

Treball final de grau

Estudi: Grau en Tecnologies Industrials

Títol: Índex de risc d'hipoglucèmia en el tractament de la diabetis tipus 1

Document: Memòria

Alumne: Joan Oliva Gratacós

Tutor: Josep Vehí i Remei Calm

Departament: Enginyeria Electrònica, Elèctrica i Automàtica - Informàtica, Matemàtica Aplicada i Estadística

Àrea: Enginyeria de Sistemes i Automàtica - Matemàtica Aplicada

Convocatòria (mes/any): Juny 2015

Agraïments

En primer lloc, donar les gràcies als meus tutors Remei Calm i Josep Vehí pel seu suport constant, l'orientació i la confiança durant la realització d'aquest projecte. Gràcies a ells he pogut aplicar els coneixements adquirits durant el grau al camp de la recerca biomèdica.

Al metges i pacients de l'Hospital Clínic que m'han subministrat les dades en les que es basa la recerca realitzada en aquest treball, sense ells res d'això seria possible.

Als professors i personal de l'Escola Politècnica Superior per contribuir a la meva formació durant els anys en els que he estudiat el grau.

Als meus pares, Joan i Maria, per educar-me i recolzar-me sempre que els he necessitat.

Finalment, donar les gràcies als meus amics pel seu interès i suport durant tots aquests anys.

RESUM

La diabetis és una malaltia metabòlica caracteritzada per nivells de glucosa en sang elevats, la qual pot derivar en complicacions agudes o cròniques en la salut del pacient. Aquesta malaltia està causada per la manca de secreció o l'acció deficient de la insulina, una hormona encarregada de regular els nivells de glucosa en sang. Quan l'origen de la diabetis és la manca de secreció d'insulina per par del pàncrees parlarem de diabetis tipus 1. En canvi, quan aquesta malaltia sigui deguda a una resistència a l'acció de la insulina s'identificarà com diabetis tipus 2. Segons les dades de la International Diabetes Federation, el nombre de persones afectades per aquesta malaltia l'any 2014 en tot el món era de 387 milions; el que equival a un 8,3% de la població. S'estima que aquesta xifra augmentarà fins als 592 milions d'afectats a l'any 2035. Aquesta elevada prevalença farà que la diabetis i les complicacions que se'n deriven suposin un problema de salut a nivell mundial.

El tractament convencional de la diabetis tipus 1 i d'alguns casos de tipus 2, es basa en injeccions subcutànies d'insulina. L'administració d'insulina externa, substituirà la que hauria de segregar de manera natural el pacient. En el moment de la injecció el pacient, seguint les pautes suggerides pel seu metge, haurà de seleccionar la dosi d'insulina adequada segons la quantitat de carbohidrats ingerida i el nivell de glucosa en aquell instant. La selecció d'una dosi correcta d'insulina és una tasca difícil i, en cas d'error, pot derivar en episodis d'hiper o hipoglucèmia.

Per aquest motiu, els sistemes de suport al pacient són molt útils per millorar la qualitat de vida dels diabètics, ajudant-los a mantenir els nivells de glucosa dins del rang de la normalitat. Amb aquest objectiu, en aquest treball es proposa un mètode per avaluar el risc d'hipoglucèmia associat a un àpat i a una administració d'insulina. L'estimació d'aquest risc requerirà d'una predicció segura de la glucosa postprandial a curt termini. Per realitzar les simulacions de la glucosa, caldrà utilitzar equacions que permetin modelar els diferents processos que intervenen la glucèmia del pacient, com són l'absorció de carbohidrats o de la insulina.

El principal repte a l'hora de realitzar aquesta predicció és la variabilitat d'alguns dels paràmetres dels models. Entre d'altres factors, caldrà tenir en compte la incertesa en la

quantitat de carbohidrats ingerida, ja que és difícil que el pacient pugui mesurar de manera exacta la quantitat de carbohidrats continguts en un àpat variat. Això farà que sigui necessari utilitzar una eina de càlcul que ens permeti tenir en compte aquesta incertesa inherent a l'estimació de la corba de glucosa. La metodologia utilitzada en aquest projecte es basa en l'anàlisi intervalar modal (MIA), que ens permet obtenir una banda en la que es troben totes les possibles sortides del sistema contemplant la variabilitat dels paràmetres. Aquest mètode ens permetrà estudiar el risc d'hipoglucèmia en termes del pitjor cas, és a dir, la solució en la qual el nivell de glucosa és més baix.

Un cop obtinguda la corba de glucosa avaluarem el nivell de risc d'hipoglucèmia d'aquella sortida del model. Per fer-ho, ens fixarem en la superfície de la corba de glucèmia que es troba per sota d'un llindar fixat. Aquesta àrea ens indicarà la magnitud de l'episodi d'hipoglucèmia de manera quantitativa, cosa que ens permetrà predir si a partir d'un àpat conegut i un bolus d'insulina es produirà o no una hipoglucèmia.

Per validar el nostre càlcul de l'índex de risc, utilitzarem les dades de deu pacients diabètics de l'Hospital Clínic de Barcelona dels quals disposem d'informació sobre les ingestes de carbohidrats, l'administració d'insulina i el nivell de glucosa durant períodes de temps d'aproximadament dos mesos. A partir d'aquestes dades, obtindrem els menjars a utilitzar a la validació, cadascun dels quals portarà associat un bolus d'insulina. Amb aquesta informació, farem una predicció del nivell de glucosa del pacient, calcularem el risc associat i comprovarem si la nostra predicció ha estat encertada. Això ens permetrà determinar la fiabilitat de l'estimació del risc i escollir la manera més adequada de mostrar aquesta informació al pacient.

Finalment, es proposa el disseny d'una aplicació per a telèfons mòbils que incorpori la metodologia aplicada al treball. El nostre sistema de suport ha de ser una eina que ajudi al pacient a triar la dosi d'insulina més adequada per cada àpat, contribuint així a un millor seguiment i control de la seva malaltia.

ÍNDEX

1.	Introducció	4
1.1.	Antecedents.....	4
1.2.	Objecte	4
1.3.	Especificacions i abast	4
2.	Estat de l'art	6
2.1.	Sistema regulador de la glucosa.....	6
2.2.	Diabetis Mellitus.....	7
2.1.1.	Tipus de diabetis.....	9
2.1.2.	Complicacions derivades de la diabetis.....	10
2.1.3.	Tractament de la diabetis.....	12
2.1.4.	Afectació a la població i implicacions econòmiques.....	14
2.2.	Control de la glucosa	16
2.3.	Modelatge del sistema regulador de la glucosa	16
2.2.1.	Model d'absorció d'insulina subcutània d'Hovorka	17
2.2.2.	Model de digestió i absorció dels carbohidrats d'Hovorka.....	19
2.2.3.	Model d'acció de la insulina i cinemàtica de la glucosa de Bergman	19
2.4.	Anàlisi de la variabilitat dels models.....	21
2.2.4.	Anàlisi intervalar modal (MIA).....	22
2.5.	Índex de risc d'hipoglucèmia	24
3.	Aplicació pel càlcul de l'índex de risc d'hipoglucèmia	26
3.1.	Entrada de dades	26
3.1.1.	Dades Experiment (àpats).....	26
3.1.2.	Evolució de la glucosa	27
3.1.3.	Paràmetres ajustats de Bergman	27
3.2.	Models	28

3.2.1.	Model d'absorció d'insulina subcutània d'Hovorka	29
3.2.2.	Model de digestió i absorció dels carbohidrats d'Hovorka	30
3.2.3.	Model d'acció de la insulina i cinemàtica de la glucosa de Bergman	31
3.2.4.	Incertesa en les variables intervalars i models intervalars	31
3.3.	Càlcul de l'àrea d'hipoglucèmia	33
3.4.	Seqüència del programa	33
3.4.1.	Optimització	33
3.4.2.	Càlcul de les corbes de glucosa a partir de valors dels paràmetres coneguts	35
4.	Optimització a partir de dades de pacients reals	36
4.1.	Origen i classificació de les dades de pacients reals	36
4.1.1.	Selecció d'àpats adequats per la validació	36
4.2.	Determinació de les àrees d'hipoglucèmia	38
4.3.	Àpats vàlids i classificació	40
4.4.	Corbes de glucosa	41
4.5.	Ajust dels paràmetres dels models	41
4.5.1.	Model d'absorció d'insulina subcutània d'Hovorka	41
4.5.2.	Model de digestió i absorció dels carbohidrats d'Hovorka	42
4.5.3.	Model d'acció de la insulina i cinemàtica de la glucosa de Bergman	42
4.5.4.	Recull dels valors dels paràmetres	46
4.6.	Selecció d'àpats per l'optimització	47
4.7.	Resultats de l'optimització	49
5.	Índex de risc d'hipoglucèmia	51
5.1.	Classificació de resultats	51
5.2.	Sensibilitat i especificitat	52
5.3.	Corbes ROC	55
5.4.	Representació del risc d'hipoglucèmia	58
5.5.	Comprovació de la predicció amb els valors optimitzats	59

6.	Proposta de disseny de l'aplicació de suport al pacient.....	62
6.1.	Recollida de dades i ajust dels paràmetres.....	62
6.2.	Condicions de funcionament	63
6.3.	Estructura de l'aplicació	63
6.3.1.	Afegir un nou àpat i predicció de risc.....	64
6.3.2.	Registre d'àpats.....	66
6.3.3.	Estadístiques	67
6.3.4.	Sincronitzar dades.....	67
6.3.5.	Calibratge	67
6.3.6.	Ajuda	68
6.4.	Possibles millores	68
7.	Anàlisi de costos.....	69
8.	Conclusions, millores i ampliacions.....	70
8.1.	Conclusions.....	70
8.2.	Millores i ampliacions	71
9.	Relació de documents.....	73
10.	Bibliografia.....	74
11.	Glossari.....	76

1. INTRODUCCIÓ

Aquest capítol introductori presenta una visió general de la feina que es durà a terme en aquest projecte a més de presentar la metodologia emprada en el treball.

1.1. Antecedents

La diabetis és una malaltia metabòlica que provoca alts nivells de glucosa en sang. Les complicacions derivades de la diabetis, són un factor important en la mortalitat de la majoria de països. A més, el creixement del nombre de pacients diabètics fa que aquesta malaltia es converteixi en un problema de salut important a nivell mundial. La teràpia convencional es basa en injeccions d'insulina que permeten rebaixar la glucosa, però que també poden provocar hipoglucèmies, és a dir, episodis en els que el nivell de glucosa baixa per sota dels valors considerats normals. Cal un mètode que permeti seleccionar la dosi d'insulina adient i estimar el risc associat a aquesta decisió.

Disposem de models matemàtics que ens permeten avaluar els nivells de glucosa després d'una ingesta de carbohidrats i d'una injecció d'insulina. Donat que alguns dels paràmetres d'aquests models presenten incertesa, s'utilitza l'anàlisi intervalar per obtenir un interval del nivell de glucosa passat un cert temps. Aquesta simulació ens permetrà predir la glucosa del pacient i avaluar el risc de que aquest pateixi una hipoglucèmia.

1.2. Objecte

Els objectius d'aquest projecte són la validació amb dades reals de l'eina d'avaluació del risc d'hipoglucèmia, desenvolupar un indicador d'aquest risc i proposta de disseny del Decision Support System (DSS) que incorpori l'eina validada.

1.3. Especificacions i abast

Disposem d'un programa verificat amb pacients simulats que permet calcular els nivells de glucosa utilitzant els mètodes esmentats. Cal comprovar el seu funcionament amb les dades que tenim de pacients reals i crear un indicador que ens permeti avaluar el nivell de risc d'hipoglucèmia associat a una ingesta de carbohidrats i una dosi d'insulina. Aquest indicador

ha de mostrar de manera clara el risc, tenint en compte la fiabilitat dels resultats obtinguts amb el model utilitzat.

L'estimador del risc s'haurà d'incorporar a un sistema de suport al pacient, que permeti millorar la dosificació de la insulina i el control del nivell de glucosa. Aquest sistema de suport ha de tenir un disseny senzill que faciliti el seu ús per part de qualsevol tipus de pacient.

Tal com hem dit, en el marc d'aquest projecte ens centrarem en el risc d'hipoglucèmia. Tot i això, la metodologia utilitzada es podria modificar de manera senzilla per tenir en compte també el risc d'hiperglucèmia. Un altre element que limitarà l'abast del projecte és no disposar de més dades d'alguns dels pacients, cosa que no ens permetrà dur a terme la validació per tots els pacients.

2. ESTAT DE L'ART

2.1. Sistema regulador de la glucosa

Una persona sana en dejú, té un nivell de glucosa en sang en el rang de 70-100 mg/dL. Després d'un àpat, el sucre en sang augmenta fins a 120-140 mg/dL, retornant a l'estat inicial al cap d'aproximadament dues hores. Si la concentració de glucosa en sang és elevada parlarem d'hipoglucèmia.

El sistema glucosa-insulina és el que permet regular els nivells de glucosa en sang. Després d'un àpat el nivell de glucosa augmenta, el que fa que el pàncrees segregui insulina. La insulina és una hormona produïda per les cèl·lules β dels illots de Langerhans del pàncrees. La principal funció d'aquesta hormona és regular el nivell de glucosa en sang, permetent metabolitzar-la i fer baixar la seva concentració a nivells considerats normals. La Figura 2.1 mostra el procés de producció de la insulina.

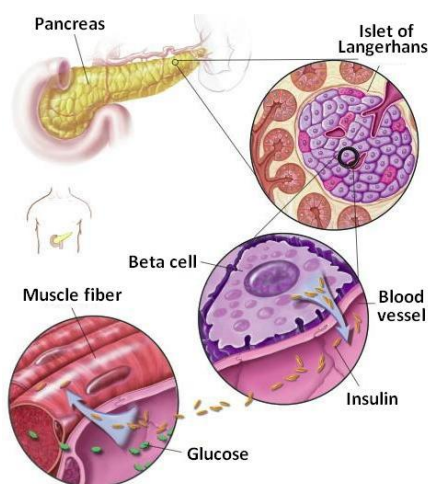


Figura 2.1 Producció d'insulina al pàncrees (International Diabetes Federation, 2013)

Quan la concentració d'insulina en sang és massa elevada i la ingesta de menjar ha estat baixa, el nivell de glucosa baixa. El mateix passa quan es fa exercici físic sense ingerir la quantitat necessària d'aliments. Aquesta situació de nivells baixos de glucosa es coneix amb el nom d'hipoglucèmia. En una situació d'hipoglucèmia les cèl·lules α del pàncrees segreguen glucagó, una hormona que estimula la producció de glucosa al fetge, tornant així la concentració de glucosa al seu nivell normal. En una persona sana, després de la ingesta de

menjar, l'increment de glucosa fa que augmenti el nivell d'insulina i disminueixi el de glucagó.

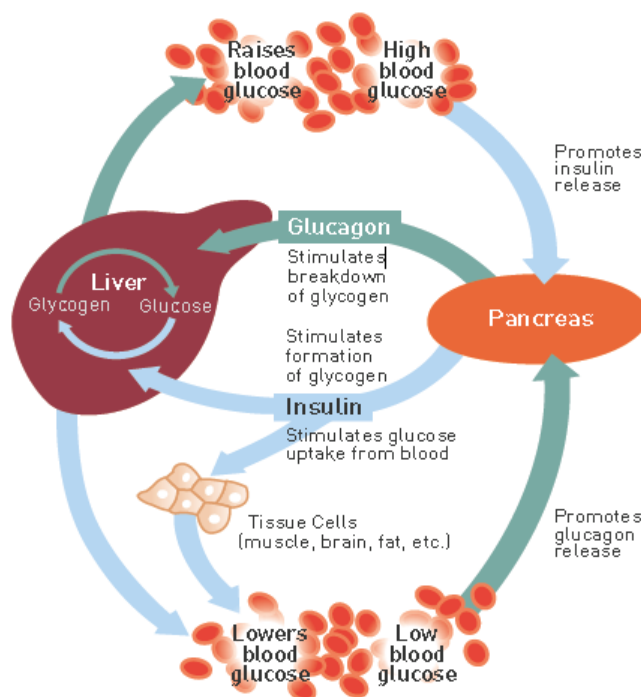


Figura 2.2 Sistema regulador de la glucosa (International Diabetes Federation, 2013)

A la Figura 2.2 podem veure un resum dels diferents elements que intervenen en el sistema regulador de la glucosa. La interacció entre aquestes dues hormones, insulina i glucagó, forma part del sistema regulador que manté la concentració de glucosa als nivells adequats.

2.2.Diabetis Mellitus

La diabetis mellitus és un grup de trastorns metabòlics que es caracteritzen per nivells alts de glucosa en sang associats a alteracions en el metabolisme d'hidrats de carboni, proteïnes i lípids, que es produeixen com a conseqüència de defectes en la secreció d'insulina, en l'acció de la mateixa o en les dues coses a la vegada. Quan un pacient diabètic ingereix una quantitat de 1 g/kg de glucosa, el nivell de glucosa en sang augmenta i només retorna a la normalitat al cap de 4-6 hores o, fins i tot, pot ser que no retorni a nivells de glucèmia normals. A la Figura 2.3 podem veure la corba de glucosa després d'un àpat per una persona sana i per un pacient diabètic.

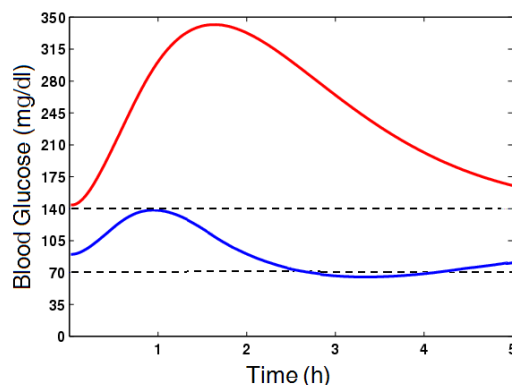


Figura 2.3 Nivell de glucosa després d'un àpat (en blau per una persona sana i en vermell per un pacient diabètic)

La Taula 2.1 recull els nivells de glucosa per a individus sans i per a pacients diabètics. Considerem prediabetis, l'estat en el que els nivells de glucosa són més elevats que els d'una persona normal, però no prou elevats per ser considerats propis d'un diabètic.

Nivell de glucosa	Tolerància normal a la glucosa (persona sana)	Hiperoglucèmia	
		Prediabetis	Diabetis Mellitus
Glucosa preprandial (en dejú)	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	≥126 mg/dL
Glucosa postprandial (2 hores després de l'àpat)	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	≥200 mg/dL

Taula 2.1 Nivells de glucosa en sang (Vidal-Puig, Figuerola, Reynals, Ruiz, & Ruiz, 2012)

La hiperoglucèmia crònica associada amb la diabetis produeix alteracions en molts òrgans i sistemes del cos, com per exemple: ronyons, ulls (retina), sistema cardiovascular, pell, sistema nerviós... Les complicacions associades amb la diabetis fan augmentar molt la seva mortalitat, convertint-la en la primera causa de malalties renals terminals, amputacions no traumàtiques d'extremitats inferiors i problemes oculars.

2.1.1. Tipus de diabetis

Segons el seu origen, podem distingir diferents tipus de diabetis: mellitus tipus 1, mellitus tipus 2 i gestacional.

- Diabetis mellitus tipus 1

La diabetis mellitus tipus 1 (T1DM) correspon a la coneguda antigament com insulíndependent o d'inici juvenil i suposa entre el 5% i el 10% dels casos de diabetis a nivell mundial. Consisteix en la destrucció de les cèl·lules β dels illots pancreàtics, el que causa una deficiència absoluta o quasi absoluta d'insulina. Sense insulina, la glucosa roman a la sang, de manera que la concentració de la mateixa augmenta, sobretot després dels àpats. Aquest tipus de diabetis pot tenir un origen autoimmunitari o, en alguns casos, desconegut.

Alguns dels símptomes de T1DM són cansament, augment de la gana, poliúria (volum d'orina superior al normal), polidípsia (augment anormal de la set) i pèrdua de pes. El tractament necessari per poder controlar els nivells de glucosa inclou injeccions d'insulina, exercici i una dieta saludable.

- Diabetis mellitus tipus 2

La diabetis mellitus tipus 2 (T2DM) correspon a la coneguda antigament com insulíndependent o d'inici adult i suposa entre el 90% i el 95% dels casos de diabetis. El risc de desenvolupar-la augmenta amb l'edat, la obesitat i el sedentarisme. La T2DM es deu a l'aparició d'una resistència a la insulina i a la secreció compensatòria deficient d'insulina. Les causes que la originen són múltiples i té una pronunciada agregació familiar.

És freqüent que els pacients manifestin complicacions cròniques però asimptomàtiques, molt de temps abans del diagnòstic de la malaltia. Inicialment, el tractament amb fàrmacs orals que augmentin la sensibilitat a la insulina o que augmenti la secreció d'insulina al pàncrees són suficients. Amb el temps però, el nombre de cèl·lules β del pàncrees disminueixen i, en molts casos, es fa necessari el tractament amb insulina injectable.

- Diabetis mellitus gestacional

És la malaltia per la qual, el nivell de sucre d'una dona embarassada no diabètica es troba per sobre dels nivells normals. Acostuma a tornar a la normalitat després del part i el seu diagnòstic és important per evitar futures complicacions.

2.1.2. Complicacions derivades de la diabetis

Si la concentració elevada de glucosa en sang causada per la diabetis no és controlada de manera adequada, pot portar complicacions tant agudes com cròniques.

- Complicacions agudes

La hipoglucèmia i la hiperglucèmia són les complicacions més immediates de la diabetis i el seu tractament no adequat. Els primers símptomes de la hipoglucèmia són mareig, sudoració, nerviosisme i confusió. Si no es tracta pot portar pèrdues de consciència, convulsions, coma i, fins i tot, la mort. Per la seva banda, els símptomes de la hiperglucèmia són cansament, augment de la gana, poliúria, polidípsia i pèrdua de pes.

Els nivells molt baixos d'insulina, ja sigui per falta de tractament o per ser la primera manifestació, poden produir el que s'anomena cetoacidosis diabètica (CAD). Aquesta complicació es dona quan la hiperglucèmia derivada d'aquests baixos nivells d'insulina, provoca l'aparició de cossos cetònics al torrent sanguini, els quals provocaran un descens del pH i una acidificació de la sang. Si no es tracta ràpidament, la CAD pot arribar a provocar un coma diabètic.

Una altra complicació que també es presenta en pacients diabètics és la Síndrome Hiperglucèmica Hiperosmolar (SSH), produïda per concentracions de glucosa molt elevades i deshidratació severa. En aquest cas, els nivells d'insulina són prou elevats com per impedir l'aparició de cetones, però no per fer baixar la hiperglucèmia. El pronòstic és encara pitjor que la de la CAD, amb una mortalitat del 5-10%.

La tercera de les complicacions agudes de la diabetis és un nivell alt de concentració d'àcid làctic a la sang, aquesta és la més greu de les descrites amb una mortalitat molt elevada.

- Complicacions cròniques

Els malalts de diabetis corren el risc de desenvolupar una sèrie de malalties cròniques afectant el sistema cardiovascular, els sistema renal, el sistema nerviós i també la retina. A la Figura 2.4 podem veure les principals complicacions derivades de la diabetis. Aquestes complicacions es poden evitar si es manté un bon control dels nivells de glucosa en sang.

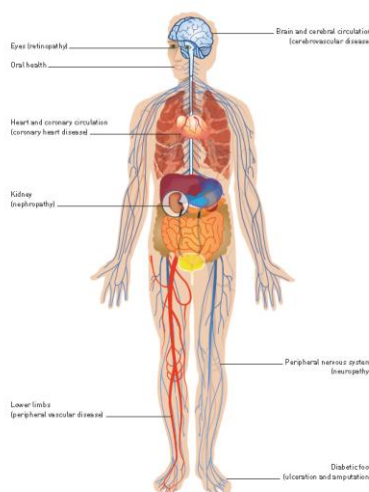


Figura 2.4 Complicacions cròniques de la diabetis (International Diabetes Federation, 2013)

La Taula 2.2 descriu les complicacions cròniques derivades de la diabetis.

	Manifestació	Complicacions
Cardiopatia isquèmica		Angina de pit, mort sobtada, Infart Agut de Miocardi.
Malaltia Cardiovascular	Bufs cardíacs, alteracions als vasos sanguinis (plaques)	Ictus, AIT.
Arteriopatia perifèrica	Bufs arterials perifèrics, absència de puls a les extremitats, pèrdua de flux sanguini, alteracions als vasos.	Claudicació intermitent, isquèmia en repòs, Gangrena, Amputacions.
Retinopatia	Lesions a la retina	Glaucoma, pèrdua de visió, desprendiment de retina.
Nefropatia	Pèrdua de capacitat de filtració als ronyons.	Fallada renal, necessitat de diàlisi o transplantament.
Neuropatia	Pèrdua de sensibilitat superficial i profunda.	Úlceres, amputacions.

Taula 2.2 Complicacions cròniques de la diabetis (Powers, 2009)

2.1.3. Tractament de la diabetis

El tractament de la diabetis té com a objectiu controlar els nivells de glucosa a la sang i millorar la qualitat de vida del pacient, prevenint i tractant les complicacions associades a la malaltia que puguin sorgir. L'administració d'insulina subcutània és el tractament més utilitzat en pacients de T1DM, i la presa d'antidiabètics orals està indicada pel control de la glucèmia en la majoria de pacients de T2DM.

Per tal de controlar la concentració de glucosa s'ha de dur una dieta adequada, realitzar exercici físic i seguir un tractament farmacològic si és necessari. És convenient que els pacients de diabetis sàpiguin controlar l'alimentació, estimant les quantitats de carbohidrats ingerits durant un àpat per així poder administrar-se la dosi d'insulina correcta. L'exercici físic fa que el cos consumeixi part de la glucosa i d'aquesta manera es redueix la necessitat d'insulina, a part d'això l'activitat física també permet mantenir un pes saludable. Tenint en compte això, és molt important educar el pacient en tots aquests hàbits que permeten controlar la malaltia.

La cura real de la diabetis seria un transplantament de pàncrees, però aquest mètode pot portar riscos i no sempre és efectiu. També existeix la possibilitat d'un transplantament dels illots pancreàtics (encarregats de generar les cèl·lules β) fent que el pacient deixi de necessitar insulina externa, però el més probable és que el cos destrueixi les cèl·lules trasplantades (igual que va fer amb les que tenia naturalment). A causa de la destrucció d'aquestes cèl·lules trasplantades, el pacient deixarà de segregar insulina pel seu compte fent que torni a ser necessària el tractament amb insulina injectable. Amb aquest procediment, el període durant el qual el pacient no requerirà insulina injectable és normalment d'un any. Actualment, s'està investigant en l'ús de cèl·lules mare per generar cèl·lules β que permetin al pacient segregar insulina.

- Tractament amb insulina

El tractament amb insulina és l'indicat en els pacients de T1DM des de l'inici i en els pacients de T2DM quan no s'assoleix un bon control glucèmic amb dieta, exercici i antidiabètics orals. La teràpia amb insulina ha de substituir la secreció biològica d'insulina que tindria una persona sana després dels àpats i durant la resta del dia. Per aconseguir això, cal regular la

insulina basal que és la que s'allibera entre els àpats i durant la nit; i la insulina bolus que és la es segrega després d'un àpat. A la Figura 2.5 podem veure la secreció d'insulina d'una persona sana, la qual s'intentarà imitar amb el tractament del pacient.

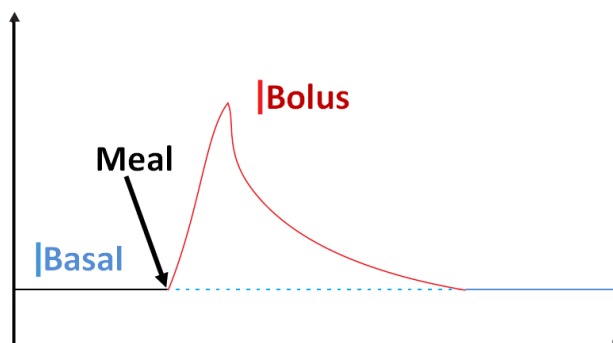


Figura 2.5 Secreció d'insulina d'una persona sana (García-Jaramillo, 2011)

Abans dels anys 80, la insulina utilitzada en el tractament de la diabetis era d'origen animal, però actualment s'ha aconseguit sintetitzar anàlegs de la insulina de manera artificial. Avui en dia, disposem de diferents tipus d'anàlegs que permeten aconseguir l'efecte d'insulina basal i bolus. La Taula 2.3 mostra la classificació dels tipus d'insulina segons si són d'acció ràpida o acció prolongada. Les primeres seran utilitzades com insulina bolus i les segones permetran controlar la insulina basal. Per cada tipus d'insulina, es coneix quan tarda a fer a efecte, en quin moment és màxim i quina és la duració d'aquest.

Tipus d'insulina		Inici	Pic	Duració	Ús
Insulina ràpida/regular		15-60 minuts	1,5-4 hores	5-7 hores	Permeten controlar la glucèmia postprandial. Administració entre 10 i 20 minuts abans de l'àpat. (Insulina bolus)
Anàlegs d'acció ràpida (lispro, aspart, glulisina)		10 minuts	60-90 minuts	3-4 hores	
NPH (acció retardada/intermèdia)		2-4 hores	3-7 hores	12-15 hores	Permeten controlar la glucèmia en dejú i preprandial. Administració 1 ó 2 cops al dia (Insulina basal)
Anàlegs d'acció retardada	Glargina	2-3 hores	Absent	20-24 hores	
	Detemir	2-3 hores	Absent	16-20 hores	

Taula 2.3 Classificació dels diferents tipus d'insulina (Vidal-Puig, Figuerola, Reynals, Ruiz, & Ruiz, 2012)

Per assolir nivells de glucosa normals, en la majoria dels casos s'utilitza una combinació d'insulina basal i insulina bolus segons les pautes prescrites pel metge. La dosi i la freqüència d'administració d'insulina depèn de factors com el pes del pacient, la ingesta de carbohidrats, la sensibilitat a la insulina, entre d'altres. Abans de cada àpat, el pacient ha de mesurar el nivell de glucosa preprandial i ajustar la dosi d'insulina a la quantitat prevista de carbohidrats ingerits. Si la dosi és massa elevada, hi haurà risc hipoglucèmia (amb les conseqüències que això implica).

Per aquest motiu, s'han desenvolupat Decision Suport Systems (DSS) que ajudin al malalt a triar la dosi d'insulina més adient a les seves necessitats. Aquests sistemes de suport, utilitzen models que a partir de les lectures dels nivells de glucosa, l'estimació de la ingesta de carbohidrats i la dosi d'insulina; aconseguixen predir quina serà la concentració de glucosa postprandial. El desenvolupament de models per predir la glucèmia presenta dificultats a causa de la gran variabilitat entre pacients, fent que un mateix model no sigui vàlid per més d'una persona. Fins i tot, un mateix pacient pot presentar variabilitat segons quin sigui el seu estat en aquell moment, fent que no sigui possible trobar un controlador que sigui sempre vàlid per un individu. De la mateixa manera, l'estimació de la ingesta de carbohidrats feta pel pacient no deixa de ser una estimació, amb el marge d'error que això suposa.

2.1.4. Afectació a la població i implicacions econòmiques

La diabetis mellitus és una de les malalties que es dona amb més freqüència a la població, segons la International Diabetes Federation (IDF), l'any 2014 un 8,3% de la població mundial patia algun tipus de diabetis, el que equival a 387 milions de persones. De tots aquest malalts s'estima que un 46,3% no han estat diagnosticats. A Catalunya, la diabetis afecta a un 10,3 % de la població entre 30 i 89 anys. Tal com veiem, la presència de diabetis a la població augmenta amb l'edat, arribant a més del 21% pels majors de 60 anys. Aquesta malaltia es situa entre la quarta o cinquena causa de mortalitat a la majoria de països desenvolupats. Actualment, la diabetis causa 4,9 milions de morts anuals a nivell mundial, el que implica que de mitjana cada set segons mor una persona per culpa d'aquesta malaltia. A la Figura 2.6 podem veure en xifres l'afectació de la diabetis en diferents regions del planeta.

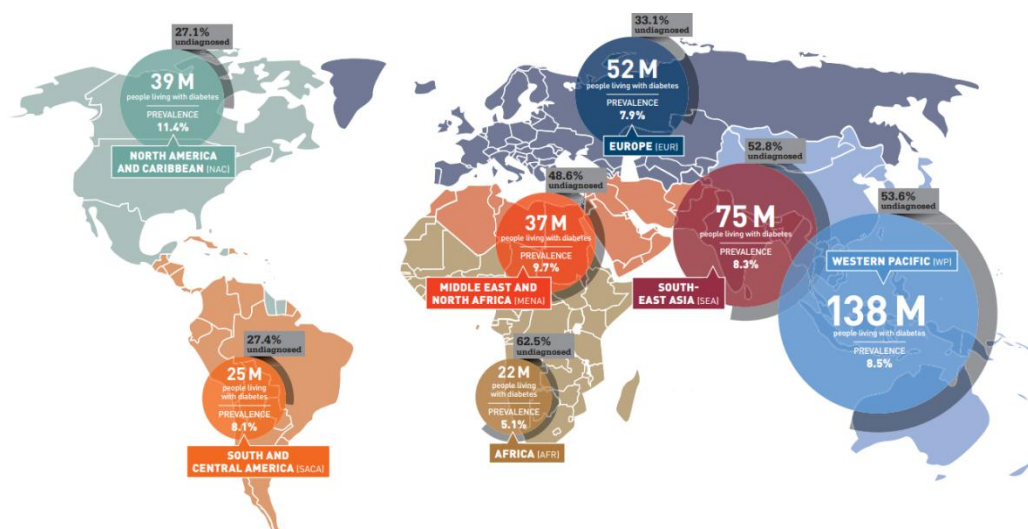


Figura 2.6 Mapa d'afectació de la diabetis (International Diabetes Federation, 2013)

La IDF estima que al 2035 el nombre de persones amb diabetis augmentarà fins als 592 milions (veure Figura 2.7), creixement que serà més important als països en vies de desenvolupament. L'increment dels malalts de diabetis es pot atribuir a l'envelliment de la població, l'augment de la mateixa, a la major prevalença de l'obesitat i a la tendència cap a un estil de vida més sedentari.

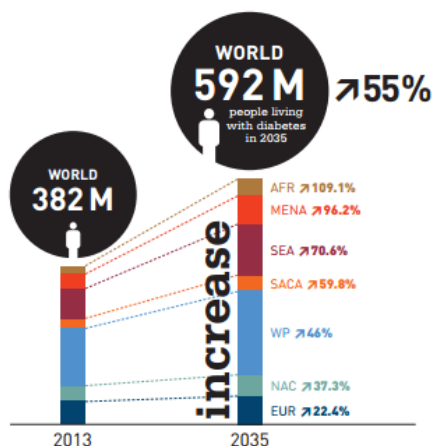


Figura 2.7 Augment del nombre de pacients diabètics (International Diabetes Federation, 2013)

A nivell mundial, durant el 2014 la diabetis va generar una despesa de 612 mil milions de dòlars, el que representa un 11% de la despesa total en salut per adults. A Espanya, el cost pel sistema sanitari associat a cada pacient diabètic és de 3.090,59 USD/any. L'elevada despesa

en diabetis es deu al seu caràcter crònic i a les complicacions que se'n deriven. Lògicament, l'augment de malalts de diabetis farà créixer també la despesa sanitària destinada a al seu tractament.

2.2.Control de la glucosa

Tal com hem dit abans, per controlar la glucosa en pacients de T1DM (i en alguns casos de T2DM) cal aplicar teràpia insulínica, fent necessari desenvolupar sistemes de control que ajudin al pacient a administrar la dosi d'insulina més adequada en cada moment. La predicció dels nivells de glucosa serà clau en els sistemes de suport que permeten optimitzar la teràpia insulínica.

La gran variabilitat que existeix entre pacients i dins d'un mateix pacient dificultarà molt el desenvolupament d'un controlador del sistema glucosa fiable. Els factors que creen aquesta variabilitat entre diferents pacients són, entre d'altres, sexe, edat, pes, canvis hormonals, estrés, estat de salut i activitat física. Els canvis en el metabolisme de la glucosa (absorció dels carbohidrats, sensibilitat a la insulina i absorció de la mateixa) també introdueixen variabilitat.

Per un mateix pacient, s'ha comprovat que la sensibilitat a la insulina no és la mateixa al llarg del dia, fent que un mateix model no sigui vàlid pel matí i per la nit. L'error en la mesura dels carbohidrats ingerits i dels nivells de glucosa també introduirà incertesa al model.

Actualment s'està treballant per desenvolupar dispositius de control que simulin la funció de les cèl·lules β del pàncrees, substituint la seva funció en el control de la glucosa. Aquest dispositiu que incorpora un control continu de la glucosa, una bomba d'insulina i un algoritme de llaç tancat que permeti donar la dosi correcta de la hormona en el moment adequat de manera automàtica; és el que es coneix com pàncrees artificial.

2.3.Modelatge del sistema regulador de la glucosa

Amb l'objectiu de poder simular els nivells de glucosa associats a un àpat i a una injecció d'insulina, necessitarem models matemàtics que descriguin tots els sistemes involucrats. Aquesta simulació ens ha de permetre desenvolupar sistemes de suport al pacient, que l'ajudin a seleccionar el bolus més adequat pel control de la glucèmia. La regulació de la glucosa

estarà regida bàsicament per tres models: com s'absorbeix la insulina administrada (tant bolus com basal), com s'absorbeixen els carbohidrats ingerits i la interacció entre la insulina i la glucosa.

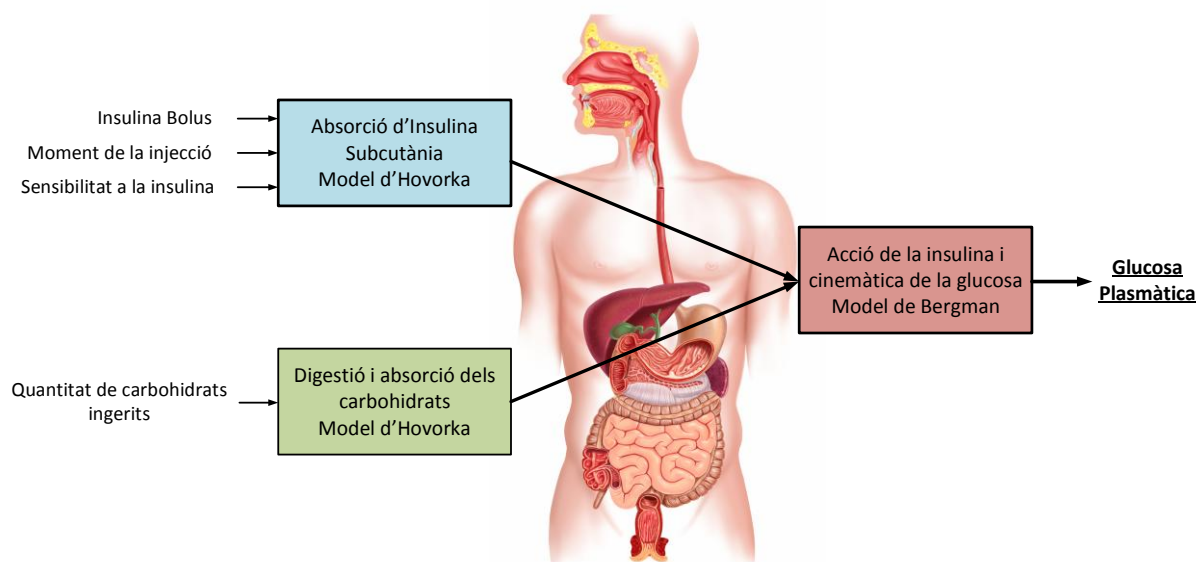


Figura 2.8 Models del sistema regulador de glucosa

Actualment, disposem de diversos models que descriuen cadascun dels sistemes implicats en la regulació de la glucosa. A continuació, es descriuran els que s'han utilitzat per desenvolupar aquest treball (veure *Figura 2.8*), els quals han estat seleccionats per ser els que permeten obtenir una bona aproximació de la glucosa plasmàtica, tot mantenint temps de càlcul baixos i facilitant la seva implantació en una aplicació informàtica (Calm, García-Jaramillo, Bondia, Sainz, & Vehí, 2011).

2.2.1. Model d'absorció d'insulina subcutània d'Hovorka

El tractament de la diabetis tipus 1 implica l'administració al llarg del dia d'un o més bolus d'insulina subcutània. Aquesta insulina s'absorbeix de manera gradual, penetrant en el teixit adipós per finalment entrar al torrent sanguini a través de la paret dels capil·lars. Aquest procés és el que coneixem per absorció de la insulina subcutània, on passem d'una dosificació d'insulina subcutània a un flux d'insulina exògena que entra al torrent sanguini.

El model d'absorció d'insulina que utilitzarem va ser desenvolupat per Hovorka et al. (2004). Aquest model descriu dos compartiments que representen l'absorció d'insulina d'acció ràpida administrada subcutàniament. El fet de tractar-se d'un model compartimental permet donar sentit biològic a les variables del model. La Figura 2.9 mostra la representació compartimental del model.

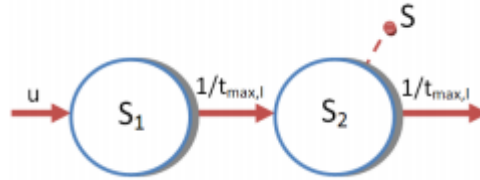


Figura 2.9 Representació del model d'Hovorka

Les equacions d'aquest model són les següents:

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}}$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}$$

$$S(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}$$

$$S_2(0) = S_1(0) = u(0)t_{max,I}$$

Equació 2.1

On S_1 i S_2 (mU) representen les masses d'insulina en els compartiments accessibles i no accessibles respectivament, u (mU min⁻¹) és l'administració d'insulina (bolus i basal), $t_{max,I}$ (min) és el temps per l'absorció màxima de la insulina i S (mU min⁻¹) és la taxa d'insulina al plasma.

2.2.2. Model de digestió i absorció dels carbohidrats d'Hovorka

La digestió és el procés pel qual els aliments són convertits en compostos més senzills per tal de ser absorbits pel cos. Quan s'ingereix una certa quantitat de carbohidrats, aquests són digerits, permetent-ne l'absorció i la seva posterior transformació en altres compostos, com pot ser la glucosa. Lògicament, la quantitat de carbohidrats ingerits i la velocitat amb la que són absorbits influirà en la glucèmia del pacient.

El model de digestió i absorció dels carbohidrats emprat va ser formulat per Hovorka et al. (2004) i descriu l'absorció intestinal dels carbohidrats i la transformació d'aquests en monosacàrids (principalment glucosa) durant la digestió de l'àpat.

La taxa d'absorció de carbohidrats $R_a(t)$ (mg min^{-1}) és calcula segons:

$$R_a(t) = \frac{DA_G t e^{-\frac{t}{t_{\max,G}}}}{(t_{\max,G})^2}$$

Equació 2.2

On D (mg) és la quantitat de carbohidrats ingerits, A_G és un paràmetre adimensional que descriu el rendiment de l'absorció de carbohidrats i pren valors entre 0,75-0,9 i $t_{\max,G}$ (min) és el temps on la glucosa en sang serà màxima (depèn del tipus de carbohidrats ingerits).

2.2.3. Model d'acció de la insulina i cinemàtica de la glucosa de Bergman

El flux d'insulina al torrent sanguini influeix en el nivell de glucosa a la sang, encarregant-se principalment de regular el consum d'aquesta substància per part del teixit muscular i adipós. La insulina que es troba a la sang, serà degradada i, finalment, eliminada pels ronyons o el fetge. Aquest model incorporarà: l'entrada de glucosa a la sang, el consum de glucosa (tant la part depenent de la insulina com la independent d'aquesta), l'eliminació de glucosa als ronyons, la interacció de glucosa amb els sistemes del cos i l'evolució del nivell d'insulina a la sang. A la Figura 2.10 podem veure la representació compartimental del model.

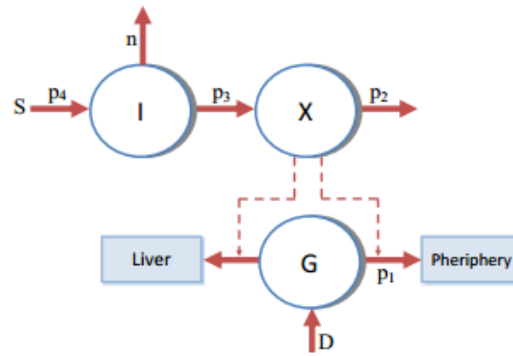


Figura 2.10 Representació del model de Bergman

El model emprat va ser desenvolupat per Bergman et al. (1981) i ha estat modificat per Roy i Parker (2006). Farem servir aquesta darrera modificació del model per la nostra determinació del nivell de glucosa.

Les equacions que descriuen aquest model són:

$$\frac{dI(t)}{dt} = -nI(t) + p_4S(t)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_b)$$

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1G(t) - X(t)G(t) + p_1G_b + \frac{R_a(t)}{V_g}$$

Equació 2.3

Pel que fa a les condicions inicials, per la insulina utilitzarem la següent equació:

$$I(0) = \frac{I_b p_4}{n}$$

Equació 2.4

Per la inicialització de la insulina remota i la glucosa, utilitzarem les condicions descrites al model original:

$$X(0) = 0$$

$$G(0) = G_b$$

Equació 2.5

Les variables que intervenen en aquest model són $I(t)$ (mU mL^{-1}) és la insulina al plasma, $X(t)$ (min^{-1}) és la insulina remota, $G(t)$ (mg dL^{-1}) és la glucosa al plasma, n (min^{-1}) és la taxa de desaparició de la insulina, p_4 (mL^{-1}) representa el model de distribució de la insulina, S (mU min^{-1}) és la taxa d'insulina al plasma calculada amb el model d'Hovorka, I_b (mU mL^{-1}) és el valor basal de la concentració d'insulina, p_2 (min^{-1}) és la taxa de disminució del consum de glucosa al teixit, p_3 ($\text{mL mU}^{-1} \text{ min}^{-2}$) és la taxa d'increment en la capacitat d'absorció d'insulina per unitat d'insulina per sobre del seu valor basal, p_1 (min^{-1}) és la taxa de la desaparició de la glucosa independent de la insulina, G_b (mg dL^{-1}) és el nivell de glucosa basal, $R_a(t)$ (mg min^{-1}) és la taxa d'absorció de carbohidrats obtinguda amb el model d'Hovorka i, finalment, V_g (dL) és l'espai de distribució de la glucosa.

2.4. Anàlisi de la variabilitat dels models

Tal com hem dit, la principal dificultat en la predicció de la glucosa és la gran variabilitat que hi ha en el comportament del pacient, a més de la incertesa en la quantitat de carbohidrats ingerits (ja que el còmput de carbohidrats és difícil per un àpat variat). Conseqüentment, serà necessari utilitzar un mètode que tingui en compte aquestes fonts d'incertesa.

Una possibilitat seria utilitzar la simulació de Monte Carlo (MCS), que utilitza distribucions probabilístiques dels paràmetres incerts per obtenir un conjunt de possibles respostes de glucosa postprandial. Aquest mètode, però, no pot garantir que la resposta real es trobi entre les respostes possibles, portant a error en la predicció d'hipoglucèmies i hiperglucèmies en alguns casos. A més, el temps de càlcul creix molt en augmentar el nombre de paràmetres amb incertesa.

Una altra opció és utilitzar l'anàlisi intervalar modal (MIA) per la predicció de la glucosa, tècnica que permet donar cotes superiors i inferiors als paràmetres i variables que són incerts. D'aquesta manera, el resultat obtingut serà una banda que conté totes les possibles respostes del model de predicció de la glucosa.

Tal com recull Calm, García-Jaramillo, Bondia, Sainz, & Vehí, 2011, l'ús de MIA permet reduir molt el temps de càlcul respecte MCS. A part, l'anàlisi intervalar modal ens permetrà obtenir de manera molt més eficient la sortida més desfavorable del sistema, cosa molt interessant pel disseny d'un algorisme de control de la diabetis. D'aquesta manera, la predicció de les hipoglucèmies i hiperglucèmies serà més segura emprant MIA.

2.2.4. Anàlisi intervalar modal (MIA)

La simulació d'un model amb valors concrets dels paràmetres d'entrada i amb uns valors inicials fixats, permet obtenir les variables de sortida en funció del temps. Quan el valor de les entrades incorpora un component d'incertesa, no podem assegurar que el resultat de la simulació serà ajustat a la realitat. En canvi, quan l'entrada del sistema és un interval, els valors que es troben dins d'aquest interval determinen un conjunt de solucions que es troben entre dues corbes que en representaran el límit superior i inferior. A cada instant de temps, caldrà determinar aquests valors màxim i mínim de la sortida del model intervalar del sistema, els quals podran ser utilitzats per estimar les corbes límits del conjunt de solucions. L'obtenció d'aquestes estimacions és un problema d'aritmètica intervalar, que ens permetrà obtenir tot el rang de solucions del model intervalar.

Donada una entrada intervalar, el valor màxim i mínim de la sortida tendiran a allunyar-se. D'aquesta manera, el resultat que obtindríem seria una banda que s'aniria obrint a cada instant de temps. Aquesta banda seria llavors, una sobreestimació de l'interval real de la sortida i, per tant, no ens serviria per predir la glucosa del pacient.

MIA completa aquest anàlisi clàssic dels intervals, permetent obtenir rangs més estrets (a vegades exactes) de les possibles sortides del model. Un interval modal X es defineix com una parella $X = (X', Q)$, on X' és el domini de l'interval tal que $X' \in I(\mathbb{R})$ i Q és un dels quantificadors $\exists$ o $\forall$ que classifiquen els intervals modals en propis o impropis. El conjunt de

l'interval modal es denotarà $I^*(\mathbb{R})$. Donat un interval $[a, b]$ en coordenades canòniques, l'interval modal es representarà segons:

$$X = [a, b] = \begin{cases} ([a, b]', \exists) & \text{si } a \leq b \\ ([b, a]', \forall) & \text{si } a \geq b \end{cases}$$

Equació 2.6

L'operador dual ens permetrà canviar la modalitat de l'interval entre pròpia i impròpia, ja que $Dual([a, b]) = [b, a]$.

Donats aquests intervals i aplicant teoremes de coerció, podem evitar que la sortida augmenti d'amplitud a cada pas de temps, i alhora assegurarem que la corba de glucosa real es troba dins de la obtinguda amb els models intervals. Per una explicació més en detall dels teoremes aplicats a l'anàlisi intervalar, veure Calm, García-Jaramillo, Bondia, Sainz, & Vehí (2011).

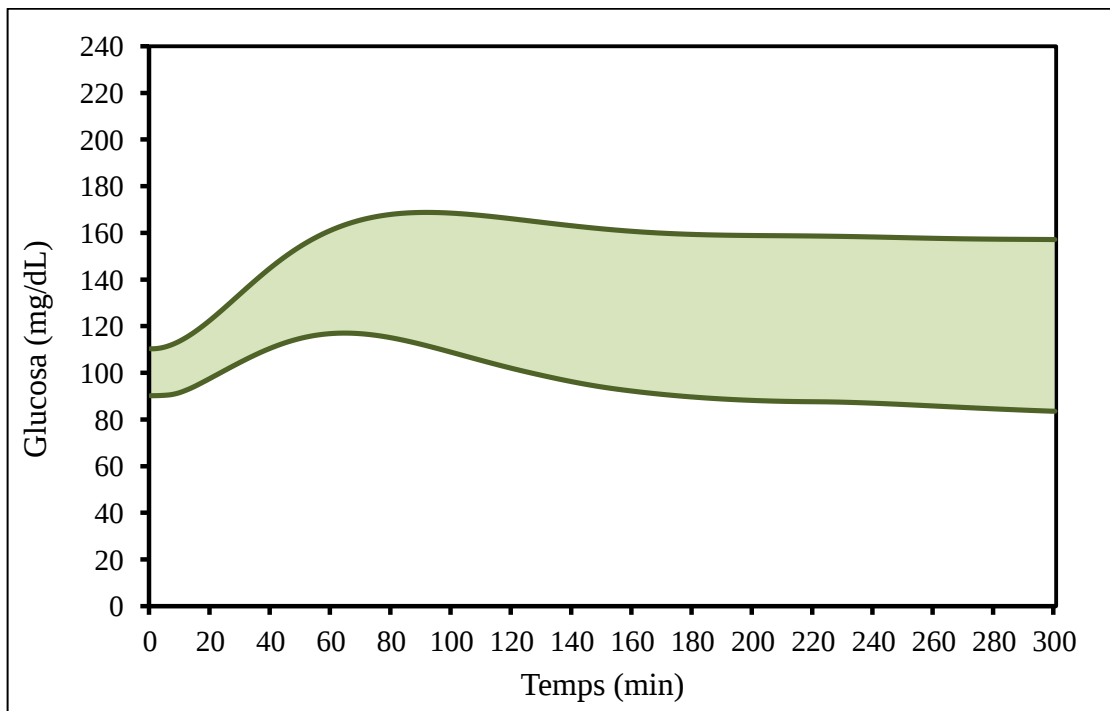


Figura 2.11 Exemple de sortida dels models utilitzant MIA

En el nostre cas, per realitzar els càlculs intervalars utilitzarem la llibreria intervalar modal "IvalDB". Això ens permetrà obtenir la fita superior i inferior del nivell de glucosa del pacient

en cada instant de temps. La Figura 2.11 representa un exemple de la sortida del model aplicant MIA, que ens assegura que totes les possibles corbes de glucosa es troben dins la regió ombrejada.

2.5. Índex de risc d'hipoglucèmia

Un pacient diabètic, calcula la dosi d'insulina a partir de la quantitat de carbohidrats ingerida i la glucosa basal, si aquesta dosi és massa elevada hi haurà risc de patir una hipoglucèmia, amb les conseqüències que això comporta. Per avaluar aquest risc, cal conèixer l'impacte de la ingesta d'hidrats de carboni i el bolus d'insulina en la glucosa postprandial, tenint en compte la variabilitat dels diferents paràmetres dels models. L'índex de risc ha de permetre al pacient, saber quines conseqüències es poden derivar de triar una dosi d'insulina, ajudant-lo així a regular el seu tractament. D'aquesta manera, es poden evitar alguns dels episodis d'hipoglucèmia que s'haguessin produït si no s'hagués ajustat el bolus d'acord amb la predicció.

Tal com hem dit a l'apartat anterior, MIA permet obtenir una banda que conté totes les possibles corbes de glucosa del model, tenint en compte la variabilitat dels diferents paràmetres i la incertesa en la quantitat de carbohidrats ingerits. Per l'estudi de l'índex de risc es té en compte el cas més desfavorable, és a dir, els extrems superior i inferior de la corba de glucosa (determinats pels límits de la banda de sortida).

L'índex de risc s'estima quantificant les zones de la corba de glucosa que es troben en el rang d'hiperglucèmia o hipoglucèmia. Per aquesta quantificació, es fixen uns llindars de glucosa a partir dels quals considerarem que s'està produint una hiperglucèmia (severa o moderada) o una hipoglucèmia (severa o moderada). Més endavant, concretarem els valors d'aquests llindars utilitzats en aquest treball. El valor de l'àrea de la corba que es trobi en cadascuna d'aquestes regions permetrà estimar el valor de l'índex de risc.

A la Figura 2.12 podem veure un exemple de càlcul de les àrees de risc, a partir d'uns llindars d'hipoglucèmia severa (hs), hipoglucèmia moderada (hm), hiperglucèmia moderada (Hm) i hiperglucèmia severa (Hs); de 40 mg/dL, 70 mg/dL, 150 mg/dL i 250 mg/dL respectivament.

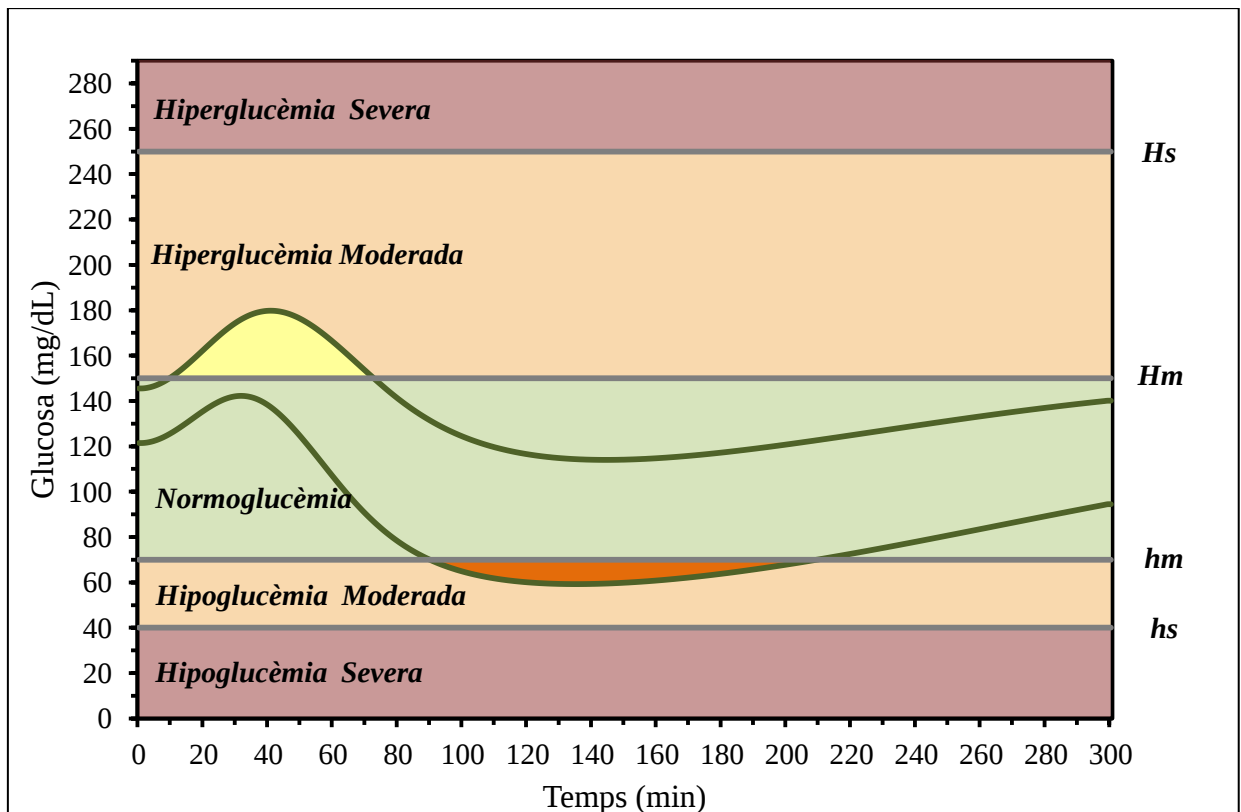


Figura 2.12 Llinars i àrees de risc

En el marc d'aquest treball ens centrarem només en el risc d'hipoglucèmia, per tant, aquesta serà la única àrea en la que ens fixarem. Serà necessari també discutir com passem d'un valor d'àrea a un índex de risc que sigui entenedor pel pacient, i de quina manera es mostra al pacient aquesta informació.

3. APLICACIÓ PEL CÀLCUL DE L'ÍNDEX DE RISC D'HIPOGLUCÈMIA

Per calcular l'índex de risc, es fa necessari un programa que sigui capaç de calcular el nivell de glucosa del pacient posterior a la ingesta de carbohidrats i la dosificació d'insulina, tenint en compte la variabilitat dels diferents paràmetres. El programa permet, primer, ajustar els paràmetres d'optimització per tal que les corbes de glucosa siguin properes a les reals i, un cop aquest paràmetres són coneguts, calcular les corbes de glucosa del pacient.

El programa que hem utilitzat va ser desenvolupat per Aniol Gallego en el marc d'unes Estadets a l'Entorn Laboral al grup de recerca MICELab de l'Escola Politècnica Superior. El software utilitzat en aquest projecte es troba inclòs en la documentació electrònica adjunta.

Amb l'objectiu de validar el funcionament d'aquest programa es van utilitzar les dades de 10 pacients adults, obtingudes utilitzant el simulador de la Universitat de Virginia, UVa (Kovachev et al., 2009).

A continuació es detalla el funcionament del programa amb les dades d'aquests deu pacients simulats. En aquest projecte, donat que treballarem amb dades de pacients reals, seguirem un procediment semblant al utilitzat pels pacients simulats; però fent les modificacions necessàries per tal de que el programa pugui treballar amb les nostres dades. Aquestes modificacions es detallaran al capítol 4.

3.1.Entrada de dades

El programa llegeix tres fitxers de text, que contenen les dades necessàries pel seu funcionament. Aquest fitxers tenen format ".txt", utilitzen tabulacions com a separadors de columnes i l'indicador decimal és el punt.

3.1.1. Dades Experiment (àpats)

Aquest fitxer és propi de cada pacient, i conté dades dels 54 experiments realitzats. Aquest nombre d'àpats és arbitrari i està subjecte a ser modificat segons la quantitat de dades de les que disposem per cada pacient. Cadascun d'aquests experiments és un àpat simulat, del que

tenim informació de la insulina preprandial, el bolus d'insulina i la quantitat de carbohidrats consumida. Amb la simulació també hem obtingut les corbes de glucosa dels pacients, a partir de les quals hem pogut determinar si l'àpat havia derivat en una hipoglucèmia i calcular l'àrea d'aquesta corba que es troba per sota o per sobre dels límits marcats per hipoglucèmia (severa o moderada) i hiperglucèmia (severa o moderada).

En el cas de treballar amb 54 menjars, aquest fitxer contindrà 11 columnes i 55 files (la primera de les quals conté els encapçalaments de cada columna) corresponents a cadascun dels experiments. Les dades dels diferents menjars s'han obtingut a partir d'una llibreria de menjars. A la Taula 3.1 podem veure el contingut del fitxer dels experiments per columnes.

Columna	Contingut	Rang de valors / Unitats
1	Número experiment	[1,54]
2	Número pacient	[1,10]
3	Classe de menjar	{R,L} (Ràpid o Lent)
4	Insulina bolus	IU
5	Carbohidrats	gr
6	Insulina basal	mU/min
7	Glucosa preprandial	mg·dL ⁻¹
8	Hipoglucèmia	{0,1} (sí o no)
9	Àrea Hipoglucèmia Moderada	mg·dL ⁻¹ ·min ⁻¹
10	Àrea Hipoglucèmia Severa	mg·dL ⁻¹ ·min ⁻¹
11	Àrea Hiperglucèmia Moderada	mg·dL ⁻¹ ·min ⁻¹
12	Àrea Hiperglucèmia Severa	mg·dL ⁻¹ ·min ⁻¹

Taula 3.1 Dades Experiment

3.1.2. Evolució de la glucosa

Aquest fitxer és propi de cada pacient i recull la concentració de glucosa en sang del pacient en mg·dL⁻¹ cada minut durant 300 minuts per cadascun dels àpats simulats. Es tracta, doncs, d'un fitxer amb 54 files i 300 columnes (sense encapçalament).

3.1.3. Paràmetres ajustats de Bergman

Aquest fitxer conté les dades dels paràmetres del model Bergman pels 10 pacients. Es tracta d'un fitxer amb 11 columnes (10 pacients més capçaleres) i 12 files, on cada columna conté

els valors dels 11 paràmetres per cada pacient. A la Taula 3.2 podem veure el contingut del fitxer de paràmetres de Bergman ordenat per files.

Fila	Contingut	Rang de valors / Unitats
1	Número pacient	[1,10]
2	p1: Taxa de desaparició de la insulina del plasma independent de la insulina	min^{-1}
3	p2: Taxa constant de disminució de consum de glucosa del teixit	min^{-1}
4	p3: Capacitat d'absorció de glucosa depenent de la insulina per unitat de concentració d'insulina superior a la basal	$\text{L} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{min}^{-2}$
5	p4: Volum de distribució de la insulina	mL^{-1}
6	n: taxa de desaparició de la insulina	min^{-1}
7	Si: Sensibilitat insulínica (p3/p2)	$\text{mL} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{min}^{-3}$
8	Vg: Espai de distribució de la glucosa	dL
9	Gb: Glucosa basal	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$
10	Bw: Pes del pacient	Kg
11	Ib: Insulina basal	IU
12	X: Insulina remota	IU

Taula 3.2 Paràmetres del Model de Bergman

Els paràmetres coneguts de les corbes de glucosa són els del model de Dalla Man, ja que aquest és l'usat pel simulador de UVa. Per tant, els valors dels paràmetres s'han obtingut de l'ajust al model de Bergman de les dades de pacients simulats, utilitzant el software SAAM II.

3.2.Models

El càlcul de la glucosa en sang fa necessari modelitzar l'absorció d'insulina, l'absorció i digestió de carbohidrats i l'efecte que aquests tenen sobre el nivell de glucosa. Amb aquest objectiu, el programa utilitza els models descrits l'apartat 2.4.

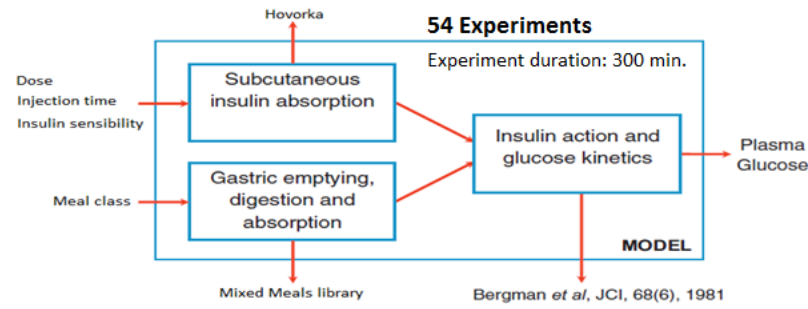


Figura 3.1 Esquema dels diferents models

A la Figura 3.1 podem veure el procediment que segueix el programa per obtenir les corbes de glucosa, a partir de les dades d'entrada.

Les dades de les que disposem no són contínues, per tant, caldrà discretitzar les equacions dels models per ajustar-les a les mesures minut a minut de la glucosa (durant 300 min). Per fer-ho, aplicarem el mètode d'Euler.

3.2.1. Model d'absorció d'insulina subcutània d'Hovorka

L'aproximació en temps discret d'aquest model (Equació 3.1) serà:

$$S_1(t+1) = S_1(t) + \Delta t \left(u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \right)$$

$$S_2(t+1) = S_2(t) + \frac{\Delta t}{t_{max,I}} (S_1(t) - S_2(t))$$

$$S(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}$$

Equació 3.1

El model d'absorció d'Hovorka és un model d'infusió, per tant, caldrà especificar un temps d'infusió, que en el nostre cas serà de 20 min. El temps d'infusió, farà que el bolus d'insulina no entri instantàniament al sistema, si no que es repartirà de manera uniforme durant aquest període de temps. Pel que fa al temps d'absorció d'insulina ($t_{max,I}$), agafarem un valor de 55

min ja que treballem amb insulina d'acció regular. D'aquesta manera, el flux d'insulina (basal i bolus) anirà variant en el temps de la següent manera:

$$u(t) = u_{basal} + u_{bolus}$$

$$u(t) = \begin{cases} u_{basal} + \frac{u_{bolus}}{t_{infusió}} & 0 \leq t \leq t_{infusió} \\ u_{basal} & t \geq t_{infusió} \end{cases}$$

Equació 3.2

Durant el temps d'infusió, considerarem que el bolus afecta al flux d'insulina i, per tant, el flux d'insulina serà la quantitat basal més part del bolus. Quan el temps sigui superior al temps d'infusió, només tindrem en compte el flux d'insulina basal.

També serà necessari definir l'increment de temps entre dues mesures discretes, per l'optimització, l'aplicació utilitzarà un Δt de 1 min.

Com hem recollit a l'apartat 2.4, cal tenir en compte la variabilitat intrínseca a alguns paràmetres del model aplicant l'Anàlisi Intervalar Modal. En aquest cas, les variables intervalars seran S_1 , S_2 , S i u .

3.2.2. Model de digestió i absorció dels carbohidrats d'Hovorka

Aquest model ens permetrà calcular la taxa d'absorció de carbohidrats (R_a) en funció del temps. L'equació del model serà (Equació 3.3):

$$R_a(t) = \frac{DA_G t e^{-\frac{t}{t_{max,G}}}}{(t_{max,G})^2}$$

Equació 3.3

En aquest cas, la principal font d'incertesa en el model serà la quantitat de carbohidrats ingerida pel pacient, ja que, com hem dit, es fa difícil estimar els grams de carbohidrats en un

àpat variat. Per aquest motiu, la quantitat de carbohidrats (D) serà una variable intervalar, fent que la taxa d'absorció de carbohidrats (R_a) també ho sigui.

La variable $t_{\max,G}$ serà una de les variables que utilitzarem per ajustar el model, els valors inicials que farem servir seran 20 minuts si es tracta d'un menjar amb carbohidrats d'absorció ràpida o 40 minuts si es tracta d'un àpat amb carbohidrats d'absorció lenta. Pel que fa al paràmetre A_G prendrem el valor constant 0,9, ja que és un valor estàndard per menjars mixtes (amb carbohidrats de diferents tipus).

3.2.3. Model d'acció de la insulina i cinemàtica de la glucosa de Bergman

L'aproximació en temps discret d'aquest model (Equació 3.4) serà:

$$I(t + 1) = I(t)(1 - \Delta t p_1) + \Delta t p_4 S(t)$$

$$X(t + 1) = X(t)(1 - \Delta t p_2) + \Delta t p_2 S_i (I(t) - I_b)$$

$$G(t + 1) = \Delta t p_1 (G_b - G(t)) + G(t)(1 - \Delta t X(t)) + \frac{R_a(t)}{V_g} \Delta t$$

Equació 3.4

Per aquest model, les variables $I(t)$, $X(t)$, $G(t)$, G_b , p_1 , V_g , $R_a(t)$ i S_i són variables intervalars. El paràmetre S_i , representa la sensibilitat insulínica del pacient i resulta de fer el quocient entre p_3 i p_2 . Aquest paràmetre presenta una gran variabilitat per un mateix pacient.

3.2.4. Incertesa en les variables intervalars i models intervalars

Quan alguna de les dades que entrem és una variable intervalar, cal indicar quin és l'interval d'incertesa per tal de calcular la cota superior i inferior de la variable. Pel que fa al valor de les variables intervalars obtingut de les expressions, les cotes de la variable dependran del resultat de les operacions realitzades.

La Taula 3.3 recull la variable d'entrada i l'interval d'incertesa aplicat.

Variable Intervalar	Incertesa
Ingesta de Carbohidrats (D)	$\pm 5\%$
Sensibilitat Insulínica (S_i)	$\pm 30\%$
Glucosa Basal (G_b)	$\pm 7\%$
Taxa de desaparició de la glucosa independent de la insulina (p_1)	$\pm 12\%$

Taula 3.3 Intervals d'incertesa per les variables intervalars

Aplicant els teoremes de coerció a l'òptim de MIA, les equacions dels models incorporen l'operador Dual per tal d'evitar la sobreestimació. Finalment, doncs, aquestes són les expressions que utilitza el programa per realitzar els càlculs.

$$S_1(t+1) = S_1(t) + \Delta t \left(u(t) - \frac{Dual(S_1(t))}{t_{max,I}} \right)$$

$$S_2(t+1) = S_2(t) + \frac{\Delta t}{t_{max,I}} (S_1(t) - Dual(S_2(t)))$$

$$S(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}$$

Equació 3.5

$$I(t+1) = I(t)(1 - \Delta t n) + \Delta t p_4 S(t)$$

$$X(t+1) = X(t)(1 - \Delta t p_2) + \Delta t p_2 S_i(I(t) - I_b)$$

$$G(t+1) = \Delta t p_1 (G_b - Dual(G(t))) + G(t)(1 - \Delta t X(t)) + \frac{R_a(t)}{V_g} \Delta t$$

Equació 3.6

Pel que fa al model d'absorció i digestió de carbohidrats d'Hovorka, no es produeix cap canvi i per tant utilitzarem l'expressió donada a l'Equació 3.3.

3.3. Càlcul de l'àrea d'hipoglucèmia

Tal com hem dit a l'apartat 2.5, el pas previ a desenvolupar un índex de risc és calcular les àrees d'hipoglucèmia de les corbes obtingudes de la simulació. Aquest càlcul també serà necessari a l'hora de realitzar l'optimització amb el programa per tal d'ajustar els paràmetres a estudiar.

El valor dels llindars que utilitzarem seran 70 mg/dL per la hipoglucèmia moderada (h_m) i 40 mg/dL per la hipoglucèmia severa (h_s). El programa també calcularà l'àrea d'hipoglucèmia, però serà un valor que no tindrem en compte ja que el risc d'hipoglucèmia es troba fora de l'àmbit d'aquest projecte.

El càlcul d'aquestes àrees es farà per trapezis i el valor que utilitzarem per l'índex de risc serà una mesura normalitzada d'aquestes àrees. L'estimació del risc serà, doncs, la suma del valor normalitzat de les àrees d'hipoglucèmia severa (A_{hs}) i d'hipoglucèmia moderada (A_{hm}).

$$I. R. = \frac{A_{hm}}{h_m - h_s} + \frac{A_{hs}}{h_m - h_s}$$

Equació 3.7

3.4. Seqüència del programa

Un cop carregades les dades, el programa permet optimitzar el valor dels paràmetres de manera que les corbes dels models s'ajustin a les reals, a més, d'avaluar l'índex de risc. Coneixent ja els paràmetres d'optimització ($t_{max,G}$ i S_i), serem capaços de predir els nivells de glucosa d'un pacient a partir de les dades de l'àpat ingerit.

3.4.1. Optimització

El programa permet ajustar els paràmetres d'optimització (t_{max} , G i S_i) per tal que les corbes de glucosa obtingudes amb els models, s'ajustin a les corbes de glucosa del pacient. Per fer-ho, compararem l'àrea de la corba de glucosa que queda per sota del límit d'hipoglucèmia en les dades entrades i en la simulació obtinguda. Per cada pas d'optimització, ajustem els paràmetres per tal que les àrees s'ajustin a l'entrada de la corba del pacient. A la Figura 3.2, podem veure de manera esquemàtica la seqüència que segueix el programa.

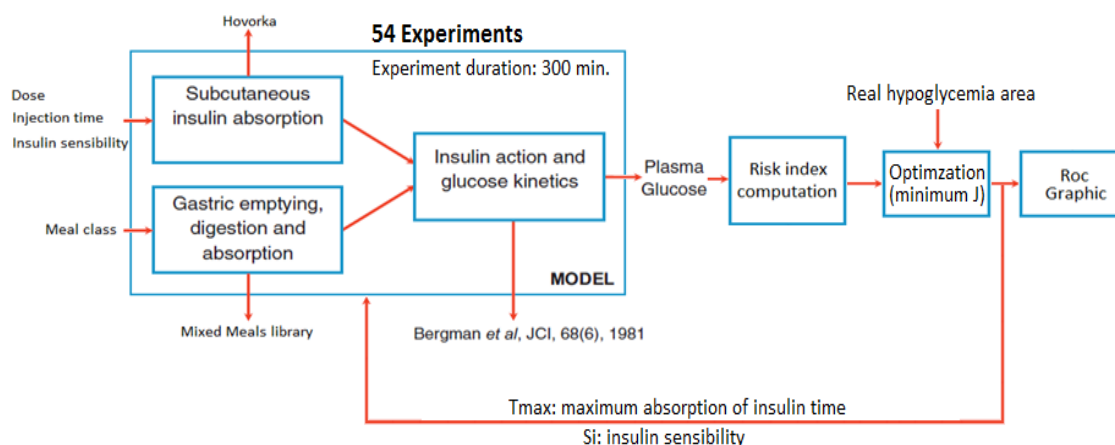


Figura 3.2 Seqüència del programa

Per realitzar aquest ajust, el programa disposa de diferents criteris d'optimització: mínims quadrats, logaritme dels mínims quadrats, o bé, un mètode qualitatiu. Aquest mètode qualitatiu, consisteix en classificar les àrees d'hipoglucèmia en tres rangs: petita, mitjana o gran; i llavors ajustar els paràmetres perquè les corbes obtingudes del model també es trobin dins del mateix rang que les dades entrades. A partir d'aquesta classificació qualitativa, podrem saber la magnitud de la diferència entre l'àrea real i la simulada (veure Figura 3.3).

		Àrea hipo simulada		
		P	M	G
Àrea hipo real	P	P	M	G
	M	M	P	M
	G	G	M	P

Figura 3.3 Esquema optimització qualitativa

Un cop els valors dels paràmetres d'optimització $t_{\max,G}$ i S_i són ajustats, podem simular el comportament del pacient davant una ingesta de carbohidrats.

3.4.2. Càlcul de les corbes de glucosa a partir de valors dels paràmetres coneguts

Un cop ajustats els paràmetres d'optimització per un pacient, tenim la possibilitat de simular les corbes de glucosa d'aquest pacient després d'un àpat, coneixent la quantitat de carbohidrats ingerida, les condicions de glucosa i insulina basal i el bolus d'insulina administrat.

D'aquesta manera, podem obtenir una predicció de la corba de glucosa durant els 300 minuts posteriors a l'àpat, la qual ens permetrà estimar el risc que té el pacient de patir una hipoglucèmia, amb les conseqüències que això comporta, donades aquestes condicions. A la Figura 3.4 es mostra un exemple de la predicció de glucosa feta amb el programa. Tal com veiem, obtenim una cota superior i una cota inferior de la glucèmia del pacient.

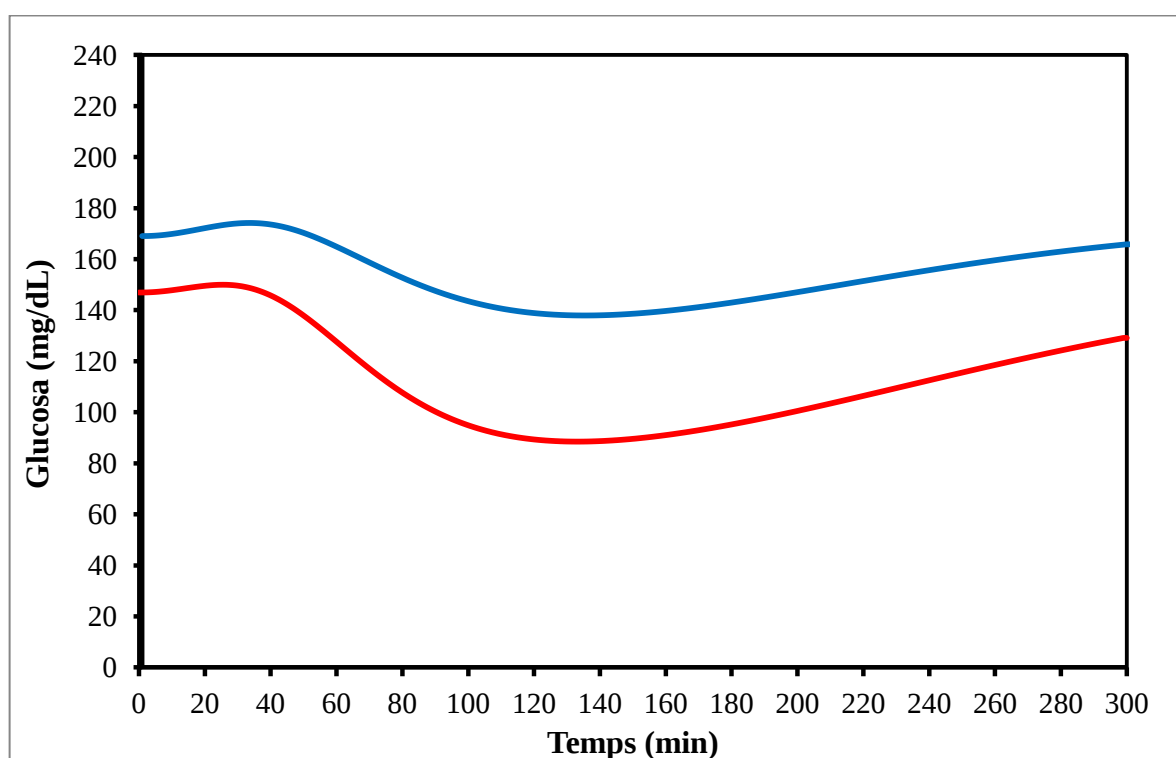


Figura 3.4 Predicció de la corba de glucosa

4. OPTIMITZACIÓ A PARTIR DE DADES DE PACIENTS REALS

El nostre objectiu és validar l'aplicació de càlcul de l'índex de risc per a pacients reals. Per això, necessitem adequar les dades de les que disposem al programa i als models que aquest utilitza.

4.1. Origen i classificació de les dades de pacients reals

Per la validació del programa de càlcul de l'índex de risc, disposem de dades de 10 pacients diabètics de l'Hospital Clínic de Barcelona, les quals ens permetran verificar si l'aplicació permet predir de manera fiable els episodis d'hipoglucèmia en pacients reals.

Aquests pacients han dut durant un cert període de temps una bomba d'insulina i un sensor de glucosa. La bomba d'insulina, recull les dades d'insulina basal, volum del bolus i quantitat de carbohidrats ingerida (entrada pel pacient), entre d'altres variables. També enregistra les parades de la bomba a causa d'una alarma d'hipoglucèmia, el que ens donarà un avís de que la glucèmia del pacient es troba a nivells baixos. Aquest episodis d'hipoglucèmia són els que nosaltres voldrem detectar amb l'aplicació de l'índex de risc. Pel que fa al sensor de glucosa, aquest mesura el nivell de glucosa en sang del pacient cada 5 minuts.

Per cada individu, disposem de dades de períodes d'aproximadament tres mesos en els que han quedat registrats els àpats realitzats pel pacient i el nivell de glucosa. Això farà que disposem d'una gran quantitat de dades que haurem de tractar per poder extreure'n els casos útils per la validació del programa, que té certes limitacions a l'hora de fer els càlculs.

4.1.1. Selecció d'àpats adequats per la validació

Primer de tot, definirem cada ingesta de carbohidrats recollida per la bomba d'insulina com un àpat independent. Per cada àpat, llegirem el bolus d'insulina administrat i el flux d'insulina basal en el moment del menjar. Llavors, guardarem les dades del nivell de glucosa proporcionades pel sensor dels 300 minuts posteriors a la ingesta.

A causa de que estem treballant amb dades reals, hi haurà àpats que no s'ajustaran a les condicions per les quals ha estat desenvolupada l'aplicació. Per exemple, en aquells menjars en els que no hagi passat prou temps des de l'àpat anterior ens serà impossible obtenir una predicció de la glucosa, ja que aquesta es veuria afectada per la ingesta anterior. Altres casos no vàlids per l'aplicació seran aquells en els que hi hagi més d'un bolus d'insulina. Aquests menjars, entre d'altres, hauran de ser descartats, ja que no seran útils per la validació del programa.

Amb l'objectiu de reduir la variabilitat entre els pacients i entre els diversos àpats d'un mateix individu, caldrà introduir certes restriccions als menjars vàlids per la simulació. A continuació, detallarem quines són aquestes restriccions:

- Només tindrem en compte els àpats amb un únic bolus d'insulina d'acció ràpida. Per tant, descartarem tots els àpats en els que hi hagi una altra administració d'insulina en els 300 minuts anteriors o posteriors a l'àpat, ja que afectaria la corba de glucosa obtinguda. Tampoc inclourem aquells en els que el bolus d'insulina no sigui d'acció ràpida, perquè el temps d'absorció d'aquest tipus d'insulina és diferent al que hem utilitzat.
- Amb l'objectiu d'evitar que un àpat anterior o posterior afecti la predicció de la glucosa, descartarem tots els àpats en els que hi hagi una altra ingesta de carbohidrats en l'interval dels 300 minuts previs o posteriors a l'àpat.
- Pel que fa a la insulina basal, només valorarem el flux d'insulina basal en el moment de l'àpat, i no les variacions que hi pugui haver en els 300 minuts posteriors. Això es deu a que l'objectiu del nostre programa és predir els episodis d'hipoglucèmia amb la informació de la que disposem en el moment de l'àpat i, per tant, no apreciarem els canvis que hi pugui haver en l'espai de temps posterior a l'àpat.
- Inicialment, considerarem com a episodi d'hipoglucèmia aquell en que s'hagi produït una parada de la bomba d'insulina. Posteriorment, definirem altres escenaris en els que també parlarem d'hipoglucèmia encara que no hi hagi aturada de la bomba.
- Descartarem els àpats en els que no disposem de les dades de glucosa completes dels 300 minuts posteriors al mateix. Aquesta manca de dades pot ser deguda a un error en el sensor de glucosa, o bé, senzillament a que el pacient no portés el sensor en aquell moment.

- Tampoc tindrem en compte aquells àpats en els que el nivell de glucosa sigui superior a 400 mg/dL, ja que és la cota superior del sensor i això fa que obtinguem una corba de glucosa distorsionada.

Un cop seleccionats els àpats que compleixen els requisits de la nostra validació, ajustarem el format d'aquestes dades al descrit a l'apartat 3.1.

Degut a la gran quantitat de dades de les que disposem, es fa necessari disposar d'un mètode automatitzat per ordenar-les. Amb aquest objectiu, en el marc d'aquest projecte hem desenvolupat un script de MATLAB que permet llegir les dades del fitxer de la bomba (en format excel) i seleccionar els àpats útils per la validació, adaptant el seu format a l'entrada del programa (veure apartat 3.1.1). El codi complert d'aquest script es pot trobar a l'annex A.1.

4.2.Determinació de les àrees d'hipoglucèmia

Un cop tenim seleccionats els àpats que s'adeqüen als models, haurem de calcular l'àrea de la corba de glucosa que es troba a la zona d'hipoglucèmia per cada àpat de cada pacient (veure Figura 2.4). Amb aquesta superfície determinada, podrem fer l'optimització dels paràmetres del model per tal que aquests s'ajustin a la corba real.

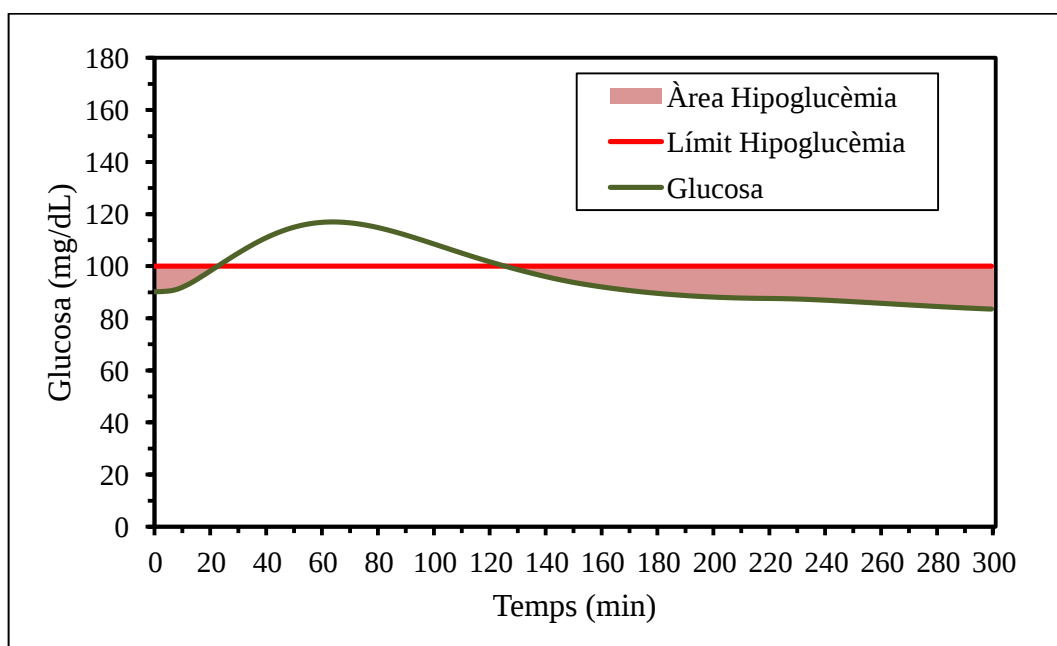


Figura 4.1 Representació de l'àrea d'hipoglucèmia

A causa de que tan sols disposem de dades de glucosa cada 5 minuts, no té sentit fer un càlcul exacte de l'àrea d'hipoglucèmia. Per aquest motiu, es farà una optimització qualitativa, classificant cada experiment segons si té una àrea d'hipoglucèmia petita, mitjana o gran (més endavant veurem els llindars d'aquesta classificació).

Caldrà establir un llindar a partir del qual considerarem que el pacient està patint una hipoglucèmia, en aquest cas hem fixat un llindar de 100 mg/dL. Per cada àpat, calcularem la superfície que es troba sota aquest llindar de glucosa, donat que com hem dit, les dades de glucosa són en intervals de 5 minuts i l'optimització que farem és qualitativa, aproximarem l'àrea sota la corba a la diferència entre el llindar i el valor de la glucosa en aquell punt (pels punts que es trobin per sota del llindar). Llavors, sumarem el valor de totes les distàncies i obtindrem un valor que ens donarà una idea de la mida de l'àrea. Establirem uns límits que ens permetran classificar aquest valor com una àrea d'hipoglucèmia petita, mitjana, gran o si no hi hagut hipoglucèmia.

Tot i que a l'entrada de dades hem d'especificar un valor d'hipoglucèmia moderada o severa, quan es fa l'optimització qualitativa el programa només té en compte la suma de les dues. Llavors, aquesta superfície total es classifica segons la seva mida. Per aquest motiu, en lloc d'entrar un valor d'àrea exacte, només entrarem un valor que faci que el programa identifiqui aquella superfície com a petita, mitjana o gran (qualitativament). En cas que s'hagi produït una parada de la bomba, directament considerarem que l'àrea d'hipoglucèmia ha estat gran.

Llindar Hipoglucèmia	Classificació àrees	Condicció aproximació a l'àrea de la corba experimental	Valor seleccionat per l'Àrea Hipoglucèmia
100 mg/dL			
Hipoglucèmia	Gran	$450 \leq \text{Suma Àrea o Parada de Bomba}$	15
	Mitjana	$300 \leq \text{Suma Àrea} < 450$	5
	Petita	$150 \leq \text{Suma Àrea} < 300$	2
Sense Hipoglucèmia		$\text{Suma Àrea} < 150$	

Taula 4.1 Classificació qualitativa de l'àrea d'hipoglucèmia

La Taula 4.1 recull el mètode utilitzat per classificar qualitativament les àrees. Primer de tot, amb el càlcul de l'aproximació de l'àrea de la corba real, la classificarem en petita, mitjana o gran segons els llindars indicats. A cada tipus d'àrea, li correspondrà un valor triat de manera que el programa la identifiqui com a tal. El programa identificarà com àrees grans aquelles més grans o iguals que 10, com àrees mitjanes les que són més grans o iguals que 3 i inferiors a 10 i com àrees petites les que siguin inferiors a 3. Per tant, a una àrea gran li assignarem un valor de 15, a una mitjana un valor de 5 i a una petita un valor de 2.

Aquest càlcul de les àrees l'incorporarem al script de MATLAB esmentat a l'apartat 4.1.1.

4.3. Àpats vàlids i classificació

A partir de les dades dels pacients i d'acord amb les restriccions exposades a l'apartat 4.1.1 i amb el càlcul d'àrees exposat a l'apartat anterior, hem obtingut una mostra d'àpats que podrem utilitzar per la validació. La Taula 4.2 recull el nombre d'àpats vàlids per cada pacient i la classificació d'aquests segons l'àrea d'hipoglucèmia. Les taules amb les dades dels àpats obtinguts es troben a l'annex B.

Pacient	Àpats vàlids (u.)	Àrea hipoglucèmia gran (u.)	Àrea hipoglucèmia mitjana (u.)	Àrea hipoglucèmia petita (u.)	Sense hipoglucèmia (u.)
1	71	16	2	4	49
2	Sense àpats vàlids				
3	191	21	8	30	132
4	106	22	6	20	58
5	102	54	5	11	32
6	32	8	0	9	15
7	23	7	0	0	16
8	36	6	2	8	20
9	27	4	5	7	11
10	69	28	1	3	37

Taula 4.2 Resum àpats vàlids obtinguts

Tal i com es veu a la Taula 4.2, el nombre d'àpats vàlids varia d'un pacient a l'altre encara que el període de recollida de dades sigui similar. Això es deu, principalment, als hàbits propis de

cada pacient que entren en conflicte amb les restriccions imposades. Per exemple, una d'aquestes limitacions és que per què un àpat sigui vàlid, no hi pot haver cap altra ingesta de carbohidrats en els 300 minuts anteriors o posteriors a aquest; per alguns pacients això pot suposar descartar una gran quantitat d'àpats. De totes maneres, veiem que en els pacients 1, 3, 4, 5 i 10 disposem d'un nombre d'àpats superior als 54 que són els que requereix el programa per fer la optimització. Per la resta de pacients, podem optar per fer la optimització amb menys àpats. Pel que fa al pacient 2, no s'ha pogut obtenir cap mostra vàlida a causa de que el tipus d'insulina utilitzada per aquest pacient no era l'adient. D'ara en endavant, doncs, no tindrem en compte el pacient 2 ja que no disposem de dades amb les que poder treballar.

4.4. Corbes de glucosa

A causa de que tan sols tenim dades de glucosa en intervals de 5 minuts, mentre que el format que demana el programa són mesures minut a minut, serà necessari donar valors als punts entre dues mesures. Per fer-ho, farem una interpolació lineal entre els dos punts dels que tenim dades. D'aquesta manera, obtindrem els perfils de glucosa minut a minut durant els 300 minuts posteriors a l'àpat. Aquesta interpolació també s'ha incorporat al programa de MATLAB esmentat a l'apartat 4.1.1.

4.5. Ajust dels paràmetres dels models

Per tal d'obtenir un model que permeti predir la glucosa del pacient, haurem d'ajustar els paràmetres d'aquest model de manera que la corba simulada s'ajusti a les dades de glucosa donades pel sensor. Amb aquest objectiu, el que s'ha fet és ajustar els paràmetres del model de manera que la corba simulada reflecteixi de manera adequada les dades experimentals de cada pacient.

4.5.1. Model d'absorció d'insulina subcutània d'Hovorka

Per aquest model, mantindrem els mateixos valors dels paràmetres utilitzats pels pacients simulats, és a dir, agafarem un temps d'infusió de 20 minuts i un temps de màxima absorció de la insulina de 55 minuts.

4.5.2. Model de digestió i absorció dels carbohidrats d'Hovorka

En aquest segon model, mantindrem el valor del paràmetre A_g a 0,9. Pel que fa al temps de màxima absorció dels carbohidrats, donat que no disposem de dades que ens diguin quin tipus de carbohidrats s'han ingerit en cada àpat, seleccionarem un temps intermedi entre el temps dels carbohidrats d'absorció ràpida i els d'absorció lenta. Llavors, el valor de $t_{\max,G}$ que utilitzarem serà 30 minuts.

4.5.3. Model d'acció de la insulina i cinemàtica de la glucosa de Bergman

Per tal d'adequar aquest model als pacients, caldrà donar valors a tots els paràmetres que es llegeixen. Alguns dels paràmetres els podrem agafar com un valor poblacional i utilitzar el mateix valor per tots els pacients, d'altres els podrem agafar proporcionals al pes i la resta caldrà ajustar-los a partir d'un conjunt de dades experimentals del pacient.

La Taula 4.3 recull els diferents paràmetres del model i el mètode que utilitzarem per ajustar-los a les dades dels pacients reals. El programa no llegeix ni la insulina basal ni la glucosa basal, ja que són paràmetres que depenen de cada àpat en concret. Pel que fa a la insulina remota, la inicialització del model de Bergman, fixa el seu valor inicial en 0. El paràmetre p_3 tampoc serà necessari, ja que està inclòs en la sensibilitat insulínica. Pel que fa a l'espai de distribució de la glucosa, agafarem un valor proporcional al pes del pacient; i per p_4 prendrem un valor poblacional, que serà el mateix per tots els pacients (el valor d'aquest paràmetre s'ha obtingut de García-Jaramillo, 2011).

Finalment, només ens caldrà ajustar els paràmetres p_1 , p_2 , S_i i n per cada pacient. En primera instància, s'ha provat d'ajustar tots aquests paràmetres al model de Bergman utilitzant el mètode descrit més endavant. Veient que l'ajust era complex per la variabilitat entre els àpats i el fet que només disposàvem de dades dels 300 minuts posteriors a la ingesta de carbohidrats, finalment es va decidir agafar valors poblacionals propis d'un pacient de T1DM pels paràmetres p_1 , p_2 i n . Els valors utilitzats són els proposats per Herrero, et al. Assumint els valors d'aquests paràmetres, finalment s'ha ajustat la sensibilitat insulínica S_i .

Paràmetre	Unitats	Valor	Ajust del paràmetre
p_1 : Taxa de desaparició de la insulina del plasma independent de la insulina	min^{-1}	0,029	Agafem un valor poblacional
p_2 : Taxa constant de disminució de consum de glucosa del teixit	min^{-1}	0,03	Agafem un valor poblacional.
p_3 : Capacitat d'absorció de glucosa depenent de la insulina per unitat de concentració d'insulina superior a la basal	$\text{L} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{min}^{-2}$	El programa no ho llegeix.	
p_4 : Volum de distribució de la insulina	mL^{-1}	0,098	Agafem un valor poblacional.
n : taxa de desaparició de la insulina	min^{-1}	0,2361	Agafem un valor poblacional.
S_i : Sensibilitat insulínica (p_3/p_2)	$\text{mL} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{min}^{-3}$		Ajustar al model.
V_g : Espai de distribució de la glucosa	dL	$1,85 \cdot B_w$	Agafarem un valor proporcional al pes del pacient.
G_b : Glucosa basal	$\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$	No es llegeix, depèn de cada àpat.	
B_w : Pes del pacient	Kg	Depèn de cada pacient.	
I_b : Insulina basal	IU	No es llegeix, depèn de cada àpat.	
X : Insulina remota	IU	No es llegeix, condició inicial 0.	

Taula 4.3 Ajust dels paràmetres de Bergman

Per fer-ho, s'han utilitzat 10 àpats de cada pacient en els que no hi hagués hipoglucèmia, llavors coneixent l'entrada i la corba de glucosa resultant associada a l'àpat s'ha realitzat l'ajust de S_i . En aquest càlcul, agafarem un $t_{\max,G}$ (temps d'absorció dels carbohidrats) de 50 minuts per fer el càlcul de $R_a(t)$.

Amb l'objectiu de realitzar aquest ajust, utilitzarem el software SAAM II de TEG que ens facilitarà el calibratge dels paràmetres per un model compartimental com és el de Bergman. Aquest programa permet representar els diferents compartiments que formen el model i els fluxos que entren i surten, en funció dels paràmetres que caldrà ajustar. Tal i com es veu a la Figura 4.2, la representació compartimental permet mostrar les equacions diferencials del model com un flux d'entrades i sortides.

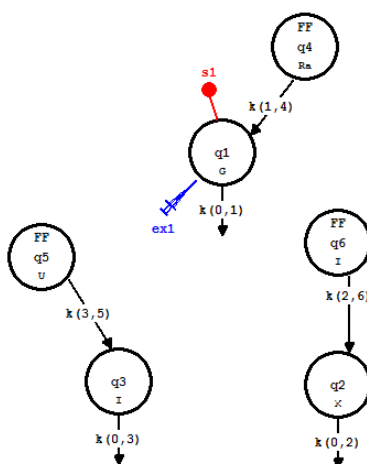


Figura 4.2 Representació del model compartimental (SAAM II)

Per cada àpat, serà necessari calcular $R_a(t)$ i $u(t)$ utilitzant els models d'absorció i digestió de carbohidrats i absorció d'insulina, ja que aquest ajust només es fa pel paràmetre S_i que intervé en el model de Bergman. Un cop calculades aquestes variables, que són les entrades del model, les introduïrem al SAAM II per fer l'ajust del paràmetre S_i . A la Figura 4.3 podem veure la metodologia de l'ajust de manera esquemàtica.

Per tal de seleccionar els àpats i calcular les variables d'entrada, hem programat un script de MATLAB que permet avaluar la sortida dels models d'Hovorka a partir de les dades de cada àpat. El codi complet d'aquest script es pot veure a l'annex A.2.

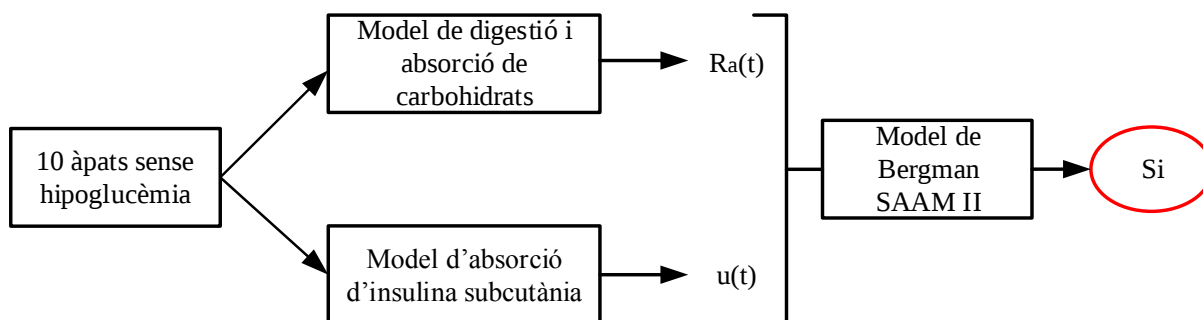


Figura 4.3 Metodologia de l'ajust

D'acord amb el funcionament del SAAM II, caldrà introduir un límit superior i inferior al paràmetre ajustable S_i , tenint en compte la variabilitat entre els àpats d'un mateix pacient i entre els diferents individus. Pel nostre ajust de la sensibilitat insulínica, hem agafat un límit inferior de 10^{-4} i un límit superior de 10^{-2} . El SAAM II fa servir els límits del paràmetre com a part del procés d'ajust. Els valors de la resta de paràmetres són fixes i el seu valor es mostra a la Taula 4.3.

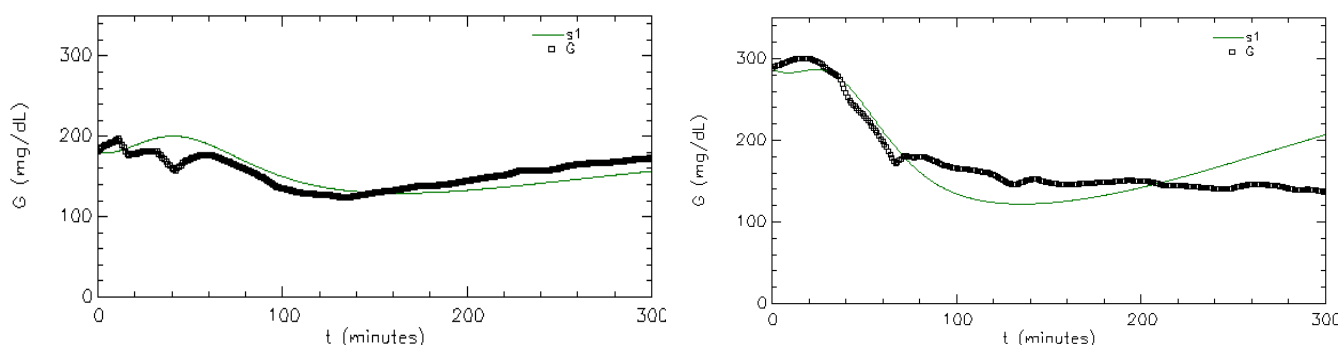


Figura 4.4 Ajust de les corbes de glucosa dels pac. 8 i 10 (en verd la simulada i en negre l'experimental)

Alguns dels àpats seleccionats per l'ajust, resulten en estimacions de la sensibilitat que es troben al límit superior o inferior. Aquest fet es dona en àpats amb quantitats de carbohidrats no habituals pel pacient (excessivament grans o petites), amb bolus d'insulina fora de la dosi normal o una combinació de les anteriors. Per aquest motiu, hem decidit no tenir en compte aquests àpats a l'hora d'estimar el valor final de S_i . Això fa que no disposem de 10 àpats d'ajust per cada pacient, però permet obtenir un valor final més fidel a la realitat.

Per cada àpat ajustat, podem obtenir la corba de glucosa simulada amb el valor del paràmetre estimat i comparar-la amb la corba real. La Figura 4.4 mostra un exemple de la corba d'ajust per un àpat del pacient 8 i un altre del pacient 10. En verd, veiem la corba obtinguda del model i en negre la corba del nivell de glucosa real.

Finalment, el resultat de l'ajust de S_i ($\text{mL} \cdot \text{mU}^{-1} \cdot \text{min}^{-3}$) es mostra a la Taula 4.4. Podem veure que el nombre d'àpats vàlids per l'ajust varia d'un pacient a l'altre, donant-nos una idea de com de bé s'ajusta aquell pacient al model proposat. Com a valor del paràmetre de sensibilitat insulínica, agafarem la mitjana dels valors obtingut en l'ajust. D'aquesta manera, la optimització que farem amb el programa de càlcul de l'índex de risc disposa d'un valor inicial ajustat al pacient. Les corbes d'ajust de cadascun dels àpats es poden veure a l'annex C.

Àpat	Pacient				
	1	3	4	5	6
1	8,07E-04	1,20E-03	1,24E-03	1,00E-03	1,10E-03
2	8,72E-04	1,31E-03	1,82E-03	1,00E-03	6,76E-04
3	1,34E-03	1,44E-03	9,32E-04	9,68E-04	3,30E-03
4	2,64E-03	7,93E-04	1,00E-03	5,30E-04	1,00E-03
5	1,87E-03	1,09E-03	2,08E-03	1,90E-03	1,26E-04
6	1,82E-03	1,32E-03	2,11E-04	1,20E-03	3,50E-04
7	3,10E-03	8,81E-04	3,56E-03	9,61E-04	1,10E-03
8	3,74E-03	3,77E-04	1,84E-03	4,59E-04	3,98E-04
9	1,27E-03	5,14E-04	1,26E-03	1,60E-03	8,59E-04
10	2,74E-03	8,47E-04	2,81E-03	8,44E-04	
Mitjana	2,02E-03	9,77E-04	1,67E-03	1,05E-03	9,90E-04
SD	9,95E-04	3,55E-04	9,76E-04	4,38E-04	9,34E-04

Àpat	Pacient			
	7	8	9	10
1	1,20E-03	1,80E-03	5,79E-04	4,15E-03
2	2,42E-03	1,00E-03	1,35E-03	8,87E-04
3	5,53E-03	2,00E-03	7,62E-04	1,84E-03
4	3,03E-04	2,08E-03	8,75E-04	4,99E-03
5	7,88E-04	6,46E-04	8,43E-04	2,04E-03
6	7,88E-04	1,60E-03	2,78E-03	4,12E-03
7	3,16E-03	1,10E-03	8,93E-04	1,47E-03
8		2,00E-03	2,10E-03	4,15E-03
9		2,74E-03	9,74E-04	2,15E-03
10		1,20E-03		1,47E-03
Mitjana	2,03E-03	1,62E-03	1,24E-03	2,73E-03
SD	1,85E-03	6,29E-04	7,31E-04	1,46E-03

Taula 4.4 Resultat de l'ajust de S_i

4.5.4. Recull dels valors dels paràmetres

Un cop determinat el paràmetre de sensibilitat insulínica, ja disposem de tots els paràmetres necessaris per l'optimització. Les següents taules recullen un resum de tots els paràmetres necessaris pels diferents models i el seu valor.

Paràmetre	Valor
A_g	0,9
$t_{\max,G}$ (min)	30

Paràmetre	Valor
$t_{\text{infusió}}$ (min)	0,9
$t_{\max,I}$ (min)	55

Taula 4.5 Valors dels paràmetres dels models d'Hovorka

Paràmetre	Pacient				
	1	3	4	5	6
p_1 (min^{-1})	0,029	0,029	0,029	0,029	0,029
p_2 (min^{-1})	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
p_4 (mL^{-1})	0,098	0,098	0,098	0,098	0,098
n (min^{-1})	0,2361	0,2361	0,2361	0,2361	0,2361
S_i ($\text{mL mU}^{-1} \text{min}^{-3}$)	2,02E-03	9,77E-04	1,67E-03	1,05E-03	9,90E-04
V_g (dL)	138,195	173,9	102,49	124,505	112,11
B_w (kg)	74,7	94	55,4	67,3	60,6

Paràmetre	Pacient			
	7	8	9	10
p_1 (min^{-1})	0,029	0,029	0,029	0,029
p_2 (min^{-1})	0,03	0,03	0,03	0,03
p_4 (mL^{-1})	0,098	0,098	0,098	0,098
n (min^{-1})	0,2361	0,2361	0,2361	0,2361
S_i ($\text{mL mU}^{-1} \text{min}^{-3}$)	2,03E-03	1,62E-03	1,24E-03	2,73E-03
V_g (dL)	93,425	102,675	136,16	118,77
B_w (kg)	50,5	55,5	73,6	64,2

Taula 4.6 Valors dels paràmetres del model de Bergman

4.6. Selecció d'àpats per l'optimització

Per l'optimització dels paràmetres utilitzant el programa de càlcul de l'índex de risc, s'han seleccionat 54 àpats de cada pacient (amb els seus corresponents perfils de glucosa). Tal com hem vist a la Taula 4.2, hi ha pacients pels quals no hem pogut arribar a la xifra de 54 àpats, això farà que haguem de seleccionar tots els menjars disponibles i fer les modificacions necessàries al programa per fer la optimització amb menys mostres.

Amb l'objectiu d'obtenir un bon resultat d'aquesta optimització, ens interessarà que els àpats seleccionats siguin representatius de les diferents situacions que es poden produir. Per aquest

motiu, s'han seleccionat els menjars de cada pacient intentant mantenint unes proporcions de 40% d'àpats sense hipoglucèmia, 20% amb hipoglucèmia severa, 20% amb hipoglucèmia moderada i 20% amb hipoglucèmia lleu; sempre que el nombre d'àpats amb aquell esdeveniment ho permetés. Un altre element a tenir en compte a l'hora de seleccionar els àpats és la quantitat de carbohidrats, ja que els menjars amb ingestes de carbohidrats baixes poden afectar negativament l'optimització. Amb aquest objectiu, hem fixat una cota inferior de 20g carbohidrats per la selecció dels àpats. En el cas del pacient 5 passa el contrari, hi ha alguns àpats que tenen un contingut d'hidrats de carboni anormalment elevat, en aquest cas també s'ha fixat una cota màxima de 150g de carbohidrats.

Per dur a terme aquesta selecció, hem desenvolupat un script de MATLAB que selecciona els menjars del pacient segons aquest criteri de proporcionalitat, sempre que sigui possible, i que també permet triar els àpats segons la ingesta de carbohidrats associada. D'aquesta manera, podem prioritzar els àpats amb ingestes de carbohidrats per sobre d'un cert valor amb l'objectiu d'obtenir una millor optimització. A més, ha estat necessari adaptar el format dels fitxers al que admet el programa. A l'annex A.3 es pot veure el codi complet d'aquest programa.

Pacient	Àpats	Àrea Hipo Gran	Àrea Hipo Mitjana	Àrea Hipo Petita	Sense Hipo	CHO >40g
1	54	25,93%	3,70%	5,56%	64,81%	53,70%
3	54	20,37%	14,81%	22,22%	42,59%	100,00%
4	54	24,07%	11,11%	20,37%	44,44%	70,37%
5	54	25,93%	9,26%	18,52%	46,30%	96,30%
6	24	20,83%	0,00%	37,50%	41,67%	58,33%
7	23	30,43%	0,00%	0,00%	69,57%	0,00%
8	36	16,67%	5,56%	22,22%	55,56%	47,22%
9	27	14,81%	18,52%	25,93%	40,74%	96,30%
10	54	44,44%	0,00%	5,56%	50,00%	50,00%

Taula 4.7 Resum d'àpats seleccionats per l'optimització

Finalment, aplicant tots aquests criteris de selecció s'ha arribat a la xifra de 54 àpats vàlids pels pacients 1, 3, 4, 5 i 10. En el cas dels pacients 6, 7, 8 i 9 la xifra de menjars vàlids ha estat de 24, 23, 36, i 27 àpats, respectivament. A la Taula 4.7 podem veure un resum de la secció d'àpats i podem comprovar que pels pacients 3, 4 i 5 hem aconseguit una distribució de menjars propera a la desitjada. Una altra dada que podem veure a la taula és la proporció

d'àpats amb ingestes de carbohidrats superiors a 40g presents a la selecció final, ja que els menjars amb quantitats de carbohidrats grans permeten una millor optimització. Tal com hem dit, s'han prioritzat els àpats amb ingestes de carbohidrats majors, ja que permetran una millor optimització.

4.7. Resultats de l'optimització

El programa de càlcul de l'índex de risc ens permet ajustar els valors dels paràmetres $t_{\max,G}$ i S_i , a les corbes de glucosa de cada pacient. Tal com hem dit, aquesta optimització es fa de manera qualitativa, comparant l'aproximació de l'àrea real amb l'àrea obtinguda de la simulació. A partir de l'àrea d'hipoglucèmia calculada, podrem fer una estimació de l'índex de risc.

Pel que fa als resultats de l'optimització, pels pacients 3, 4, 5 i 10 el programa ha pogut calcular valors de S_i i $t_{\max,G}$ que ajustaven les corbes de glucosa. Pels pacients 1, 6, 7, 8, 9 aquesta optimització no ha estat possible. Per els pacients 6, 7, 8 i 9 el fet de disposar d'una mostra petita d'àpats no ens ha permès fer-ne una bona selecció, obligant-nos a optimitzar àpats amb quantitats de carbohidrats molt baixes o bé amb molt pocs fenòmens d'hipoglucèmia (tal i com es veu a la Taula 4.7). Pel que fa al pacient 1, tot i que si que hem arribat a la xifra dels 54 àpats, la quantitat d'àpats amb ingestes de carbohidrats superiors a 40 grams és baix i la distribució dels diferents esdeveniments d'hipoglucèmia no s'ajusta a l'adequada.

En aquests casos en els que la optimització no ha estat possible, s'ha fet un càlcul amb valors de sensibilitat propers als utilitzats en l'ajust i variant el $t_{\max,G}$. Més endavant caldrà discutir si els resultats obtinguts amb aquest mètode són prou bons com per tenir-los en compte.

A la Taula 4.8 podem veure els resultats de l'optimització dels diferents pacients. Els pacients en els que no s'ha pogut obtenir un valor optimitzat estan marcats amb un asterisc.

A partir d'aquests paràmetres, podrem simular l'evolució de la glucosa del pacient i amb aquesta informació calcular l'àrea d'hipoglucèmia i, en conseqüència, l'índex de risc de cada àpat.

Pacient	S_i	$t_{\max,G}$
1*	3,5E-3*	80*
3	1,37E-3	105
4	1,50E-3	35
5	1,78E-3	80
6*	9,9E-4*	30*
7*	2,03E-3*	30*
8*	1,62E-3*	30*
9*	1,5E-3*	35*
10	1,09E-3	35

Taula 4.8 Resultats de l'optimització

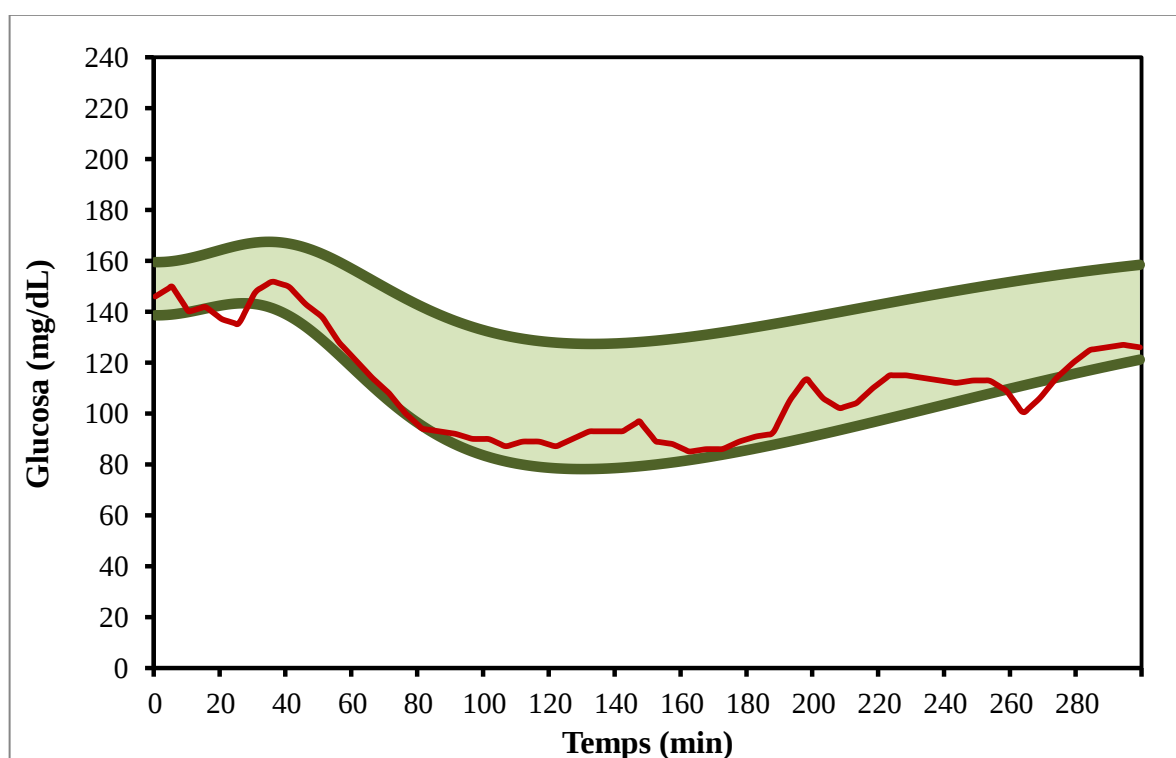


Figura 4.5 Glucosa simulada i glucosa real (pacient 3)

La Figura 4.5 mostra el resultat de la simulació de glucosa per un àpat del pacient 3. La zona en verd és l'interval de glucosa previst i en vermell podem veure la corba de glucosa real donada pel monitor.

5. ÍNDEX DE RISC D'HIPOGLUCÈMIA

Un cop realitzada l'optimització dels paràmetres S_i i $t_{\max,G}$ hem obtingut una simulació intervalar de les corbes de glucosa dels diferents àpats de cada pacient. A partir d'aquestes corbes, s'ha calculat l'àrea de la mateixa que es troba en la zona d'hipoglucèmia. Aquesta superfície ens donarà una idea del risc que té el pacient de patir una hipoglucèmia, lògicament a major àrea, més gran serà el risc de que es produeixi aquest fenomen.

En aquest capítol, estudiarem si la predicció de l'aplicació ha estat encertada i discutirem com, mostrar la informació de l'índex de risc al pacient. Principalment ens fixarem en els resultats dels pacients en els que s'ha pogut obtenir valors dels paràmetres optimitzats per l'aplicació, és a dir, ens centrarem en els pacients 3, 4, 5 i 10. A l'annex D s'hi pot trobar els resultats de les àrees d'hipoglucèmia per aquests pacients.

A l'hora de donar una predicció al pacient, ens interessarà que quan s'identifiqui una hipoglucèmia sigui perquè realment puguem assegurar que aquesta es produirà, intentant reduir el nombre de falsos positius.

5.1. Classificació de resultats

Tal com hem dit, la nostra aplicació permet calcular les àrees d'hipoglucèmia de cada àpat. D'aquesta manera, podrem comparar aquest càlcul de l'àrea amb l'aproximació que en vam fer, per tal de determinar si la predicció ha estat encertada.

Atès que l'àrea real no és més que una aproximació, no té sentit comparar el valor numèric obtingut de la simulació amb el valor real. A part, també cal discutir a partir de quin valor de l'àrea simulada considerarem que s'ha produït una hipoglucèmia. Amb aquest objectiu, classificarem els resultats de les àrees obtingudes segons si ens permeten assegurar que hi ha hagut hipoglucèmia o bé si, per contra, el nivell de glucosa s'ha mantingut dins del rang de normalitat. Hi haurà àpats en els que els valors de l'àrea no ens permetrà assegurar ni una cosa ni l'altra, aquests menjars els identificarem com a "no classificats".

Anar variant els llimars d'aquesta classificació ens permetrà obtenir una classificació de les àrees que s'ajusti al que nosaltres volem, una detecció d'hipoglucèmies que ens permeti

assegurar amb certesa que quan doni un avís sigui perquè realment s'hagués produït una hipoglucèmia.

A la Taula 5.1 podem veure la classificació d'alguns àpats del pacient 4. Els nombres entre parèntesis indiquen els llindars d'aquesta classificació, per exemple si el llindar indicat és "0-3-5" vol dir que considerarem que no hi ha hipoglucèmia si l'àrea es situa entre 0 i 3, com menjar no classificat si l'àrea es troba entre 3 i 5; i com a positiu si l'àrea és superior a 5. Pel que fa a la classificació de l'àrea real, considerarem valors de superfície de 0 com a negatius, els valors de 2 i 5 com a no classificats i 15 com a positius. Recordem que l'àrea real en no és més que una estimació que pren els valors discrets 0, 2, 5 i 15.

Àrea real	Àrea simulada	Classificació Àrea Real	Classificació Àrea Simulada		
		(0-2/5-15)	(0-3-5)	(0-3-10)	(0-1-15)
15	1,23	Positiu	Negatiu	Negatiu	No Classificat
15	32,90	Positiu	Positiu	Positiu	Positiu
0	0	Negatiu	Negatiu	Negatiu	Negatiu
2	0	No Classificat	Negatiu	Negatiu	Negatiu
15	0	Positiu	Negatiu	Negatiu	Negatiu
2	0,20	No Classificat	Negatiu	Negatiu	Negatiu
0	0	Negatiu	Negatiu	Negatiu	Negatiu
0	0	Negatiu	Negatiu	Negatiu	Negatiu
0	0	Negatiu	Negatiu	Negatiu	Negatiu
15	38,02	Positiu	Positiu	Positiu	Positiu
5	8,73	No Classificat	Positiu	No Classificat	No Classificat
15	47,57	Positiu	Positiu	Positiu	Positiu
Total Positiu		5	4	3	3
Total No Classificat		3	0	1	2
Total Negatiu		4	8	8	7

Taula 5.1 Classificació dels resultats segons els llindars

5.2.Sensibilitat i especificitat

A partir de la classificació de les àrees, podem identificar els àpats els quals la predicció ha estat encertada. Per avaluar la nostra predicció, classificarem els àpats en vertaders positius, falsos positius, vertaders negatius i falsos negatius (per aquesta classificació no tindrem en compte els menjars identificats com a "No Classificat").

Direm que la predicció ha resultat en: un vertader positiu (VP) quan es predigui una hipoglucèmia que realment s'ha produït, un fals positiu (FP) quan es predigui una hipoglucèmia que no s'ha donat, un vertader negatiu (VN) quan s'identifiqui com a negatiu un àpat en el que no hi ha hagut hipoglucèmia i fals negatiu (FN) quan no es predigui una hipoglucèmia que s'ha produït.

A partir d'aquesta classificació, podrem determinar la sensibilitat i especificitat del nostre estimador. La sensibilitat ens indica la capacitat de l'estimador de donar com a positius els casos en els que realment s'ha produït una hipoglucèmia, com més petita sigui la quantitat de FN millor serà la sensibilitat. En canvi, la especificitat mesura la proporció d'episodis sense hipoglucèmia correctament identificats com a tal. En aquest cas, disminuint el nombre de FP millorarà l'especificitat. Les equacions Equació 5.1 i Equació 5.2 mostren el càlcul de la sensibilitat i especificitat.

$$\text{Sensibilitat} = \frac{VP}{VP + FN}$$

Equació 5.1

$$\text{Especificitat} = \frac{VN}{VN + FP}$$

Equació 5.2

Tal com hem dit, ens interessarà que la nostra predicció tingui una especificitat alta, de manera que quan es predigui una hipoglucèmia puguem assegurar que aquesta realment es produirà. D'aquesta manera el pacient sabrà que, quan l'indicador l'avisa, és perquè realment es produirà una hipoglucèmia. Buscarem doncs, els llindars de classificació que ens permetin reduir el nombre de falsos positius. En cas contrari, podríem tenir una aplicació que avisés constantment al pacient en situacions en les que no es produirà hipoglucèmia i podria donar-se el cas que el pacient deixés de parar atenció a l'estimador.

Lògicament, en canviar els límits de classificació de les àrees, els valors de sensibilitat i especificitat variaran. Això farà que per cada pacient, triem l'interval d'àrea que més s'ajusti als resultats que volem. A la Taula 5.2 podem veure els resultats de la predicció pels pacients

3, 4, 5 i 10; juntament amb els càlculs d'especificitat i sensibilitat de les prediccions. Aquests valors s'han obtingut utilitzant diferents llindars d'àrea i escollint el que permetia obtenir millors resultats (més especificitat i menys àpats no classificats). Recordem que per aquests quatre pacients hem utilitzat una mostra de 54 àpats. Veiem que l'especificitat dels llindars triats per cada pacient supera en tots els casos el 92%, cosa que ens permetrà assegurar que en la majoria d'escenaris on l'aplicació indiqui un positiu serà perquè realment hi haurà una hipoglucèmia. Pel que fa a la sensibilitat, podem veure que és generalment baixa per tots quatre pacients. Això implica que la quantitat de FP és elevada, per tant hi haurà ocasions en les que l'indicador no mostra el risc d'hipoglucèmia quan aquest realment hi és. En la majoria dels pacients, es pot veure que la quantitat d'àpats no classificats és força elevada, superant el 30% en els pacients 3, 4 i 5. Aquesta situació en principi no és la ideal, però és el preu que s'ha de pagar si volem que l'indicador de risc tingui una especificitat elevada.

Pacient	3		4	
Llindar àrea	0-3-30		0-1-15	
VN	37,04%	20	40,74%	22
FP	1,85%	1	3,70%	2
FN	11,11%	6	9,26%	5
VP	5,56%	3	11,11%	6
No Classificats	44,44%	24	35,19%	19
Especificitat	0,95		0,92	
Sensibilitat	0,33		0,55	

Pacient	5		10	
Llindar àrea	0-3-5		0-3-10	
VN	42,59%	23	48,15%	26
FP	3,70%	2	1,85%	1
FN	12,96%	7	35,19%	19
VP	12,96%	7	9,26%	5
No Classificats	27,78%	15	5,56%	3
Especificitat	0,92		0,96	
Sensibilitat	0,50		0,21	

Taula 5.2 Resultats d'especificitat i sensibilitat dels pacients (Pacients amb optimització)

Pel que fa als pacients restants (1, 6, 7, 8 i 9), tal i com hem dit a l'apartat 4.7, hem obtingut prediccions utilitzant els valors de sensibilitat obtinguts a l'ajust i seleccionant manualment valors de $t_{\max,G}$. En el cas dels pacients 6 i 7 no ha estat possible obtenir resultats prou bons com per tenir-los en compte. Això segurament és deu a que la quantitat d'àpats disponibles és baixa i ha obligat a fer una selecció que inclou un alt percentatge de menjars amb quantitats petites de carbohidrats. Pels altres pacients, s'han obtingut les prediccions mostrades a la Taula 5.3.

Pacient	1*		8*		9*	
Llindar àrea	0-5-10		0-3-7		0-1-7	
VN	46,30%	25	47,22%	17	29,63%	8
FP	16,67%	9	5,56%	2	11,11%	3
FN	11,11%	6	11,11%	4	7,41%	2
VP	12,96%	7	5,56%	2	7,41%	2
No Classificats	12,96%	7	30,56%	11	44,44%	12
Especificitat	0,74		0,89		0,72	
Sensibilitat	0,54		0,33		0,5	

Taula 5.3 Resultats d'especificitat i sensibilitat (pacients sense optimització)

En aquest cas, veiem que l'especificitat de l'indicador és inferior a la dels pacients amb optimització, en canvi, la sensibilitat agafa valors similars. Tot i això, l'especificitat segueix prou elevada com per considerar que l'indicador és útil també per aquests pacients.

5.3. Corbes ROC

A partir dels diferents llindars amb els que hem classificat les dades, podem elaborar les corbes ROC per cada pacient. Aquestes corbes són una representació gràfica que mostren el comportament d'un classificador binari (en el nostre cas hipoglucèmia/no hipoglucèmia) a mesura que anem variant el llindar de classificació. La corba s'obtindrà representant la sensibilitat respecte a 1-especificitat pels diferents thresholds.

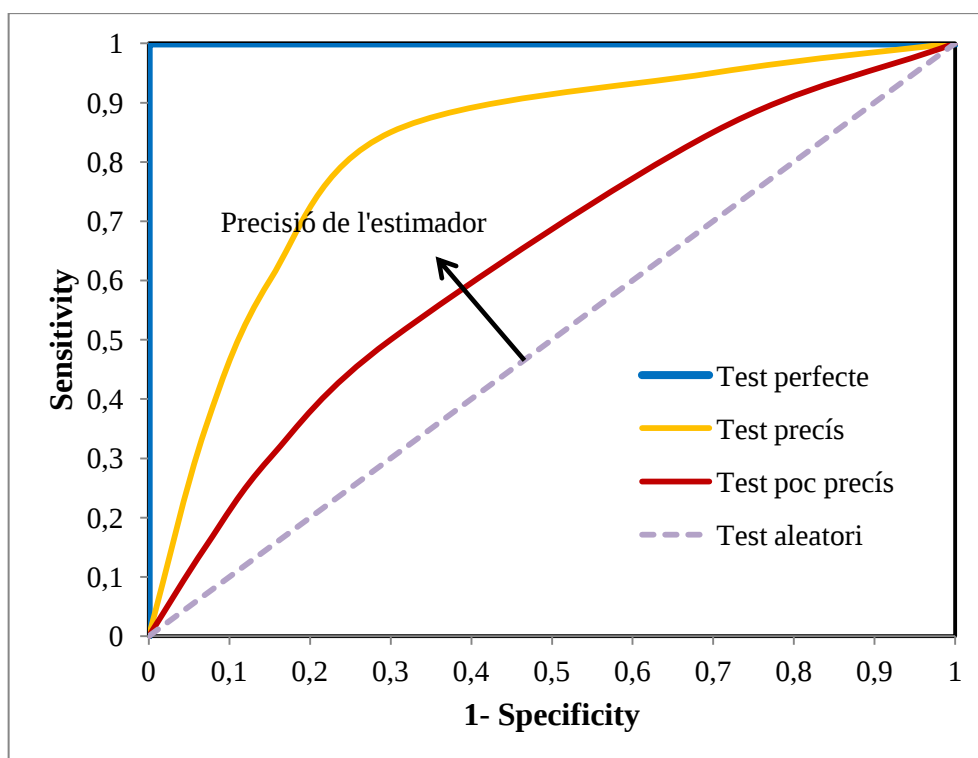


Figura 5.1 Corbes ROC

La corba ROC és molt utilitzada a l'hora d'avaluar test diagnòstics, ja que ens ajuda a determinar a partir de quin llindar s'ha de considerar que el nostre estimador no està prenent un valor normal. Si fixem un llindar massa elevat, és probable que no detectem com a positius esdeveniments que sí que ho són. Això farà que la sensibilitat del nostre estimador sigui baixa. En canvi, si fixem un valor llindar baix, donarem com a positius esdeveniments que en realitat no ho són. En aquest cas, la especificitat del nostre estimador serà baixa.

A la Figura 5.1 podem veure el traçat de les corbes ROC per diferents tests. La línia de punts representa un estimador aleatori (suposant una mostra prou gran), com més ens allunyem d'aquesta línia i ens acostem al punt de sensibilitat i especificitat 1, millor serà el nostre paràmetre diagnòstic.

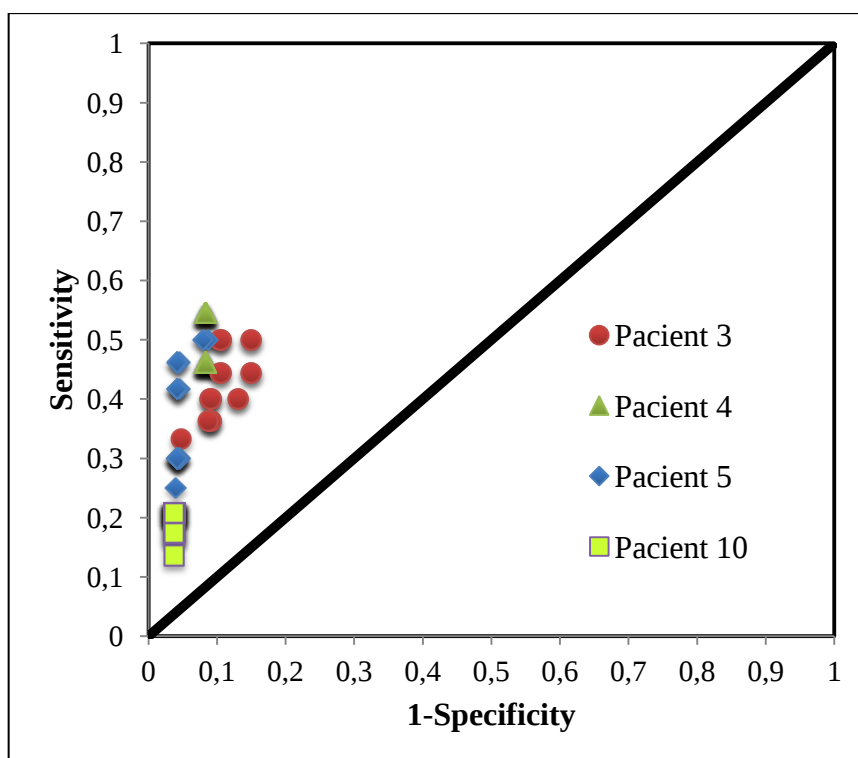


Figura 5.2 Representació ROC (optimització)

Donat que només disposem de 54 àpats pels pacients en els que s'ha pogut fer l'optimització, no té sentit intentar obtenir la corba ROC completa. Tot i això, serà interessant veure en quina zona del gràfic es troba l'estimador per cada llindar ja que ens permetrà avaluar-ne la sensibilitat i especificitat. La Figura 5.2 mostra els resultats de sensibilitat i especificitat dels pacients. Podem veure que la nostra estimació del risc permet obtenir prediccions bastant precises dels episodis d'hipoglucèmia. El pacient pel qual tenim pitjors resultats és el pacient deu, però ajustant els llindars de detecció podem obtenir valor de sensibilitat i especificitat millors.

La Figura 5.3 mostra la representació ROC pels pacients en els que no ha estat possible fer la optimització, però en els que sí que s'han obtingut prediccions amb una precisió acceptable. En aquest cas, podem veure que en general tots els punts es troben a una zona més propera a la diagonal, el que indica que l'indicador es comporta pitjor que en l'altre grup de pacients. Malgrat això, per tots els llindars dels tres pacients la sensibilitat i especificitat es troben per sobre de la diagonal que marca l'aleatorietat.

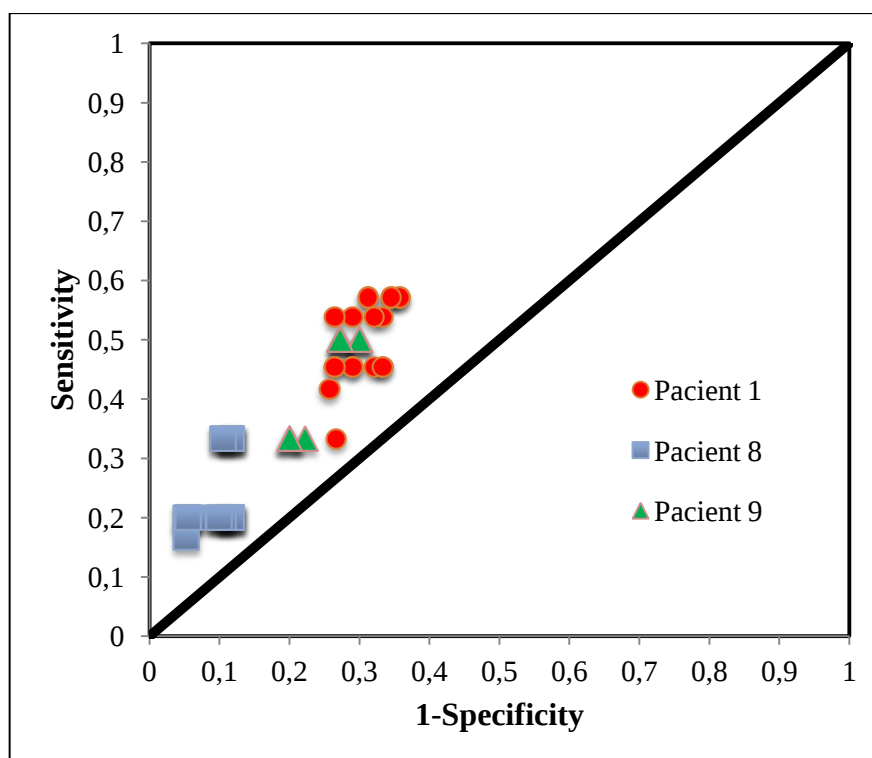


Figura 5.3 Representació ROC (sense optmització)

5.4.Representació del risc d'hipoglucèmia

Un cop hem pogut determinar que el model diagnòstic permet predir amb certesa suficient els episodis d'hipoglucèmia, cal decidir com mostrem la informació sobre el risc de que es produeixi aquest fenomen al pacient. El valor numèric de l'àrea d'hipoglucèmia, tot i ser el paràmetre que nosaltres fem servir per estimar el risc, no té un significat clar pel pacient ja que no deixa de ser un valor numèric. Per un pacient serà difícil decidir si el risc amb una àrea de valor 10 és elevat o baix.

Per aquest motiu, a partir dels llindars fixats per cada pacient a l'apartat 5.1, classificarem el risc en tres nivells de colors (de manera anàloga a un semàfor):

- Vermell: Predicció d'hipoglucèmia. L'àrea simulada supera el llindar fixat.
- Groc: Menjar no classificat. No podem assegurar si es produirà o no una hipoglucèmia.
- Verd: Predicció de no hipoglucèmia. L'àrea simulada és 0 o no arriba al llindar fixat.

Els thresholds de l'àrea fixats, ens hauran de permetre prediccions prou precises, tals que, quan l'indicador de risc sigui vermell suposi una probabilitat molt elevada de que es produeixi una hipoglucèmia. Aplicant aquesta classificació als pacients 1, 3, 4, 5, 8, 9 i 10 obtindríem la distribució mostrada a la Taula 5.4. El risc vermell comprèn tant els VP com els FP, mentre que el risc verd inclou tant els VN com els FN.

Pacient	3		4		5		10	
Vermell	4	7,41%	8	14,81%	9	16,67%	6	11,11%
Groc	24	44,44%	19	35,19%	15	27,78%	3	5,56%
Verd	26	48,15%	27	50,00%	30	55,56%	45	83,33%

Pacient	1		8		9	
Vermell	16	29,63%	4	11,11%	5	18,52%
Groc	7	12,96%	11	30,56%	12	44,44%
Verd	31	57,41%	21	58,33%	10	37,04%

Taula 5.4 Risc dels àpats dels pacients

5.5. Comprovació de la predicció amb els valors optimitzats

Donat que el nombre d'àpats dels que disposem pel pacient 3 és molt elevat (196 àpats), podem comprovar si l'optimització que hem fet amb la mostra inicial també s'ajusta a un nou conjunt d'àpats. Hem agafat com a valors de S_i i de $t_{\max,G}$ els resultants de la optimització, els quals podem veure a la Taula 4.8. La distribució de les àrees d'hipoglucèmia dels àpats de la comprovació la podem veure a la Taula 5.5. En aquest cas veiem que encara que no tenim cap àpat amb àrea d'hipoglucèmia mitjana, tenim una quantitat acceptable de mostres amb les altres classificacions d'àrea d'hipoglucèmia. A més, veiem que tots els menjars de la mostra superen els 40 grams de carbohidrats, tal i com ens interessa per tal d'obtenir una millor predicció.

Pacient	Àpats	Àrea Hipo Gran	Àrea Hipo Mitjana	Àrea Hipo Petita	Sense Hipo	CHO >40g
3	54	18,52%	0,00%	22,22%	59,26%	100,00%

Taula 5.5 Àpats comprovació

Amb aquestes dades i aplicant els mateixos llindars que els utilitzats a l'apartat 5.2 per aquest pacient, obtenim la predicció de la Taula 5.6.

Pacient	3	
Llindar àrea	0-3-30	
VN	44,44%	24
FP	1,85%	1
FN	14,81%	8
VP	3,70%	2
No Classificats	35,19%	19
Especificitat	0,96	
Sensibilitat	0,2	

Taula 5.6 Resultats de la predicció

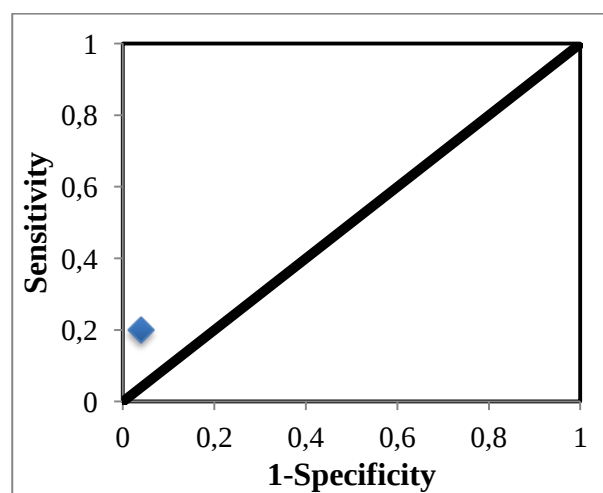


Figura 5.4 Representació ROC

Pacient	3	
Vermell	3	5,56 %
Groc	19	35,19%
Verd	32	59,26%

Taula 5.7 Risc dels àpats de la comprovació

A partir d'aquestes dades podem representar quin ha estat l'indicador de risc per aquest conjunt d'àpats. Tal i com passava abans, el nombre de positius és baix, però aconseguim que la majoria d'aquests positius siguin d'àpats que efectivament han derivat en una hipoglucèmia. Pel que fa la sensibilitat el valor aconseguit és bastant baix, el que suposarà que el nombre de falsos negatius sigui elevat. La representació de l'indicador de risc fent servir l'analogia del semàfor, la podem veure a la Taula 5.7. A l'annex E hi podem trobar la predicció de l'àrea resultant d'aquesta comprovació.

Lògicament, de la mateixa manera que hem fet aquest càlcul per un conjunt de 54 àpats, el podríem fer per un sol àpat coneixent la quantitat de carbohidrats ingerida, la insulina (basal i bolus) i la glucosa basal. Aquest càlcul resultaria en una estimació del risc per un àpat donat, permetent al pacient ajustar la dosi d'insulina d'acord amb la nostra predicció.

6. PROPOSTA DE DISSENY DE L'APLICACIÓ DE SUPORT AL PACIENT

Amb l'objectiu de que el programa de càlcul que s'ha validat sigui útil pels pacients, caldrà desenvolupar una aplicació que els assisteixi a l'hora de controlar els nivells de glucosa. De manera que s'aconsegueixi evitar o, com a mínim, disminuir la freqüència dels episodis d'hipoglucèmia derivats del tractament.

Per tal de controlar la glucèmia, l'aplicació mostrarà al pacient l'estimació del risc d'hipoglucèmia per l'àpat, permetent ajustar el bolus d'insulina d'acord amb aquesta predicció. Donat que aquest càlcul requereix que s'ajustin els paràmetres dels models per cada pacient, caldrà trobar els valors d'aquests paràmetres a partir d'àpats anteriors i introduir-los a l'aplicació.

Un altre punt a destacar, és la necessitat que l'aplicació tingui una interfície senzilla i clara, de manera que pugui ser utilitzada per qualsevol pacient diabètic amb una formació mínima. Tenint en compte això, l'índex de risc estimat no es mostrarà com un valor (que pot ser difícilment interpretable), si no com un semàfor que amb tres colors mostrarà la predicció de risc per l'àpat.

A continuació, es proposa un possible disseny d'aquesta aplicació.

6.1.Recollida de dades i ajust dels paràmetres

Atès que aquesta aplicació ha d'incorporar el mètode de predicció desenvolupat en aquest treball, abans que el pacient en pugui fer ús serà necessari recollir dades dels àpats del pacient i del seu nivell de glucosa. La quantitat d'àpats necessària per fer aquest ajust l'hem fixat en 54 àpats, tot i que es pot ajustar segons la disponibilitat d'informació. Tot i això, com més gran sigui la quantitat de dades de les que disposem, més precisa serà la predicció del risc d'hipoglucèmia. Cal recordar els requisits que han de complir els àpats del pacient per ser aptes per la nostra aplicació, i per tant l'ajust. (veure apartat 4.1.1).

Un cop es disposi de prou dades del pacient, es podrà procedir a fer l'ajust dels paràmetres d'acord a la metodologia recollida en aquest treball. Una vegada determinats els valors de les diferents variables, s'introduiran a l'aplicació i aquesta estarà llesta per funcionar.

6.2. Condicions de funcionament

L'aplicació proposada en aquest treball, serà capaç de predir el risc d'hipoglucèmia en les cinc hores posteriors a un àpat donat coneixent una sèrie de dades (quantitat de carbohidrats, insulina i glucosa basal). Tot i això, cal tenir en compte unes quantes condicions a l'hora de fer-ne ús.

Primer de tot, és necessari ser conscient de que l'aplicació està ajustada per un pacient en concret i no en cas de ser utilitzada per una altra persona el més segur és que les prediccions siguin majoritàriament errònies. A més, la predicció tan sols té en compte una sola ingesta de carbohidrats, la qual ha d'estar prou allunyada en el temps de la ingesta anterior com perquè aquesta no distorsioni el nivell de glucosa (fixarem un temps prudencial de 5 hores). També cal dir que perquè el resultat de la predicció sigui fiable cal que la ingesta de carbohidrats superi un valor mínim, ja que si no el model no permet obtenir bons resultats. Aquest valor mínim el fixarem en 30 grams de carbohidrats.

La precisió de l'aplicació es pot veure afectada per la conducta del pacient en el marge de temps de la predicció, és a dir, si el pacient fa una altra ingesta de carbohidrats o fa alguna activitat que pugui afectar el seu nivell de glucosa (com per exemple fer esport) la predicció deixa de ser vàlida.

Tenint en compte aquestes restriccions, la nostra aplicació podrà convertir-se en una eina útil pel control de la glucosa dels pacients diabètics.

6.3. Estructura de l'aplicació

Aquesta serà la pantalla d'inici de l'aplicació i des de la qual s'accedirà a les diferents funcions.

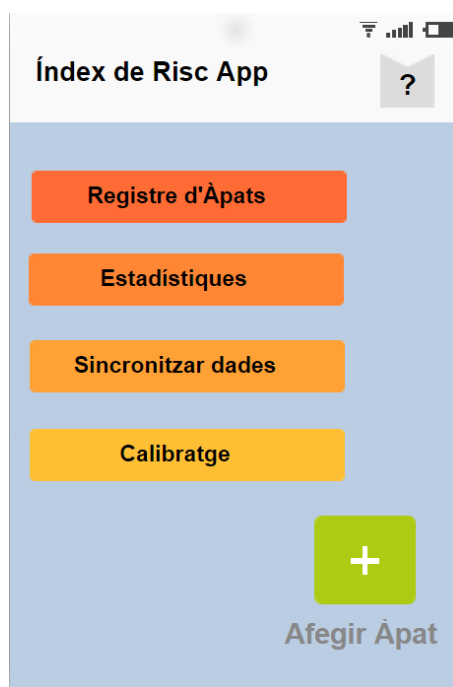
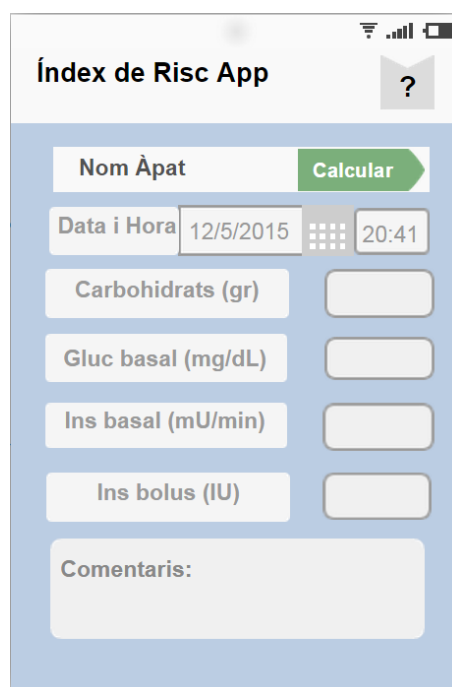


Figura 6.1 Pantalla inici

6.3.1. Afegir un nou àpat i predicció de risc

Des de la pantalla d'inici, podem afegir un nou àpat per tal d'avaluar-ne el risc d'hipoglucèmia. En aquest menú, el pacient haurà d'introduir les dades de l'àpat necessàries per tal de realitzar l'estimació, a més d'altra informació que ha de permetre fer un millor seguiment dels àpats i el seu ajust al model proposat. Les dades a introduir seran: la data i la hora de l'àpat, la quantitat de carbohidrats ingerida, la insulina basal i la insulina bolus. També es podrà donar un nom que permeti identificar l'àpat i afegir algun comentari que doni més informació sobre l'àpat o sobre les condicions del pacient, per exemple es podria anotar si s'ha realitzat activat física abans de l'àpat. D'aquesta manera, es podrà entendre millor el comportament de la glucèmia i alhora servirà al pacient com a diari on guardar l'històric dels àpats.



The screenshot shows a mobile application interface titled 'Índex de Risc App'. At the top right, there are status icons for signal, battery, and a help icon (a question mark in a circle). The form itself has a light blue background and contains the following fields and buttons:

- Nom Àpat**: A text input field.
- Calcular**: A green button with a white right-pointing arrow.
- Data i Hora**: A date and time selector showing '12/5/2015' and '20:41'.
- Carbohidrats (gr)**: A text input field.
- Gluc basal (mg/dL)**: A text input field.
- Ins basal (mU/min)**: A text input field.
- Ins bolus (IU)**: A text input field.
- Comentaris:**: A large text area for comments.

Figura 6.2 Formulari per afegir un nou àpat

Un cop entrades les dades, es podrà calcular l'estimació de l'índex de risc. Cal però, que abans d'iniciar el càlcul l'aplicació comprovi que tots els valors entrats es troben dins d'un rang "normal", per tal d'evitar errors d'entrada o bé d'unitats. Després d'una pantalla de càrrega que indiqui que l'aplicació està realitzant els càlculs de l'índex de risc, es mostrarà la pantalla amb el resultat de l'estimació. A partir d'aquesta pantalla, el pacient té la possibilitat de modificar alguna característica de l'àpat per realitzar un nou càlcul o bé confirmar l'àpat i guardar-lo al registre. Serà possible modificar el bolus d'insulina i tornar a calcular el risc amb aquest nou bolus, de manera que el pacient pugui ajustar el bolus d'insulina segons el risc de patir una hipoglucèmia posterior a l'àpat.



Figura 6.3 Resultat del càlcul de l'índex de risc

6.3.2. Registre d'àpats

El registre d'àpats permetrà veure l'històric de tots els àpats entrats a l'aplicació. Aquest llistat de menjars ha de fer la funció de diari pel pacient, en el qual podrà dur un control de la seva dieta i del seu tractament.

Aquest registre s'haurà de presentar en forma de llista, indicant algunes característiques identificatives de l'àpat com el dia i l'hora. A partir d'aquí, el pacient podrà accedir a tota la informació guardada sobre el menjar i afegir-hi un comentari. En principi, el pacient no ha de poder canviar la informació guardada, per tal d'evitar així que sigui modificada per error ja que és una informació que serà de molta utilitat per millorar l'aplicació.

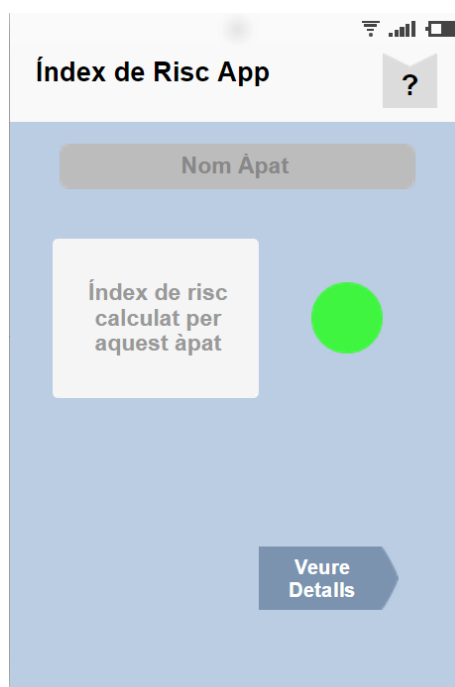


Figura 6.4 Registre del càlcul per un àpat

6.3.3. Estadístiques

En aquest apartat, es podran veure diferents paràmetres estadístics dels àpats registrats. Per exemple, la mitjana dels carbohidrats dels àpats entrats (permetent filtrar per hores per només tenir en compte els àpats en la mateixa franja horària), la relació entre carbohidrats i insulina pels diferents àpats o els valors de glucosa basal en diferents moments del dia. A part, també es podrà consultar el percentatge d'encert de les prediccions del risc. Aquesta informació s'ha de mostrar de manera clara i entenedora, tant en forma de text com en forma de gràfica.

6.3.4. Sincronitzar dades

Permet que les dades recollides per l'aplicació estiguin disponibles en algun altre dispositiu pel seu estudi.

6.3.5. Calibratge

En aquest apartat, es podran ajustar els valors dels paràmetres dels models. Tal i com hem dit, caldrà que aquests valors s'ajustin abans de que el pacient en faci ús de l'aplicació i posar mesures per tal que no siguin modificades per error (per exemple, demanant un codi per canviar-les). Per tal de determinar els valors dels diferents paràmetres, serà necessari primer

recollir dades dels àpats i glucosa del pacient, amb l'objectiu de dur a terme els ajustos des paràmetres de manera personalitzada. També ha de permetre canviar les unitats de les diferents variables d'entrada, per tal que s'ajustin a les que està acostumat a utilitzar el pacient.

Serà important fer un seguiment del resultat de les prediccions a partir de les dades del sensor de glucosa. D'aquesta manera es podran fer els ajustos necessaris als models per millorar les prediccions.

6.3.6. Ajuda

La icona de l'interrogant durà el pacient a l'ajuda de l'aplicació, on s'haurà d'explicar el funcionament de l'aplicació per si hi ha algun dubte o algun problema tècnic. En aquest apartat, s'hauran d'especificar les restriccions que té la nostra predicció com per exemple, el tipus d'insulina bolus o la distorsió de la predicció que pot provocar un àpat anterior massa proper. Seria interessant incloure un recull de preguntes freqüents per resoldre els dubtes més comuns entre els pacients.

6.4. Possibles millores

A continuació, detallaré algunes millores que pot incorporar l'aplicació però que considero que és més difícil dur-les a terme:

- Lectura de les dades de glucosa i insulina basal en temps real a partir del sensor de glucosa i la bomba d'insulina.
- Ajustar els paràmetres dels models segons si s'ha realitzat activitat física. També es poden modificar per ajustar-se als diferents comportaments del pacient al llarg del dia o bé quan un àpat surt de la normalitat (quantitat de carbohidrats fora dels valors típics pel pacient).
- Comprovar directament, amb les dades de glucosa, si la predicció de l'índex de risc ha estat encertada o no, sense necessitat que el pacient ens doni aquesta informació.
- Incorporar una calculadora de carbohidrats, que permeti al pacient millorar la precisió en l'estimació que en fa, cosa que resultarà en prediccions de risc més fiables.

7. ANÀLISI DE COSTOS

En aquest punt, tindrem en compte el cost la feina realitzada en aquest projecte.

S'ha considerat que únicament intervé una persona en el desenvolupament del treball a la qual se li assigna un preu per hora, en aquest preu s'hi inclouen totes les despeses derivades de la feina.

Una vegada calculats, tal i com es mostra a la Taula 7.1, els costos d'aquest projecte ascendeixen a 4.200 €.

Anàlisi de costos del projecte	
Tasca	Hores dedicades
Recerca d'informació	20
Recollida de dades	20
Simulacions i anàlisi de resultats	40
Disseny de l'aplicació	20
Redacció de la memòria	40
Total hores	140

€/hora	30
Cost total	4.200,00 €

Taula 7.1 Costos del projecte

8. CONCLUSIONS, MILLORES I AMPLIACIONS

Conclourem la memòria d'aquest projecte amb les conclusions del treball realitzat, possibles millores de la nostra recerca i futures tasques fora de l'àmbit del projecte.

8.1. Conclusions

En el marc d'aquest treball s'ha desenvolupat un indicador del risc d'hipoglucèmia per a pacients de T1DM. A partir de les dades reals, hem pogut comprovar que la nostra estimació del risc permet avaluar el perill d'hipoglucèmia d'un àpat donat amb una precisió suficient. La informació sobre el risc d'hipoglucèmia ha de servir al pacient per ajustar la dosi del bolus d'insulina a partir de les directrius donades pel seu metge. Això ha de contribuir a una reducció en el nombre d'episodis d'hipoglucèmia que pateix el pacient.

El fet de treballar amb un sistema complex com és la regulació de la insulina introdueix un alt grau d'incertesa a causa de la gran quantitat de variables que hi intervenen, a més, de la variabilitat intrínseca entre pacients i per un mateix pacient. Aquesta variabilitat l'hem pogut tenir en compte utilitzant MIA, però això no inclou moltes de les variables que escapen del nostre control. La senzillesa dels models utilitzats permet obtenir estimacions de risc de manera ràpida, a canvi de no tenir en compte alguns dels fenòmens que poden influir en el nivell de glucosa. Per exemple, no s'ha tingut en compte el temps de durada de l'àpat del pacient ni tampoc la diferència de temps entre aquest àpat i el bolus. Aquests elements, entre d'altres, expliquen les possibles diferències entre la nostra predicció i la realitat.

Durant la realització d'aquest projecte hem pogut veure com les dades dels nostres pacients reals tenen un comportament bastant diferent al de les dades simulades, a causa de la influència de factors externs en el nivell de glucosa. Això ha fet que alguns mètodes que es van aplicar a aquests pacients simulats no s'hagin pogut traslladar als real, com per exemple l'ajust personalitzat de molts dels paràmetres del model de Bergman.

Tot i això, hem comprovat que el nostre estimador de risc permet identificar els àpats amb un risc alt d'hipoglucèmia amb precisió, utilitzant un mètode senzill que pot fàcilment aplicable a d'altres pacients. Aquesta estimació del risc té certes limitacions, per exemple hem pogut

verificar que el model no és fiable a l'hora d'avaluar el risc en àpats amb ingestes de carbohidrats baixes.

L'indicador de risc proposat en forma de semàfor mostra al pacient de manera clara quin és el risc associat al bolus d'insulina i, en principi, ha de permetre al pacient ajustar la dosi d'insulina. Tal i com hem dit, hem pogut comprovar que la nostra predicció del risc s'ajusta prou bé als pacients amb els que hem treballat. Tot i això, donat que la quantitat de dades de les que disposem és petita, seria necessari veure com es comporta el nostre estimador davant d'una validació clínica formal.

8.2.Millores i ampliacions

A partir de la metodologia desenvolupada en aquest projecte es poden dur a terme diverses millores i ampliacions.

Primer de tot, desenvolupar una metodologia a partir de la proposada en aquest treball que permeti tenir en compte alguns dels factors que s'han passat per alt en la nostra proposta. Per exemple, un model que tingui en compte la durada de l'àpat o el temps que passa entre aquest i l'administració del bolus. També seria interessant intentar reduir les restriccions que limiten l'àmbit d'ús de l'aplicació.

En l'àmbit d'aquest projecte ens hem centrat en el risc d'hipoglucèmia, tot i això la metodologia emprada també és vàlida per estudiar el risc d'hiperglucèmia. D'acord amb això, seria relativament senzill incorporar el risc d'hiperglucèmia en el nostre indicador.

Una altre tasca a realitzar seria la validació del nostre estimador de risc amb més dades de pacients reals, ja que a partir de les utilitzades en aquest treball tan sols s'ha pogut fer la comprovació amb set pacients dels deu que teníem inicialment. A part d'això, cal estudiar si realment és interessant seguir prioritzant l'especificitat o si, per contra, és beneficiós que l'indicador avisi més sovint al pacient. En aquest supòsit, els avisos de l'aplicació serien menys precisos ja que augmentaria el nombre de falsos positius, però alhora ajudaria més episodis d'hipoglucèmia.

Finalment, cal desenvolupar i programar l'aplicació de suport al pacient proposada en aquest treball. Aquesta aplicació haurà d'incorporar la metodologia proposada amb possibles millores que s'hagin dut a terme.

9. RELACIÓ DE DOCUMENTS

Aquest projecte consta dels següents documents:

- DOCUMENT 1: Memòria i annexos.
- Documentació electrònica que conté el software i dades utilitzades en el projecte.

10. BIBLIOGRAFIA

Calm, R., García-Jaramillo, M., Bondia, J., Sainz, M., & Vehí, J. (2011). Comparison of interval and Monte Carlo simulation for the prediction of postprandial glucose under uncertainty in type 1 diabetes mellitus. *Elsevier* , 325-332.

García-Jaramillo, M. (2011). Prediction of postprandial blood glucose under intra-patient variability and uncertainty and its use in the design of insulin dosing strategies for type 1 diabetic patients. *Doctoral Thesis* . Universitat de Girona.

García-Jaramillo, M., Calm, R., Bondia, J., & Vehí, J. (2012). Prediction of postprandial blood glucose under uncertainty and intra-patient variability in type 1 diabetes: A comparative study of three interval models. *Elsevier* , 224-233.

García-Jaramillo, M., Calm, R., Bondia, J., Tarín, C., & Vehí, J. (2012). Insulin dosage optimization based on prediction of postprandial glucose excursions under uncertain parameters and food intake. *Elsevier* , 61-69.

Herrero, P., Bondia, J., C. Palerm, C., Vehí, J., Georgiou, P., Oliver, N., et al. (2012). A Simple Robust Method for Estimating the Glucose Rate of Appearance from Mixed Meals. *Journal of Diabetes Science and Technology* , 153-162.

International Diabetes Federation. (2013). *IDF Diabetes Atlas Sixth edition*.

M. Krudys, K., J. Greenbaum, C., Pihoker, C., & Vicini, P. (2008). Use of oral glucose minimal model– derived index of insulin sensitivity in subjects with early type 1 diabetes mellitus. *Elsevier* , 445-447.

Powers, A. (2009). Diabetis mellitus. In A. S. Fauci, E. Braunwald, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, J. Jameson, et al., *Harrison Principios de Medicina Interna* (18ª ed., Vol. 2, pp. 2275-2304). México DF: McGraw-Hill.

Vidal-Puig, A., Figuerola, D., Reynals, E., Ruiz, M., & Ruiz, M. (2012). Diabetis mellitus. In P. Farreras, & C. Rozman, *Medicina Interna* (17^a ed., Vol. 2, pp. 1759-1795). Barcelona: Elsevier.

11. GLOSSARI

El següent glossari conté les abreviacions i variables utilitzades en aquest projecte. Inclou els termes que alguna ocasió apareixen sense la definició corresponent.

CHO	Carbohidrats. (gr)
DSS	Eina de suport al pacient en l'administració del bolus d'insulina.
G	Glucosa en plasma. (mg dL^{-1})
G_b	Glucosa basal, és a dir anterior al menjar. (mg dL^{-1})
I_b	Insulina Basal, és a dir el flux d'insulina quan el pàncrees no està essent estimulat o no s'ha injectat un bolus. (mU min^{-1})
IU	Unitat d'insulina que permet quantificar-ne les dosificacions.
MCS	Monte Carlo Simulation és un tipus de simulació probabilística que permet avaluar les sortides de sistemes complexos.
MIA	Modal Interval Analysis és un mètode que ens permet simular sistemes amb variables amb incertesa.
Ra	Taxa d'absorció de carbohidrats obtinguda amb el model d'Hovorka. (mg min^{-1})
SAAM	Simulation Analysis and Modeling, software que permet la simulació i ajust dels paràmetres de models compartimentals.
SD	Desviació estàndard.
S_i	Sensibilitat insulínica, és un paràmetre del model de Bergman que indica l'efecte d'una unitat d'insulina en la glucosa del pacient. ($\text{mL mU}^{-1} \text{min}^{-3}$)
T1DM	Tipus de diabetis causada per l'absència de secreció natural d'insulina. Necessita tractament amb insulina exògena.
T2DM	Tipus de diabetis causada per la deficiència en l'acció d'insulina.
t_{infusió}	Temps durant el qual s'absorbeix la insulina. (min)
t_{max,G}	Temps d'absorció de carbohidrats, és un paràmetre del model d'Hovorka que indicia el temps que triga la quantitat de carbohidrats a ser absorbida. (min)
t_{max,I}	Temps d'absorció de la insulina, que variarà segons el tipus d'insulina administrat (min).
u	Flux d'insulina d'entrada al sistema regulador de glucosa. (mU min^{-1})

