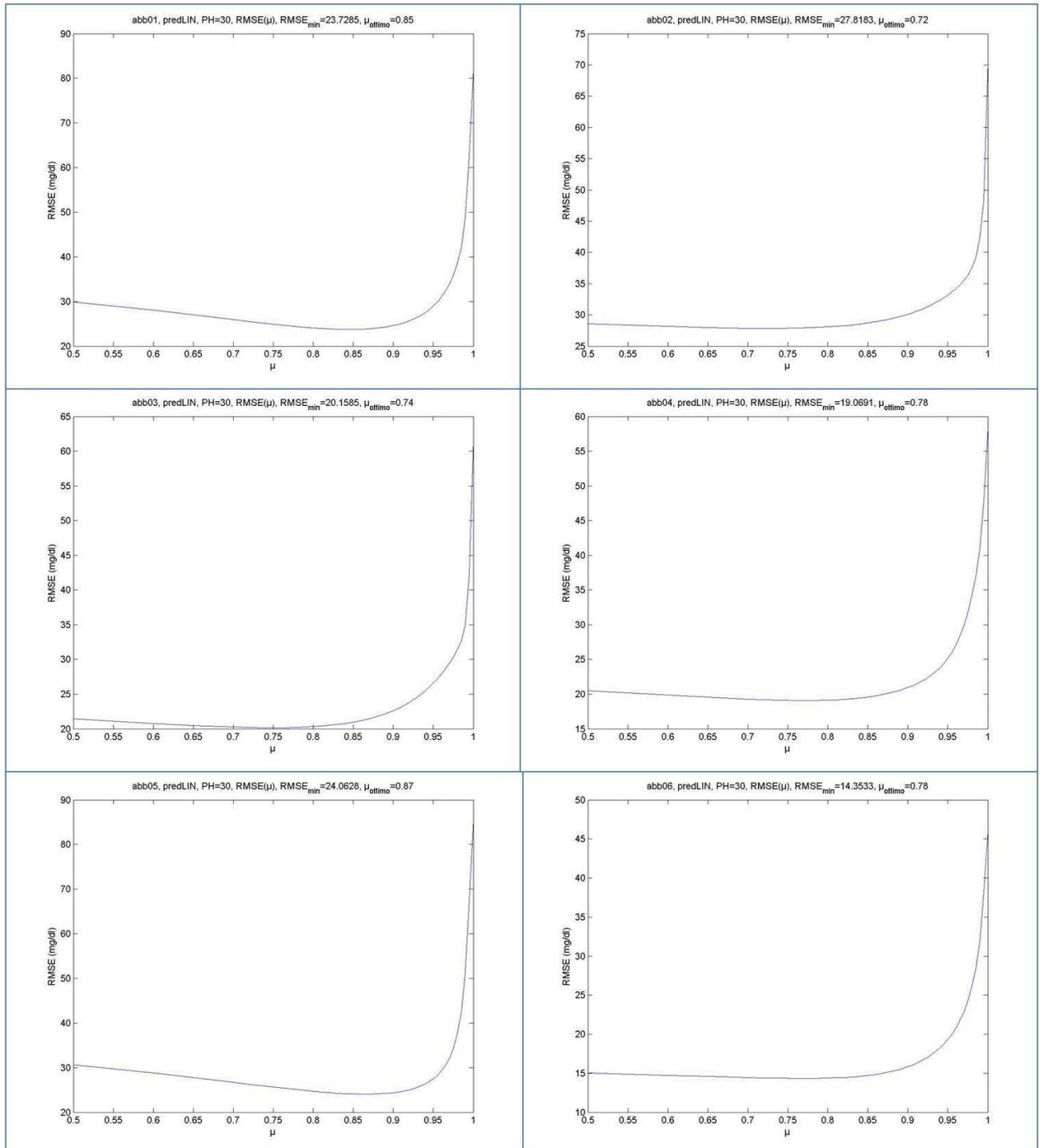


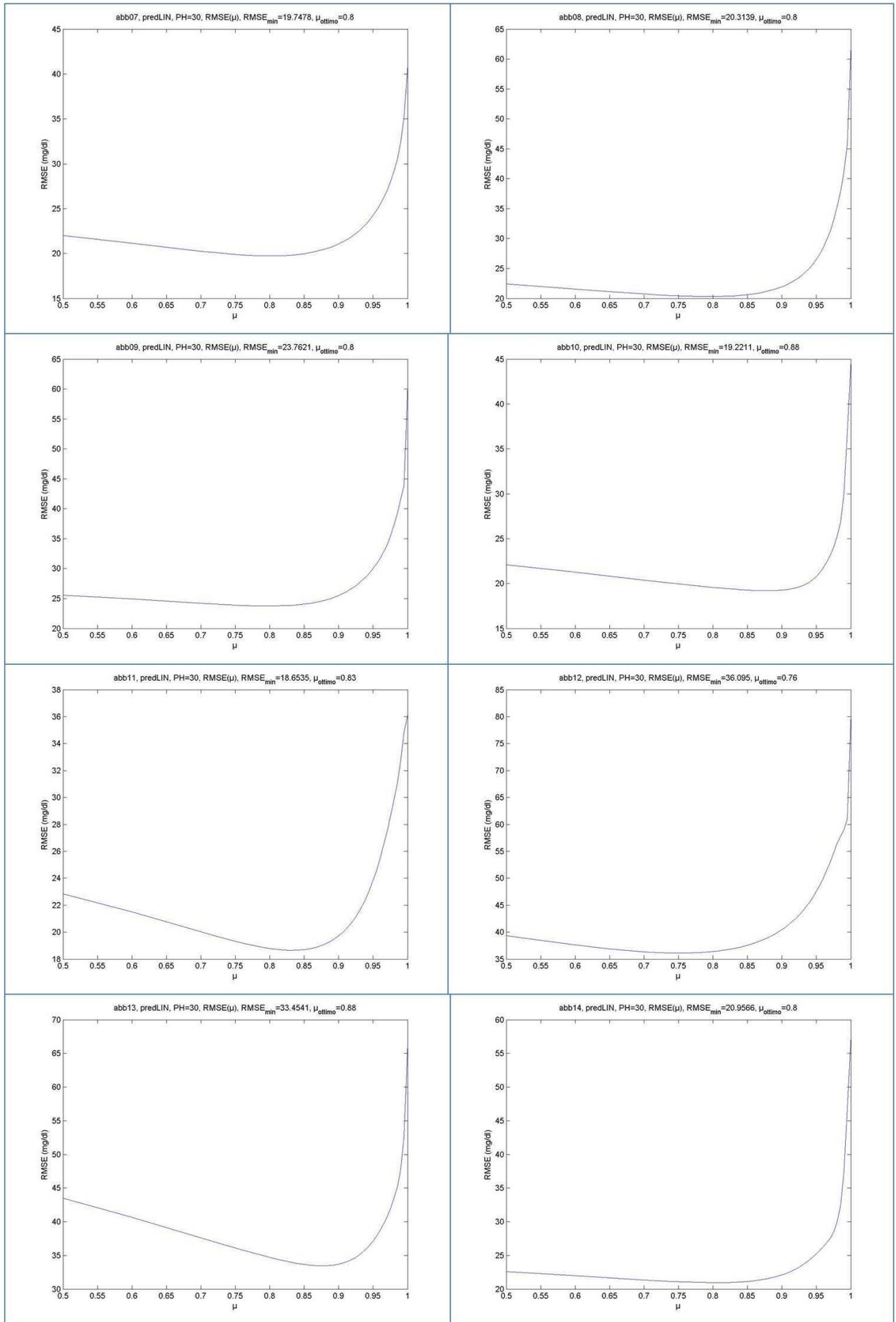


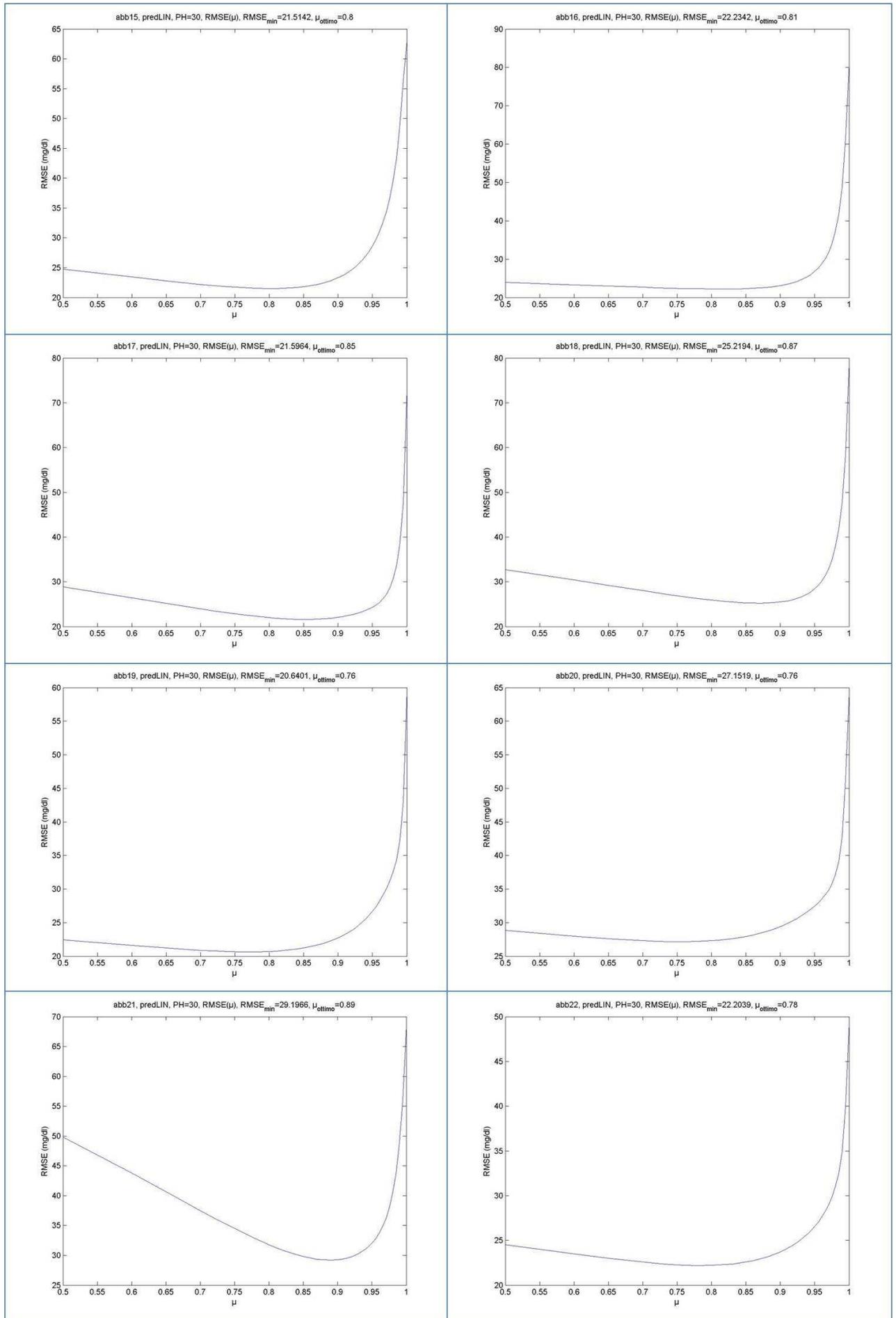


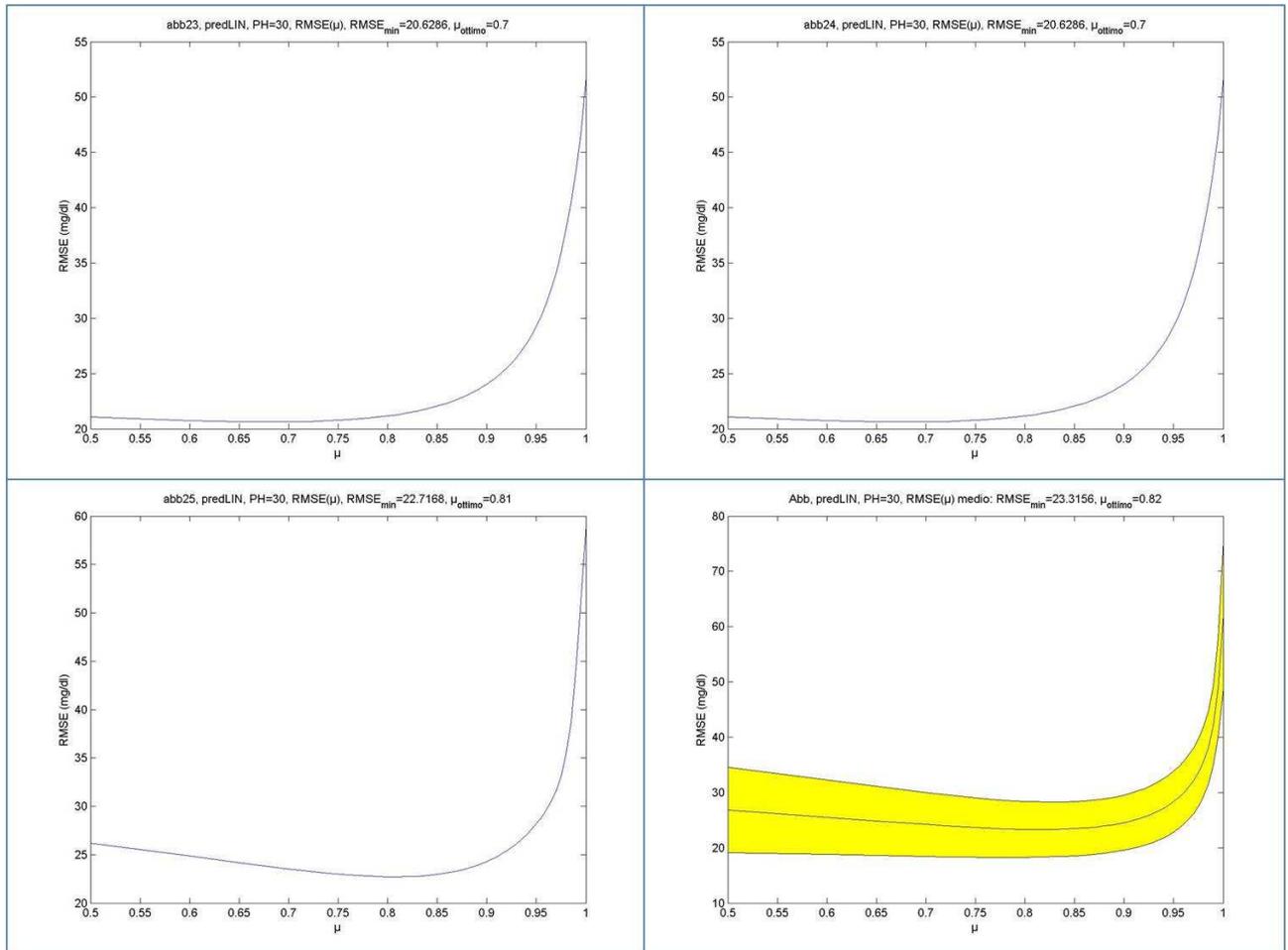


*Soggetti Abbott, predizione LIN*

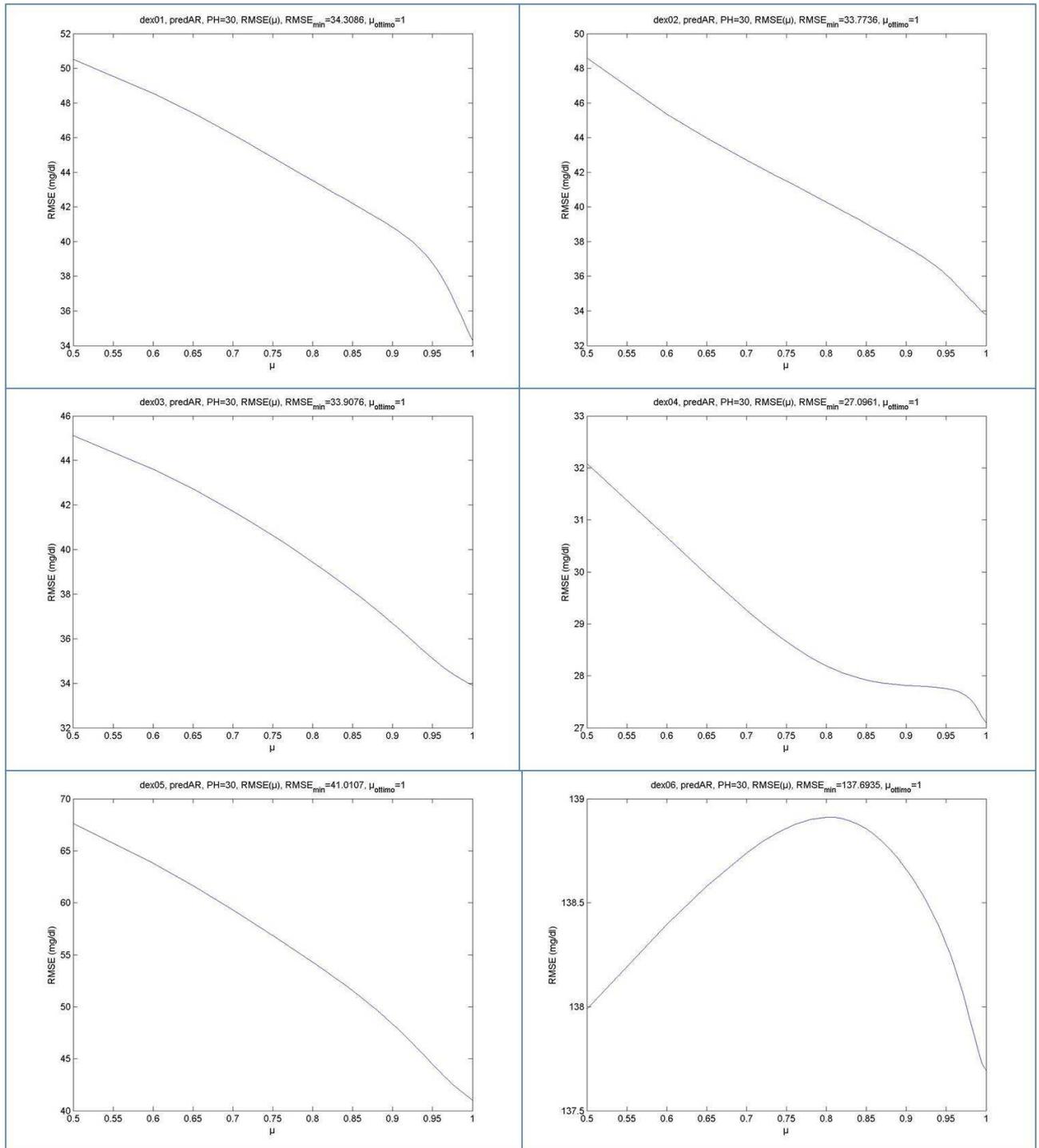


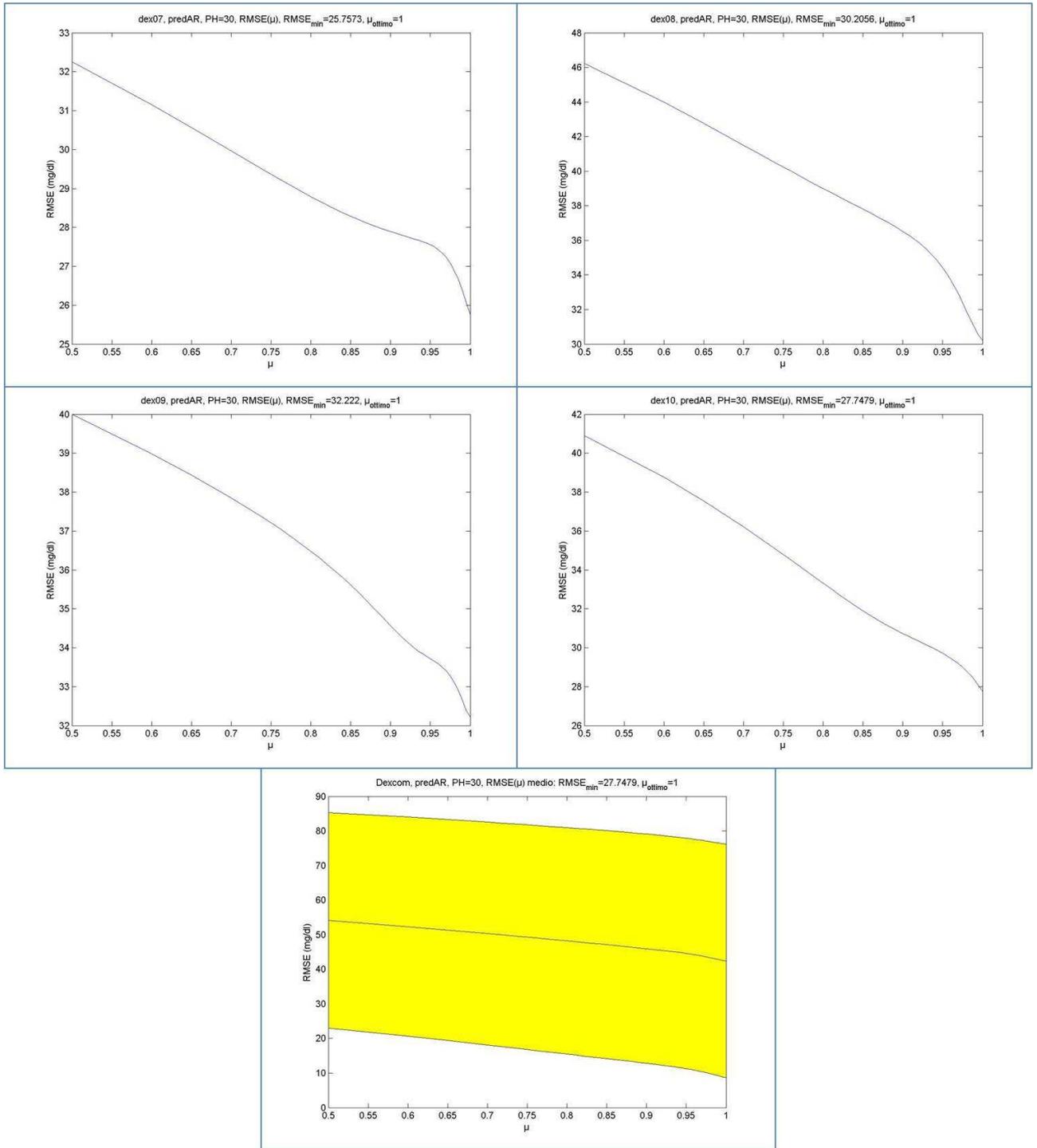




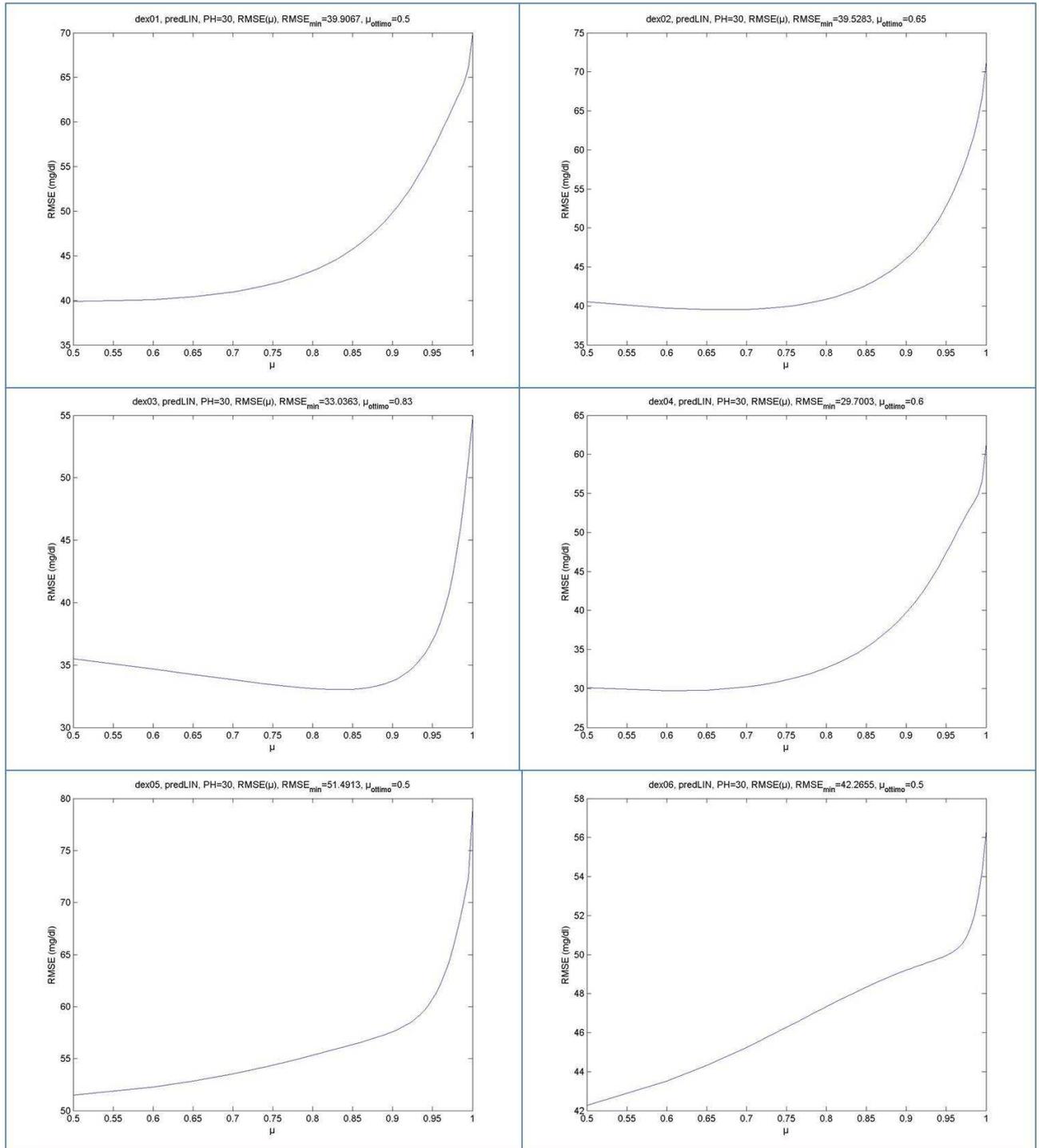


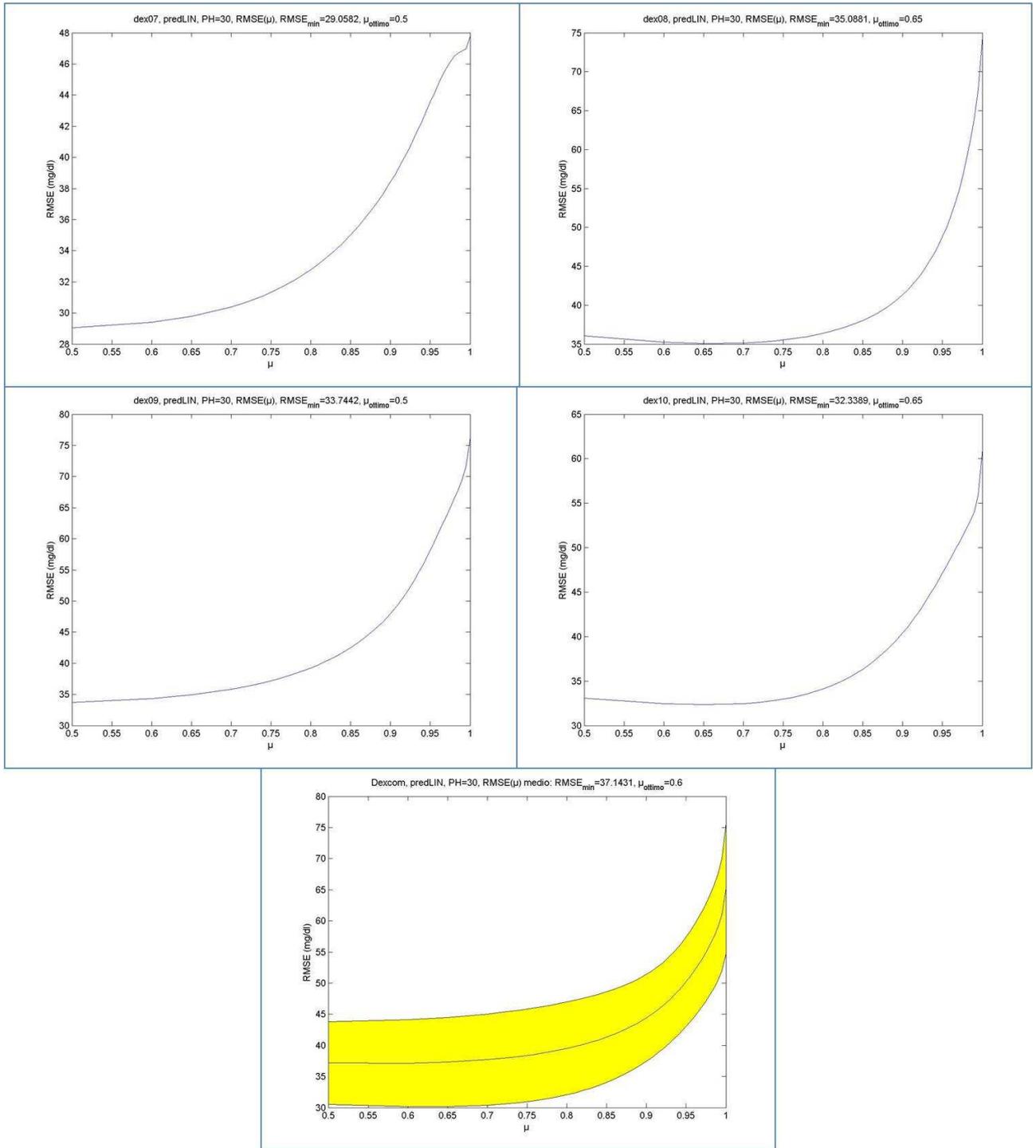
*Soggetti Dexcom, predizione AR*





Soggetti Dexcom, predizione LIN





## Bibliografia

- [1] <http://www.epicentro.iss.it/diabet/epid.asp>
  - [2] <http://www.who.int>
  - [3] <http://saninforma.it>
  - [4] <http://www.abbottdiabetescare.com>
  - [5] <http://www.dexcom.com/>
  - [6] <http://www.medcompare.com/details/33037/CGMS-System-Gold-Continuous-Glucose-Monitoring.html>
  - [7] <http://www.menarini.com>
  - [8] <http://www.solianis.com>
  - [9] <http://www.minimed.com/products/guardian/>
  - [10] Cobelli C., Bonadonna R., *Bioingegneria dei sistemi metabolici*, Patron editore, 1998
  - [11] Facchinetti A., *On-line filtering algorithms for continuous glucose monitoring*, Tesi di Dottorato di Ricerca in Ingegneria dell'Informazione, Indirizzo: Bioingegneria, Università di Padova, Gennaio 2009
  - [12] Prendin A., *Sviluppo e validazione di nuovi metodi per la ricalibrazione on-line del segnale di monitoraggio continuo del glucosio*, Tesi di Laurea Specialistica in Bioingegneria, Università di Padova, Aprile 2010
  - [13] Amir O., Weinstein D., Zilberman S., Less M., Perl-Treves D., Primack H., Weinstein A., Gabis E., Fikhte B., Karasik A., *Continuous Noninvasive Glucose Monitoring Technology Based on "Occlusion Spectroscopy"*, J Diabetes Sci Technol, 2007 Jul;1(4):463-9
  - [14] Clarke W.L. and Kovatchev B.P., *Continuous Glucose Sensors: Continuing Questions about Clinical Accuracy*, J Diabetes Sci Technol, 2007 Sep;1(5):669-75
  - [15] Knobbe E.J., Buckingham B., *The extended Kalman filter for continuous glucose monitoring*, Diabetes Technol Ther, 2005 Feb;7(1):15-27
  - [16] Kovatchev B.P., Gonder-Frederick L.A., Cox D.J., Clarke W.L., *Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: continuous glucose-error*
-

- grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data*, Diabetes Care, 2004 Aug;27(8):1922-8
- [17] Kovatchev B.P., Anderson S., Heinemann L., Clarke W.L., *Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors*, Diabetes Care. 2008 Jun;31(6):1160-4
- [18] Lesperance L.M., Spektor A., McLeod K.J., *Calibration of the continuous glucose monitoring system for transient glucose monitoring*, Diabetes Technol Ther, 2007 Apr;9(2):183-90
- [19] Lodwig V., Heinemann L., Glucose Monitoring Study Group, *Continuous glucose monitoring with glucose sensors: calibration and assessment criteria*, Diabetes Technol Ther, 2003;5(4):572-86
- [20] Rebrin K., Steil G.M., *Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements?*, Diabetes Technol Ther, 2000 Apr;2(3):461-72
- [21] Ryan C., Anderson S.M., Breton M., Less M., Clarke W.L., Kovatchev B.P., *Modeling of Calibration Effectiveness and Blood-to-Interstitial Glucose Dynamics as Potential Confounders of the Accuracy of Continuous Glucose Sensors during Hyperinsulinemic Clamp*, J Diabetes Sci Technol, 2007 May;1(3):317-22
- [22] Tierney M.J., Tamada J.A., Potts R.O., Eastman R.C., Pitzer K., Ackerman N.R., Fermi S.J., *The GlucoWatch Biographer: a frequent, automatic and noninvasive glucose monitor*, Ann Med 2000 Dec;32(9):632-41
- [23] Weinstein R.L., Schwartz S.L., Brazg R.L., Bugler J.R., Peyser T.A., McGarraugh G.V., *Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements*, Diabetes Care, 2007 May;30(5):1125-30
- [24] Weiss R., Yegorchikov Y., Shusterman A., Raz I., *Noninvasive continuous glucose monitoring using photoacoustic technology-results from the first 62 subjects*, Diabetes Technol Ther, 2007 Feb;9(1):68-74
- [25] Eren-Oruklu M., Cinar A., Quinn L., Smith D., *Estimation of future glucose concentrations with subject-specific recursive linear models*, Diabetes Technol Ther. 2009 Apr;11(4):243-53.
- [26] Gani A., Gribok A.V., Rajaraman S., Ward W.K., Reifman J., *Predicting subcutaneous glucose concentration in humans: data-driven glucose modeling*, IEEE Trans Biomed Eng. 2009 Feb;56(2):246-54. Epub 2008 Sep 16.
- [27] Palerm C.C., Willis J.P., Desemone J., Bequette B.W., *Hypoglycemia prediction and detection using optimal estimation*, Diabetes Technol Ther. 2005 Feb;7(1):3-14.
-

- 
- [28] Palerm C.C., Bequette B.W., *Hypoglycemia detection and prediction using continuous glucose monitoring-a study on hypoglycemic clamp data*, J Diabetes Sci Technol. 2007 Sep;1(5):624-9.
- [29] Pappada S.M., Cameron B.D., Rosman P.M., *Development of a neural network for prediction of glucose concentration in type 1 diabetes patients*, J Diabetes Sci Technol. 2008 Sep;2(5):792-801.
- [30] Reifman J., Rajaraman S., Gribok A., Ward W.K., *Predictive monitoring for improved management of glucose levels*, J Diabetes Sci Technol. 2007 Jul;1(4):478-86.
- [31] Sparacino G., Zanderigo F., Corazza S., Maran A., Facchinetti A., 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.
- [32] Zanderigo F., Sparacino G., Kovatchev B., Cobelli C., *Glucose Prediction Algorithms from Continuous Monitoring Data: Assessment of Accuracy via Continuous Glucose Error-Grid Analysis*, J Diabetes Sci Technol. 2007 Sep 1;1(5):645-651.
- [33] Finan D.A., Doyle F.J. 3rd, Palerm C.C., Bevier W.C., Zisser H.C., Jovanovič L., Seborg D.E., *Experimental Evaluation of a Recursive Model Identification Technique for Type 1 Diabetes*, J Diabetes Sci Technol. 2009 Sep 1;3(5):1192-1202.
-