

Análisis del método Wiener para modelado del sistema endocrino de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1

Lucas Griva¹, Marc Breton⁴ y Marta Basualdo^{2,3}

¹ CIFASIS (CONICET-UNR)

Centro Internacional Franco Argentino de Ciencias de la Información y de Sistemas.
27 de Febrero 210 bis (S2000EZP), Rosario, Argentina.

²FCEIA-UNR, Univ. Nac. de Rosario, Pellegrini 250 (S2000EZP), Rosario, Argentina.

³UTN-FRRO, Univ. Tecnológica Nacional, Zeballos 1341 (S2000BQA), Rosario,
Argentina. griva@cifasis-conicet.gov.ar

mbasualdo@frro.utn.edu.ar

⁴Center for Diabetes Technology. School of Medicine-University of Virginia. USA
mb6nt@eservices.virginia.edu

Resumen—Este trabajo analiza la posibilidad de obtener buenos modelos matemáticos capaces de predecir adecuadamente la dinámica de la glucosa en sangre en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), a partir de sus datos históricos. La recolección de datos fue llevada a cabo empleando sensores continuos de glucemia y bombas de insulina en pacientes sometidos a experimentación para implementar el páncreas artificial. Inicialmente se obtuvieron modelos orientados a bloques de tipo Wiener para cada paciente considerando como entradas valores previos de ingestas, dosis de insulina y niveles de glucosa, siendo la respuesta glucémica de los pacientes bajo estudio la variable de salida con horizontes de predicción de 60 y 120 min. La contribución de este trabajo es la evaluación del impacto en el modelo obtenido cuando se incorpora una cuarta entrada que representa el efecto del ritmo circadiano en la variación diaria de la sensibilidad a la insulina de los pacientes. Se presentan resultados comparativos de dos pacientes reales teniendo en cuenta diferentes formas de pre-modelado y pre-procesado de las entradas. Para extraer las conclusiones finales se consideraron tres índices la raíz del error medio cuadrático (RMSE), la diferencia absoluta y el Análisis de la Grilla de Error de Clarke para cuantificar el beneficio alcanzado respecto de otras publicaciones.

1 Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada principalmente por la incapacidad de regular la glucosa en sangre a partir de que el páncreas presenta producción nula (DMT1) o insuficiente de insulina (DMT2). Dicha enfermedad de no ser debidamente diagnosticada y tratada conlleva a generar hiperglucemia que puede producir daños en vasos sanguíneos e hipoglucemia que puede llevar a la muerte. En este trabajo sólo se abordará el problema de pacientes con DMT1.

La adecuada implementación tecnológica de modelos con buena capacidad predictiva de la evolución de la glucosa en sangre, frente a estímulos externos, es una alternativa de bajo costo. Dichos modelos resultan de gran utilidad para la prevención de episodios de

hiper e hipo glucemia y brindan un soporte importante en la toma de decisiones para corregir tratamientos farmacológicos y dietas como las alternativas más importantes.

Existen numerosas publicaciones referidas a la obtención de modelos matemáticos a partir de datos históricos de pacientes con DMT1, tanto empleando datos de pacientes virtuales como recolectados en clínicas con pacientes reales. Entre los últimos se citan [1], [2], [3] donde se proponen diversas técnicas de identificación (lineales y no lineales) para evaluar la capacidad de predicción. En [1] se propone predecir 2hs a partir de datos reales con ingestas y dosis de insulina como entradas (luego de filtradas) de un único paciente utilizando modelos ARMAX, N4SID y Orientado a Bloques de Tipo Wiener. Se obtuvieron diferentes resultados según la técnica aplicada correspondiendo los más eficaces a las dos últimas técnicas de modelado. En [2] se utilizan diferentes técnicas de modelado en subespacios (PO-MOESP, SMI y N4SID) y sus capacidades predictivas a 30 min. mostrándose el desempeño también en horizontes mayores. La principal motivación en tales publicaciones es la posibilidad de incorporar los modelos en un controlador que determine las dosis de insulina implementable en una tecnología de páncreas artificial (PA). En [3] se propone un modelo de tipo Wiener testeado con datos de pacientes con DMT2 con varios tipos de variables de entrada medibles a partir de diversos sensores implantados en el ser humano. Entre las entradas se incluye la hora del día para considerar el efecto del ritmo circadiano en los niveles de glucosa en sangre. Disponiendo de la evolución temporal de todas las entradas en un día, el modelo es capaz de predecir el nivel de glucemia en esas 24 hs.. En [3] la función no lineal característica del bloque de salida de un modelo Wiener se toma como un polinomio de orden 2 con términos de interacción en función de las variables de salida de los bloques lineales (cuyos órdenes se estiman en 2). En [1] la función no-lineal aplicada a dicha salida era un polinomio de Tehebyshev de orden 1-25. En [4] se utiliza un filtro de Kalman para la estimación de parámetros a partir de modelar al paciente de acuerdo al modelo fisiológico mínimo de Bergman (Bergman y col. ver en [5]). En [6] se propone una técnica de ensamblado Bayesiano de diferentes predictores basados en modelos de subespacios obtenidos mediante el método N4SID para distintas consideraciones del conjunto de datos. En ese contexto se evalúa la capacidad predictiva a 45 min. comparándola con la de un único modelo en subespacios considerado como el de mejor predicción. En [7] se formulan predictores basados en la construcción del espacio de estados en métodos de identificación de subespacios para sistemas lineales teniéndose en cuenta predicciones a 30 min., 60 min., 90 min. y 120 min.. En [8] se identifican modelos no-lineales mediante técnicas de *Support Vector Regression* para horizontes de predicción de 15, 30, 60, 90 y 120 min.. Además se contemplan cuatro diferentes formas de considerar el conjunto de entradas y se modelan los efectos del ritmo circadiano en la generación de ritmos diarios en la concentración de la glucosa en plasma, de forma semejante a la realizada en [3]. Se utilizaron datos de 27 pacientes con DMT1 tomados en condiciones de vida libre.

Una descripción más detallada del estado del arte en identificación de modelos del sistema endocrino y predicción para plazos cortos de tiempo se pueden consultar en [6] y [7].

Desde hace varios años se dispone también de modelos fisiológicos del sistema endocrino con mayor dificultad de ser personalizados para cada paciente a partir de parámetros estimados en ensayos clínicos. Ingresando datos de dieta, dosis de insulina y niveles de ejercicio se puede obtener la respuesta glucémica del paciente. Son frecuentemente

utilizados para probar el desempeño de algoritmos de control que luego se implementará en PA. Una descripción detallada puede verse en [5].

Este trabajo es continuación del estudio presentado en Griva y Basualdo [9] donde se demuestra que el modelo Wiener presenta las mejores predicciones empleando datos reales de pacientes. En particular aquí se evalúa la inclusión de una cuarta entrada con período de 24 hs. (al igual que las consideradas en [3] y [8]). Esta contempla el efecto del ritmo circadiano, representado a través de la variación diaria del factor de multiplicación de la sensibilidad a la insulina. Para ello se parte del valor considerado estándar que es el que se presenta en la franja horaria de 15-22 hs. con el objeto de mejorar la precisión de la predicción de glucosa en plasma. Por tanto, se prueba esta cuarta entrada en un modelo de tipo Wiener y sus predicciones son evaluadas utilizando diferentes métricas cuyos resultados muestran la significancia clínica de los valores predichos.

2 Desarrollo del Estudio

2.1 Recopilación de los datos experimentales para generar los modelos

Los datos utilizados para la identificación de modelos fueron cedidos por el Centro de Tecnologías para Diabetes de la Universidad de Virginia de Estados Unidos. Estos corresponden a un trabajo experimental con pacientes que participan como voluntarios para el proyecto internacional de páncreas artificial (los datos corresponden a la Fase 1 del Proyecto NIH/NIDDK RO1 DK 085623). Se dispone de datos históricos correspondientes a 30 días de dos pacientes con DMT1 donde cada uno utiliza un sensor continuo de glucemia (marca Dexcom) que graba los valores medidos en el intersticio celular cada 5 minutos. En la Tabla 1 pueden observarse algunos datos característicos de los dos pacientes estudiados para este trabajo. Además, se dispone de los datos cada 5 min. de las dosis de insulina inyectadas a través de una bomba en la cual también se registran los valores basales de dicha hormona. Por otra parte, los pacientes deben registrar el horario y las cantidades de carbohidratos que ingieren en cada comida y realizar mediciones de control con el sensor por dígito punción del nivel de glucosa en sangre. Este último procedimiento es necesario para la calibración del sensor continuo ya que presenta diferentes grados de inexactitudes. Las mediciones mediante dígito punción se realizaron en promedio 8 veces diarias, en especial antes y después de cada comida. Para un mejor tratamiento de la información los datos medidos por el sensor continuo, con el correspondiente ruido que la medición agrega, son filtrados e interpolados con los valores obtenidos mediante el sensor discreto (retroajuste). De esta forma se obtiene una curva que se aproxima a la de glucosa en plasma del paciente en lugar de la proporcionada por el sensor discreto que muestra la glucosa en el intersticio celular. El objetivo es que los datos con los que se cuenta sean de utilidad para generar modelos robustos a partir de las excitaciones en perturbaciones que no presentan un formato de variación temporal conocido. De este modo se espera que las predicciones sean eficaces a partir de las entradas que se corresponden con los hábitos cotidianos de los pacientes. Por lo tanto, los datos fueron recolectados en condiciones de vida libre sin restricciones en las cantidades de

carbohidratos a ingerir así como tampoco en la cantidad diaria de ingestas ni en el instante en que se ingieren.

Tabla 1: Datos característicos de los pacientes estudiados.

ID Paciente	Días Estudiados	Género	HbA1c (%)	Diabético desde	CH ingeridos ^a	Glucosa [mg/dl] ^b
5017	27	M	7.2	2000	15 – 160	39 – 401
5044	26	F	9.5	1983	7 – 78	39 – 401

^a: variación de los carbohidratos ingeridos; ^b: variación observada en glucosa en sangre por sensor.

2.2 Generación de los conjuntos de datos para estimación y validación

En la bibliografía consultada (ver [10] y [11]) se señala que la alta correlación existente entre el valor actual de glucosa y sus valores anteriores conllevan a la obtención de modelos no debidamente relacionados con las variables de entrada y fuertemente dependientes de los valores históricos de la variable de salida. Los escenarios reales de recopilación de datos de pacientes no presentan el grado de excitación de las entradas que sugieren los métodos teóricos de identificación. La hipótesis fundamental para la unicidad de solución en muchos de estos métodos requiere que las variaciones producidas en cada una de las entradas se adviertan en la salida de forma inequívoca. En los ensayos clínicos con pacientes con DMT1 las principales variables de entrada que se analizan son las dosis de insulina y las ingestas de carbohidratos. Estas suelen modelarse en forma de pulsos cuadrados con valores que guardan cierta proporcionalidad entre si y se realizan de modo simultáneo. Este hecho produce una dificultad adicional para la aplicación de los métodos de identificación dada la necesidad de separar los efectos de cada una de estas variables. Otra dificultad frecuente a la hora de obtener modelos de buena calidad predictiva es que los pacientes están expuestos a varios factores perturbantes. Entre las más frecuentes pueden mencionarse las enfermedades, el estrés, la realización de ejercicio físico o cuando el organismo asimila cantidades iguales de carbohidratos pero contenidos en diferentes combinaciones de alimentos ingeridos y por tanto muestran diferentes respuestas dinámicas de glucemia. Este hecho trae como consecuencia que los pacientes puedan estar ante un escenario idéntico en términos de las variables de entrada pero que no presenten una evolución de la glucemia (salida) semejante a la predicha por el modelo. En [12] y [13] se propuso estimar los parámetros de funciones de transferencia para la representación del efecto separado de la insulina y de la ingesta de carbohidratos en la glucosa en sangre. Para los ensayos clínicos propuestos en dichas publicaciones la recopilación de los datos se realizó programando ingestas con cantidades adecuadas y dosis de insulina (entradas) con una separación horaria que no indujera a hipoglucemia o hiperglucemia en el paciente pero que permita diferenciar los efectos de ambas en la glucemia. Otra técnica que se aplica con el objetivo de darle mayor suavidad y persistencia temporal a los pulsos originales y paliar así la simultaneidad y la excitación frecuencial de la entrada original consiste en procesarla con filtros. Así, para la obtención de la tasa de aparición de glucosa e insulina en plasma, puede consultarse en [5] y [6]. Debido a la imposibilidad de obtener parámetros para el ajuste de estos filtros en forma personalizada para los pacientes, en [6] se propuso utilizar parámetros estimados teniendo en cuenta valores obtenidos para una población media. Las dosis basales de

insulina, no filtradas, fueron sumadas a la curva obtenida del nivel de insulina en plasma constituyendo junto a la tasa de aparición de glucosa en plasma las dos primeras entradas del sistema consideradas para el proceso de identificación. Se destaca además que estas entradas corresponden a los valores registrados 60 ó 120 min. previos, dependiendo de si el horizonte de predicción (HP) era planteado a 60 min. o 120 min., respectivamente, para obtener el correspondiente valor de la glucemia (variable de salida). La tercera entrada quedó constituida por los valores históricos de glucosa en sangre justamente anteriores a los valores a predecir. Dichos valores históricos eran acordes al criterio utilizado con las dos entradas mencionadas. La cuarta entrada, que es la que se evalúa en este trabajo, se conformó con la proyección a lo largo de la cantidad de días disponibles por paciente, de la evolución del factor de multiplicación de la sensibilidad a la insulina durante las 24 horas del día. Se tuvieron en cuenta los datos adquiridos de Toffanin y col. [14] del valor de la variable en cuestión en las horas límites consideradas (0, 2, 3, 8, 11.5, 15, 22 y 24 hs.). Utilizando la función *Curve Fitting Toolbox* de *MatLab*, que interpola entre los puntos con el método Shape-Preserving (PCCHIP), se obtiene una curva que une los valores determinados para cada hora. Esta última entrada se utiliza para modelar el impacto del ritmo circadiano en la sensibilidad a la insulina de un paciente con DMT1 promedio y para predecir en t el valor de la glucosa en $t+h$, se toma su valor en $t+h$ (que resulta conocido al ser una señal con período de 24 hs.). Aunque la curva se obtuvo de manera diferente a la presentada en [14] sigue una evolución cualitativamente similar (ver Figura 1 de la publicación mencionada). En esta misma publicación se hace referencia a la relativa consistencia de los valores de la curva día a día y para todos los individuos. Visentin y col. [15] proponen una entrada basada en la relación entre los niveles de sensibilidad a la insulina en el desayuno, almuerzo y cena, la cual toma los valores de alto o bajo, y validan la inclusión de la misma en el Simulador Uva/Padova.

Se realizó además una interpolación lineal para reemplazar los datos que por falta de medición (falla en el sensor) no se encontraban en la curva resultante del retroajuste. La cantidad de días disponibles para los pacientes 5017 y 5044 resultó ser 27 y 26, respectivamente. Cabe mencionar que se obviaron los primeros y últimos días del estudio ya que se testeaba el funcionamiento del sensor y podían no ser totalmente confiables. De los días confirmados para el estudio, dos tercios fueron tomados para la conformación de los datos de estimación y el tercio restante para validación.

2.3 Breve descripción sobre modelos tipo Wiener

Este modelo orientado a bloques considera un sistema como la conexión en cascada de uno lineal invariante en el tiempo ($G(q, \theta)$ en la Figura 1) aplicado a las variables de entrada y una no-linealidad estática cuya función $f(\cdot)$ aplicada a la variable intermedia $x(t)$. La dimensión de $x(t)$ se corresponde con la cantidad de entradas y cada elemento representa la respuesta dinámica independiente de la entrada correspondiente, tal como se observa en la Figura 1. En este trabajo el bloque lineal genérico representado consta de tantos bloques lineales como entradas no invasivas se consideraron. En la Figura 1 se muestran también los filtros utilizados y como entradas $u(t)$ se consideran aquellas que resultan como salida de cada filtro y aquellas que no poseen filtrado al comienzo.

Las ecuaciones que rigen tal modelo son

$$x(t) = G(q^{-1})u(t), \quad (1)$$

$$y(t) = f(x(t)), \quad (2)$$

donde, $G(q^{-1})$ es una función transferencia en el operador retardo unitario.

$$x(t) + F_1x(t-1) + \dots + F_{na}x(t-na) = B_1u(t-nk-1) + \dots + B_{nb}u(t-nk-nb) \quad (3)$$

$$y(t) = c_2(x(t))^2 + c_1x(t) + d \quad (4)$$

cuyos órdenes na y nb fueron variados entre 1 y 5 procurando obtener siempre sistemas estables, y $f(\cdot)$ es una función no lineal considerada en este trabajo polinómica en $x(t)$, donde fueron testeados órdenes entre 1-2 (Ec. 4, con $c_2 = 0$ en caso de tratarse de polinomios de grado 1).

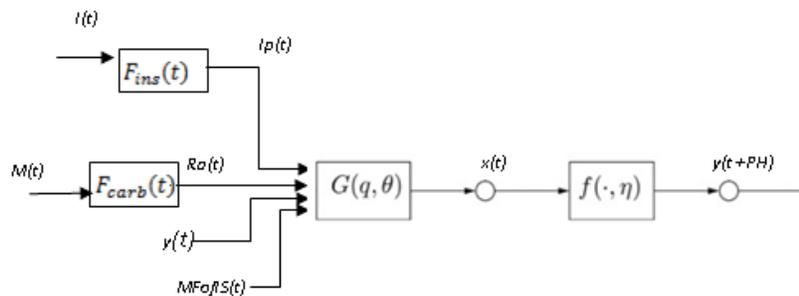


Figura 1: Representación en bloques de un modelo de tipo Wiener con las entradas consideradas para este trabajo.

La identificación de los parámetros que conforman el modelo fue realizada en el entorno de MatLab utilizando la función *nlhw()*. El algoritmo para estimación utiliza el método de Gauss-Newton para la búsqueda iterativa con el objetivo de minimizar el error de simulación entre la salida del modelo y la salida medida a través de la minimización del $\det(E^*E)$, donde E representa el error de predicción (la diferencia entre la salida predicha y la salida real). Desde el punto de vista estadístico tal minimización del error resulta un criterio óptimo y lleva a una estima de probabilidad máxima, en caso de no tener conocimiento acerca de las características del ruido como es el caso de la varianza del mismo.

3 Resultados

Las métricas utilizadas para evaluar la calidad de las predicciones fueron el valor RMSE (*root mean square error*, raíz cuadrada del error medio cuadrático) Ec. 5; el valor de Diferencia Absoluta (AD, por sus siglas en inglés), ver Ec. 6; todas estas referidas a un día donde n es la cantidad total de mediciones de Glucosa realizadas, es decir 276 o 264 (para horizontes de predicción de 60 min. y 120 ,min. respectivamente), $Y_r(t)$ es el nivel de glucosa real en t e $Y_s(t)$ el estimado.

También se utilizó el Análisis de la Grilla de Error de Clarke (p-CGA; el objeto de esta métrica es clasificar en 5 zonas los puntos ($Y_{predicha}, Y_{medida}$). La zona A corresponde a puntos con errores entre predicción y medición de pequeña significancia clínica,

la zona B corresponde a puntos con desviación de hasta 20% entre predicción y medición que puede llevar a decisiones de tratamiento que no implican riesgos para el paciente, la zona C corresponde a predicciones que podrían resultar en tratamientos de sobre corrección, la zona D representa fallas al detectar valores bajos y altos peligrosos y la zona E corresponde a predicciones que podrían llevar a decisiones erróneas y peligrosas de tratamiento del paciente.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n (Y_r(t) - Y_s(t))^2}{n}} \quad (5)$$

$$AD = \frac{\sum_{t=1}^n |Y_r(t) - Y_s(t)|}{n} \quad (6)$$

A los fines del trabajo realizado, se identificó un modelo para cada horizonte de predicción y para cada paciente. En la Fig. 2 se compara la evolución real de la glucosa en sangre para el día 24 del paciente 5017 y en la Fig. 3 el día 25 del paciente 5044 con las predicciones a 60 min. y a 120 min.

Con el objeto de analizar cómo se comporta la predicción de acuerdo a la disposición de las entradas mencionadas se estimaron modelos Wiener con diferentes alternativas. Estas son: i) considerando un filtro lineal para el cálculo de la velocidad de aparición de glucosa en plasma (Ra), ii) no incluyendo el filtro inicial lineal para el cálculo de la insulina en plasma, iii) se utiliza un modelo generalizado (no personalizado) con valores promedio de los 10 pacientes disponibles y iv) sin tener en cuenta el factor de multiplicación de la sensibilidad a la insulina como entrada (4º entrada).

En la Tabla 2 se observan los valores de RMSE promediado en la cantidad total de días disponibles para cada paciente y para cada uno de los horizontes de predicción propuestos (60 min. y 120 min.). En la Tabla 3 se observan los porcentajes en las diferentes zonas de la Grilla de Error de Clarke promediados en la cantidad total de días disponibles, para cada paciente y cada disposición de las entradas.

4 Discusiones

Haciendo referencia a los resultados publicados en trabajos similares [6], [7], los valores aquí obtenidos son cualitativamente semejantes en cuanto a los porcentajes de la Grilla de error de Clarke e incluso mejores con respecto a [7]. En [6] se observa 93.5%, 4.5% y 2% para las zonas A, B y CDE para 60 min. y 91.9%, 6.5% y 1.6% para las zonas A, B y CDE respectivamente para 120 min., tomando el promedio entre pacientes que presentó mejores resultados entre los expuestos (se destaca que los resultados mencionados para los distintos horizontes no se corresponden con los mismo pacientes). Mientras que en [7] el promedio entre los sujetos estudiados resulta 45.03%, 45.33% y 9.64% para A, B y CDE para 60 min. y para 120 min., 33.07%, 50.82% y 16.11% para A, B y CDE respectivamente.

Por otra parte, los valores de RMSE y AD revelan un mejor ajuste entre las curvas reales y predichas. En [6] observamos para RMSE 21 mg/dl y 35 mg/dl para 60 min. y 120 min. respectivamente (promedio entre pacientes). En [7] en tanto con métrica AD

los valores resultaron 48.91 mg/dl y 67.45 mg/dl para 60 min. y 120 min. respectivamente (ver valores comparativos en párrafo siguiente).

Los resultados expuestos por Rollins y col. a partir de la metodología descrita en [3], para un único paciente con DMT1, utilizando como métrica AD, reportan un valor de 19.9 mg/dl mientras que los pacientes estudiados en este trabajo reportaron AD de 10.02 mg/dl y 13.03 mg/dl para los pacientes 5017 y 5044 respectivamente para HP de 60 min. y 11.9 mg/dl y 19.8 mg/dl para HP de 120 min. con los modelos estimados para la **condición 1** de Tablas 2 y 3.

En principio estas diferencias pueden atribuirse a que se trabajó con diferentes pacientes y a la naturaleza de los ensayos que proporcionaron los diversos conjuntos de datos, siendo en este caso cerca de 30 días contra menos de 10 días en los mencionados en [6] y [7] y teniendo en cuenta que no se realizó ningún tipo de restricción sobre la cantidad de ingestas, cantidad de carbohidratos y horarios de las mismas. El orden de los modelos obtenidos resulta ser mayor en el presente trabajo que los modelos lineales allí publicados. Además el efecto del ritmo circadiano se contempla aquí de modo diferente que en la literatura consultada donde consideran la hora del día como entrada (ver [3], [8]) estas cuestiones serían las que contribuyen a lograr la mayor precisión de los modelos obtenidos en este trabajo.

Tabla 2: Valores RMSE (mg/dl) para cada paciente.

Paciente ID	Condiciones en la estimación del modelo	HP	
		60 min.	120 min.
5017	1. Ingestas filtradas con modelo no lineal; modelo particular; insulina con filtrado lineal; c/rc ^c ; p ord ^d 1.	13.620	13.558
	2. Modelo único; Ingestas filtradas con modelo no lineal; insulina con filtrado lineal; c/rc.	13.449	18.034
	3. Ingestas filtradas con modelo no lineal; modelo particular; insulina no filtrada (pulsos entrantes a bloque $G(q,\theta)$); c/rc.	15.509	15.138
	4. Ingestas filtradas con modelo lineal; modelo particular; insulina con filtrada lineal; c/rc.	13.774	15.852
	5. Condiciones de 1. s/rc ^e .	16.140	29.540
	6. Condiciones de 1. con polinomio de orden 2 en función $f(\cdot)$ de modelo Wiener.	14.416	19.111
5044	1. Ingestas filtradas con modelo no lineal; modelo particular; insulina con filtrado lineal; c/rc ^c ; p ord ^d 1.	18.023	27.765
	2. Modelo único; Ingestas filtradas con modelo no lineal; insulina con filtrado lineal; c/rc.	17.118	27.215
	3. Ingestas filtradas con modelo no lineal; modelo particular; insulina no filtrada (pulsos entrantes a bloque $G(q,\theta)$); c/rc.	16.900	38.274
	4. Ingestas filtradas con modelo lineal; modelo particular; insulina con filtrada lineal; c/rc.	18.577	38.751
	5. Condiciones de 1. s/rc ^e .	19.483	43.903
	6. Condiciones de 1. con polinomio de orden 2 en función $f(\cdot)$ de modelo Wiener.	20.057	33.696

^cc/rc: considerando entrada referida al efecto del ritmo circadiano; ^dp ord: polinomio de salida de orden; ^es/rc: sin considerar entrada referida al efecto del ritmo circadiano.

Tomando en cuenta la información que brinda el Análisis de la Grilla de Error de Clarke, los resultados obtenidos se encuentran dentro de los rangos aceptables para la corrección de los valores o para la toma de decisiones, rangos mencionados en la descripción de la p-CGA.

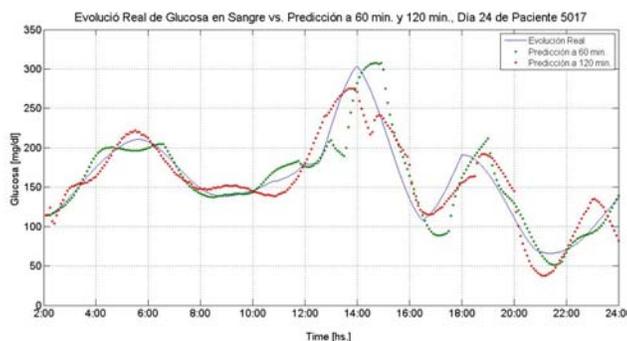


Figura 2: Evolución real de glucosa en plasma vs. predicciones a 60 min y 120 min.

De lo observado en Tablas 2 y 3 se aprecian las mejoras obtenidas en términos de reducción de RMSE y aumento del porcentaje de puntos en la zona A de p-CGA al incluir la cuarta entrada. Aunque poco significativa para la predicción a 60 min., resulta concluyente la inclusión de la misma para obtener mejores predicciones a 120 min. Cabe destacar que se ha demostrado empíricamente ([8]) que se pueden realizar predicciones con suficiente precisión a 30 min. utilizando sólo información presente en las curvas de glucosa en sangre; de allí el interés principal de este trabajo de encontrar una combinación de entradas y un modelo que mejore o se equipare con las predicciones a 60 min. y 120 min. encontradas en la literatura.

Se menciona además que el aumento del orden del polinomio de salida para este tipo de modelos no reporta mejoras significativas en todos los casos vistos con respecto a polinomio de orden 1 en la salida. El mejor modelo Wiener estimado resulta ser lineal en las entradas, no así el modelo general que presenta una no-linealidad en el modelo utilizado como filtro para la obtención de $Ra(t)$ a partir de los pulsos de Carbohidratos (ver Fig. 1).

De lo detallado en las Tablas 2 y 3 se concluye que el paciente más predecible resulta ser el 5017. De los datos que se tienen de tal paciente se consideran algunas causas justificadoras de que las diferencias en los resultados podría deberse a los diferentes niveles de Hb1Ac (hemoglobina glicosilada). Los valores recomendados de Hb1Ac están entre 5% y 6% indicando que las medidas de glucemia del paciente estuvieron dentro de los rangos saludables en los últimos 3 ó 4 meses. Los pacientes estudiados aquí presentan valores de 7.2 % y 9.5 % (ver Tabla 1). Por otra parte, el paciente 5044 lleva 17 años más de enfermedad que el 5017. Aquí surgen algunas cuestiones a tener en cuenta como que aunque un paciente que lleva más años con la enfermedad puede esperarse que se conozca mejor y sea capaz de alcanzar un comportamiento más regulatorio, también resulta evidente que al ser una enfermedad que produce un deterioro continuo del orga-

nismo aquellos que lleven menos tiempo con ella tendrán una mejor respuesta de su organismo a los diferentes estímulos. Este análisis podría explicar en parte que el paciente 5044 sea menos predecible que el 5017.

Tabla 3: Porcentajes de puntos en zonas de p-CGA para cada paciente.

PACIENTES/CONDICIONES		Porcentaje por Zonas (%)		
		Zonas	HP = 60 min.	HP = 120 min.
5017	1. Ingestas filtradas con modelo no lineal; modelo particular; insulina con filtrado lineal; c/rc ^c ; p ord ^d 1.	A	93.588	90.965
		B	5.339	7.492
		C-D-E	1.073	1.543
	2. Modelo único; Ingestas filtradas con modelo no lineal; insulina con filtrado lineal; c/rc.	A	91.002	85.239
		B	4.449	12.878
		C-D-E	4.549	1.883
	3. Ingestas filtradas con modelo no lineal; modelo particular; insulina no filtrada (pulsos entrantes a bloque $G(q,\theta)$); c/rc.	A	88.532	90.825
		B	6.544	8.151
		C-D-E	4.924	1.024
	4. Ingestas filtradas con modelo lineal; modelo particular; insulina con filtrada lineal; c/rc.	A	90.870	88.424
		B	4.151	8.849
		C-D-E	4.979	2.727
	5. Condiciones de 1. s/rc ^e .	A	91.526	68.677
		B	7.343	25.521
		C-D-E	1.131	6.801
	6. Condiciones de 1. con polinomio de orden 2 en función $f(\cdot)$ de modelo Wiener.	A	85.423	84.927
		B	10.825	12.698
		C-D-E	3.752	2.375
5044	1. Ingestas filtradas con modelo no lineal; modelo particular; insulina con filtrado lineal; c/rc ^c ; p ord ^d 1.	A	92.046	80.486
		B	7.104	16.395
		C-D-E	0.850	3.119
	2. Modelo único; Ingestas filtradas con modelo no lineal; insulina con filtrado lineal; c/rc.	A	92.157	80.069
		B	6.539	16.720
		C-D-E	1.304	3.210
	3. Ingestas filtradas con modelo no lineal; modelo particular; insulina no filtrada (pulsos entrantes a bloque $G(q,\theta)$); c/rc.	A	93.694	70.311
		B	5.764	24.001
		C-D-E	0.542	5.688
	4. Ingestas filtradas con modelo lineal; modelo particular; insulina con filtrada lineal; c/rc.	A	92.272	21.077
		B	7.101	30.045
		C-D-E	0.627	48.878
	5. Condiciones de 1. s/rc ^e .	A	91.491	67.440
		B	7.383	25.388
		C-D-E	1.126	7.172
	6. Condiciones de 1. con polinomio de orden 2 en función $f(\cdot)$ de modelo Wiener.	A	81.365	77.761
		B	17.482	18.800
		C-D-E	1.153	3.439

^cc/rc: considerando entrada referida al efecto del ritmo circadiano; ^dp ord: polinomio de salida de orden; ^es/rc: sin considerar entrada referida al efecto del ritmo circadiano.

5 Conclusiones y Trabajos Futuros

Se estimaron modelos orientados a bloques de tipo Wiener con el objetivo de cuantificar la significancia clínica de la predicción de la glucosa en sangre. Esto permite evaluar la posibilidad de utilización en plataformas que permitan, en conjunto con un sensado continuo de glucosa, asistir a cada paciente en la toma de decisiones para suministrarse las dosis de insulina o modificar su dieta. El objetivo es atenuar valores altos de glucemia predichos a corto plazo o incrementarlos en caso de que la tendencia de dichas predicciones indique la posibilidad de hipoglucemia. Los resultados aquí expuestos muestran la buena competitividad del modelado propuesto.

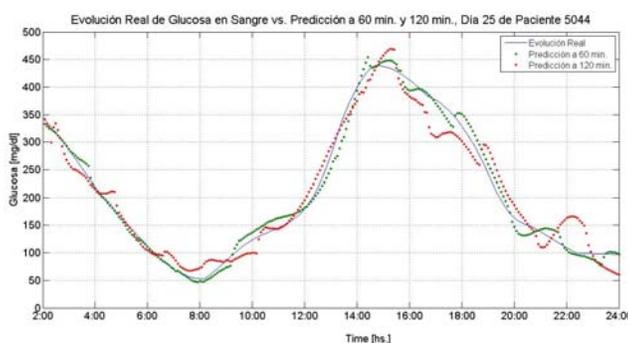


Figura 3: Evolución real de glucosa en plasma vs. predicciones a 60 min. y 120 min.

Como trabajos futuros se espera encontrar alternativas sobre las variables de entrada y filtrado de señales de los modelos obtenidos a fin de mejorar la capacidad de predicción. Se intenta poner mayor énfasis en la capacidad de predecir hipoglucemia por el riesgo de muerte que conlleva. Las predicciones en tiempo y forma de hiperglucemias también son de interés para preservar la calidad de vida del paciente a lo largo del tiempo. Además, consideramos estudiar si la capacidad predictiva puede mejorar mediante la conexión de una familia de modelos que contemple diferentes tipos de ingestas y/o combinaciones de alimentos. También se pretende analizar el ajuste de factores personalizados para determinar la incidencia del ritmo circadiano ([16]). Se trabajará además en la unión de estos modelos con programas que asistan al paciente frente a una predicción que indique tendencia de hiperglucemia o hipoglucemia. La metodología de modelado se puede extender a pacientes con DMT2. Por último se pretende contar con un criterio de clasificación de los pacientes que permita aglutinarlos por presentar dinámicas glucémicas semejantes a fin de facilitar la obtención de modelos que mejor predicen su comportamiento.

6 Agradecimientos

Los autores agradecen el financiamiento de CONICET, UTN y UNR para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Stahl F. y Johansson R.: Diabetes mellitus modeling and short-term prediction based on blood glucose measurements. *Mathematical Biosciences*, vol. 217, pp. 101-117, 2009.
2. Cescon M., Stahl F., Landin-Olsson M. y R. Johansson: Subspace-based Model Identification of Diabetic Blood Glucose Dynamics. En Proc. 15th IFAC Symposium on System Identification, Saint Malo, Francia, 2009.
3. Rollins D. K., Bhandari N., Kleindler J., Kotz K., Strohhahn A., Boland L., Murphy M., Andre D., Vyas N., Welk G. y Franke W. E.: Free-living Inferential Modeling of Blood Glucose Level Using Only Noninvasive Inputs. *Journal of Process Control*, vol. 20, nº 1, pp. 95-107, 2010.
4. Patek S. D., Breton M., Vereshchetin P., Jiang B. y Kovatchev B. P.: Model-Based Control of Type 1 Diabetes in 'Risk Space'. En 19º Congreso Mundial de la International Federation of Automatic Control, Ciudad del Cabo, Sudáfrica, 24-29 Agosto 2014.
5. Cobelli C., Dalla Man C., Sparacino G., Magni L., De Nicolao G. y Kovatchev B.: Diabetes: Models, Signals, and Control. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 2, pp 54-96, 2009.
6. Stahl F.: Diabetes Mellitus Glucose Prediction by Linear and Bayesian Ensembled Modeling, Universidad de Lund, Lund, Suecia, 2012.
7. Cescon M.: Modeling and Prediction in Diabetes Physiology. Ph. D. Thesis, Universidad de Lund, Lund, Suecia, 2013.
8. Georga E. I., Protopappas V. C., Ardigó D., Marina M., Zavaroni I., Polyzos D. y Fotiadis D. I.: Multivariate Prediction of Subcutaneous Glucose Concentration in Type I Diabetes Patients Based on Support Vector Regression. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 17, nº 1, pp. 71-81, 2013.
9. Griva L. y Basualdo M.: Análisis del método Wiener para modelado del sistema endocrino de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1. RPIC, Córdoba, Argentina, 2015.
10. Ljung L.: *System Identification: Theory for the User*, 2nd Edition, Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 1999.
11. Finan D. A., Palerm C. C., Doyle III F. J. y Seborg D.: Effect of Input Excitation on the Quality of Empirical Dynamic Models for Type 1 Diabetes. *American Institute of Chemical Engineers Journal*, vol. 55, nº 5, pp. 1135-1146, 2009.
12. Cescon M., Johansson R., Renard E. y Maran A.: Identification of Individualized Empirical Model of Carbohydrates and Insulin Effects on T1DM Blood Glucose Dynamics. *International Journal of Control*, vol. 11, nº 20, pp. 1-22, 2014.
13. Percival M. W., Bevier W. C., Wang Y., Dassau E., Zisser H. C., Jovanovic L. and Doyle III F. J.: Modelling the Effects of Subcutaneous Insulin Administration and Carbohydrate Consumption on Blood Glucose. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 4, nº 5, pp. 1214-1228, 2010.
14. Toffanin C., Zisser H., Doyle III F. J. y Dassau E.: Dynamic Insulin on Board: Incorporation of Circadian Insulin Sensitivity Variation. *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, nº 4, pp. 928-940, 2013.
15. Visentin R., Dalla Man C., Kudva Y. C., Basu A. y Cobelli C.: Circadian Variability of Insulin Sensitivity: Physiological Input for In Silico Artificial Pancreas. *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 17, nº 1, pp. 1-7, 2015.
16. Schiavon M., Dalla Man C., Kudva Y., Basu A. y Cobelli C. Quantitative Estimation of Insulin in Type 1 Diabetic Subjects Wearing a Sensor Augmented Insulin Pump. *Diabetes Care*, vol. 37, pp. 1216-1223, 2014.