

Modelado Inteligente del Sistema Endocrino de Pacientes Diabéticos Empleando Árboles de Decisión

Lucas Griva¹ y Marta Basualdo^{1,2}

¹FCEIA-UNR, Univ. Nac. de Rosario, Pellegrini 250 (S2000EZP), Rosario, Argentina.

²UTN-FRRO, Univ. Tecnológica Nacional, Zeballos 1341 (S2000BQA), Rosario, Argentina. griva@fceia.unr.edu.ar
mbasualdo@frro.utn.edu.ar

Resumen—Los pacientes con Diabetes Melitus tipo 1 (DMT1) presentan problemas de regulación de glucosa en sangre (glucemia). Por ello es de gran importancia generar modelos matemáticos capaces de predecir con exactitud su evolución temporal para mejorar la precisión la dosis de insulina a inyectarse y mantenerse dentro de valores saludables. En este trabajo se propone el desarrollo de un modelo global que incluye submodelos de largo y corto alcance que trabajan en modo combinado. Además se le anexan dos árboles de decisión que van supervisando las predicciones y seleccionando cuál de los submodelos presenta mayor grado de exactitud en sus estimaciones. Se realizaron pruebas con 7 pacientes diabéticos que permiten realizar comparaciones rigurosas. La implementación computacional de este tipo de modelo permite realizar pruebas para el ajuste de los algoritmos de control capaces de calcular con mayor precisión las dosis de insulina a aplicarse.

1 Introducción

La DMT1 es una condición autoinmune donde el paciente no puede producir la hormona insulina y la debe inyectar externamente siendo fundamental la precisión en el cálculo de la dosis. Dado que un suministro inadecuado de la misma produce deterioros en la calidad de vida del paciente diabético, el objetivo es generar herramientas multidisciplinarias que constituyan un soporte en la toma de decisiones para los individuos que padecen esta enfermedad.

En este contexto, se registran en la literatura especializada diversas alternativas tendientes a sacar provecho de la gran cantidad de datos que proveen los sensores continuos de glucosa, las bombas de insulina y los dispositivos capaces de ejecutar algoritmos para el cálculo de las dosis de insulina. Muchos de estos desarrollos se aglutinan en el campo de la tecnología del páncreas artificial (PA) y en ese entorno se abren importantes posibilidades de realizar nuevos aportes. En tal sentido, el desarrollo de modelos matemáticos implementados computacionalmente para la predicción del comportamiento glucémico de pacientes es una de las líneas de interés en este campo. Por tanto, en este trabajo presentamos una estructura de modelo combinado o global que incluye una selección de las variables intervinientes que permitan capturar la compleja dinámica asociada a esta problemática.

Previamente [1] propusimos emular la dinámica glucémica mediante un modelo lineal orientado a control, considerado de largo término, en combinación con un modelo de corto término basado en filtro de Kalman (KF). En este contexto, combinamos modelos de corto y largo término que denominamos Modelo Global (GM, por sus iniciales en inglés). El objetivo principal fue que el GM fuera capaz de capturar eficientemente la variabilidad inter- e intra-paciente. Además logramos que el GM presentara mayor representatividad en períodos más prolongados de tiempo que los reportados en la bibliografía pero trabajando con los mismos modelos sin combinar. En los trabajos previos [2] se ha brindado una reseña histórica de la evolución de muchos tipos de modelos que han sido propuestos para abordar la difícil problemática de la predicción del comportamiento dinámico de la glucemia. El GM propuesto logró una combinación de modelos de corto y largo plazo que actuaban sinérgicamente aportando sus mejores capacidades en los diferentes escenarios que presentan los pacientes. La estructura constaba de dos modelos de largo término con la condición de que, al menos, sean representativos por varios meses. En este trabajo se incluye un predictor no lineal orientado a bloques de tipo Wiener como modelo de corto término y dos clasificadores de Árbol de Decisión (DT por sus siglas en inglés) para mejorar las predicciones. Por otro lado y en base a la experiencia descrita en los trabajos previos [2], el modelo auto-regresivo con entradas externas (ARX) también ofreció buenas posibilidades de predicción para varios pacientes. Por ello también se analizó la misma estructura de GM pero implementada con ARX en lugar del Wiener.

2 Modelo matemático global propuesto para pacientes diabéticos

En esta sección se describen el conjunto de modelos que se utilizan para constituir el GM. Esto es, los modelos que denominamos de largo término como el modelo promedio y de intervalos que delimitan la zona donde se encuentran comprendidos los datos del paciente y los de corto plazo corrigen las predicciones dentro del rango comprendido por el modelo de largo término.

2.1 Recopilación de los datos experimentales de pacientes con DMT1

Los datos utilizados para la identificación de modelos fueron cedidos por el Centro de Tecnologías para Diabetes de la Universidad de Virginia de Estados Unidos. Estos corresponden a un trabajo experimental con pacientes que participan como voluntarios para el proyecto internacional de páncreas artificial (los datos precisamente corresponden a la Fase 1 del Proyecto NIH/NIDDK RO1 DK 085623). Se dispone de datos históricos de 60 pacientes con DMT1 de los cuales se realizó una selección de 7 para este trabajo. Cada paciente utiliza un sensor continuo de glucemia (marca Dexcom) que graba los valores medidos en el intersticio celular cada 5 minutos. Además, se dispone de los datos de las dosis de insulina inyectadas a través de una bomba de insulina en la cual se registran además los valores basales de dicha hormona que son suministrados cada 5 min.. Por otra parte, los pacientes deben registrar el horario y las cantidades de carbohidratos que ingieren en cada comida y realizar mediciones de control con el sensor por dígito punción del nivel de glucosa en sangre, procedimiento este último nece-

sario para la calibración del sensor continuo el cual por si solo presenta diferentes grados de inexactitudes. Las mediciones mediante dígito punción se realizaron en un promedio de 8 veces diarias en especial antes y después de cada comida. Los datos fueron recolectados en condiciones de vida libre sin restricciones en las cantidades de carbohidratos a ingerir, así como tampoco en la cantidad diaria de ingestas ni en el instante en que se ingieren.

2.2 Obtención de modelos de largo término (ALTPM)

Se propone representar las relaciones dinámicas entre insulina-glucemia y CH-glucemia usando un modelo mínimo promedio de 5° orden orientado a control, para cada paciente. El modelo usado aquí está inspirado en los presentados en [3] Magdelaine et al. (2015) y [4] Ruan et al. (2017), que consiste en un modelo representado en espacio de estados por las Ecuaciones (1-4):

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) + Ef \quad (1)$$

$$A = \begin{bmatrix} -1/\theta_8 & -\theta_1 & 0 & \theta_2 & 0 \\ 0 & -1/\theta_3 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1/\theta_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1/\theta_5 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1/\theta_6 \end{bmatrix} \quad (2)$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, Ef = \begin{bmatrix} \theta_7 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (3)$$

$$y_{model}(t) = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]x(t). \quad (4)$$

El primer estado describe las dinámicas de la glucemia, los siguientes dos estados representan la dinámica de absorción de la insulina y los últimos dos estados las dinámicas de absorción de CH; $u(t)$ comprime las dos entradas: insulina [U/min.] e ingestas 10^{-3} [mg/min.] de CH. $y_{model}(t)$ [mg/dl] representa la glucemia modelada. Ef es un vector asociado con una entrada constante igual a 1 que relaciona el balance neto entre producción endógena de glucosa y el consumo de glucosa insulino-independiente (por ej. del cerebro). Los 8 parámetros θ_i son estimados para cada paciente tomando en cuenta dos días de datos para estimación, y validando usando los siguientes tres días de los usados para estimación. Se utiliza una *enhanced scatter* búsqueda comenzando por un único posible vector inicial de parámetros, como se detalla en [5] Egea et al. (2007) e implementando con la Toolbox de MatLab llamada “AMIGO”, descrita en [6] Balsacanto et al. (2010); esta aplicación implementa la función *fmincon()* de la Toolbox de optimización de MatLab como solver local para mejorar el error cuadrático en las iteraciones realizadas por el algoritmo de enhanced scatter búsqueda.

2.3 Obtención del modelo de intervalos (ILTPM)

El modelo de intervalo se caracteriza por brindar información del rango en el que se espera que se encuentre la variable de interés, en nuestro caso la glucemia. Este tipo de modelado es útil para contemplar las variaciones intra-pacientes de los parámetros de un Modelo Promedio de cada paciente.

Luego de estimar el ALTPM se calcula el valor medio y el desvío estándar (μ y σ respectivamente) de los residuos $r(t) = y_{real}(t) - y_{model}(t)$, siendo y_{real} las mediciones reales del sensor glucémico (CGM). De esta manera se pueden obtener límites inferior y superior, L y U respectivamente, a partir del siguiente cálculo $[L, U] = [\mu - \sigma, \mu + \sigma]$. Luego se calcula $y_{model2}(t) = y_{model}(t) + [L, U]$, donde $y_{model2}(t)$ es el modelo de intervalo. En este trabajo se ha adoptado como criterio que el rango para y_{model2} contenga como mínimo el 65% de los datos reales dentro de rango establecido por sus límites. No obstante, habiéndose aquí asegurado como mínimo un 65% de datos dentro de los límites se opta por un ancho menor del intervalo de la manera ya presentada $[y_{model}(t) + \mu - \sigma, y_{model}(t) + \mu + \sigma] = [y_{model,L}(t), y_{model,U}(t)]$.

2.4 Obtención de modelos de corto término

En esta sección se presentan las dos alternativas con que se propone mejorar las predicciones para horizontes de 60 minutos basado en DT combinado con modelos tipo Wiener o ARX. Los DT se emplean como técnica de supervisión capaz de seleccionar entre las predicciones provistas por los modelos de largo plazo y las predicciones dadas por el modelo Wiener o ARX, de corto plazo. El DT es una forma gráfica y analítica de representación de todos los eventos que pueden suceder a partir de una decisión asumida en cierto momento; luego permiten tomar la decisión probabilísticamente más acertada dadas ciertas posibles decisiones. Es un método utilizado para inferencia inductiva y para aproximación de funciones con valores de “target” discretos, donde dicha función aprendida es representada mediante el árbol: a esto se lo denomina *clasificación*. Los árboles representan una disyunción de conjunciones de restricciones en los valores de los atributos de las instancias; lo cual permitirá representar la salida del árbol de una manera lógica. Los algoritmos aquí implementados son tomados de [7] [Quinlan et al. \(1983, 1986\)](#). Se define luego una propiedad denominada *Ganancia de Información*, que da una medida de cuan bueno es un atributo para separar las muestras en el conjunto de entrenamiento de acuerdo al valor deseado o de salida del DT. Esta propiedad es definida a partir del concepto de *Entropía* el cual da una idea de la impureza de una colección arbitraria de muestras:

$$Entropía(S) = -p_+ \log(p_+) - p_- \log(p_-) \quad (5)$$

$p_{+,-}$ son las proporciones de muestras de cada clase (valor de target o de salida: predicción única de glucemia de uno de los modelos, o bien predicción del intervalo de glucemia dada por uno de los modelos). Luego,

$$Ganancia\ de\ Información(S, At) = Entropía(S) - \sum_{v \in Values(At)} \frac{|S_v|}{|S|} Entropía(S_v) \quad (6)$$

Esto es la reducción esperada en la entropía obtenida a partir de particionar las muestras S de acuerdo al atributo At . $Values(At)$ es el conjunto de todos los posibles valores de At , S_v es el subconjunto de S para el cual el atributo At tiene el valor v . La *Ganancia de Información* es también interpretada como la información dada sobre el valor de la clase de salida, a partir del valor de algún atributo At . Esta medida es utilizada por el algoritmo para seleccionar el mejor atributo a cada paso en el crecimiento del árbol (a mayor ganancia mejor es el atributo). En este trabajo las entradas utilizadas para clasificación son: la insulina inyectada en el pasado que está aún activa en el organismo en el presente (conocida como insulina a bordo, IOB por sus iniciales en inglés) y obtenida para el instante actual t . El cálculo de IOB se lleva a cabo a partir del modelo presentado en [8] Rosales et al. (2018), con las ecuaciones:

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -K_{DIA}I_{sc1}(t) + u_i(t) \quad (7)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = -K_{DIA}I_{sc2}(t) + K_{DIA}I_{sc1}(t) \quad (8)$$

$$IOB(t) = I_{sc2}(t) + I_{sc1}(t) \quad (9)$$

donde $u_i(t)$ es la insulina inyectada en el tiempo t en [mU/min.] y K_{DIA} es fijo en 0.0099 min^{-1} (constante de velocidad del transporte subcutáneo de insulina); I_{sc1} y I_{sc2} [mU] representan compartimentos relacionados al transporte intersticial de insulina.

La salida actual del conjunto de datos que se presenta al primer algoritmo de DT (denominado “AD” en la Fig. 1) toma el valor 1 si en los futuros 60 min. la glucemia real se encuentra dentro del intervalo dado por el ILTPM, y 0 en caso contrario. En ese caso se cambia al intervalo dado por la predicción del modelo de tipo Wiener (o ARX para el paciente 6000, ver Sección 2.5). A su vez allí se muestra un segundo DT (denominado “AD2”), que a partir de las mismas entradas pretende construir una predicción a 60 min., anticipando si el mejor predictor para ese horizonte será el ALTPM (entonces salida del “AD2” igual a 1) o el modelo Wiener (salida del “AD2” igual a 0, o modelo ARX para paciente 6000).

2.5 Implementación del modelo global utilizando el modelo orientado a bloques de tipo Wiener

En el modelo descrito en este trabajo la insulina en plasma se obtuvo a partir de los datos de insulina inyectada ($I(t)$ en [mU/min.]) y del filtro de pre-procesado. La segunda entrada es la tasa de aparición de glucosa en plasma obtenida a partir de las ingestas declaradas por los pacientes ($M(t)$ en [mg/min.]) con el filtro lineal de pre-procesado de las mismas. La tercera entrada son los valores actuales de glucosa en sangre (utilizados para la estimación del valor futuro en $t+60\text{min.}$). La cuarta entrada corresponde al factor de multiplicación de la insulina en plasma para las diferentes horas del día -tomado de [9] Toffanin et al. (2013)- para contemplar la variación de la sensibilidad a la insulina debido al efecto del ritmo Circadiano.

La predicción del modelo Wiener realizada en el instante t para $t+60 \text{ min.}$ se la denomina $y_{predicted,Wiener}(t+60 \text{ min.})$ y permite definir un nuevo modelo de intervalo generando nuevos límites inferior y superior, a partir de lo representado en la **Sección 2.3**. Se consideran además los residuos definidos como: $r_w(t) = y_{predicted,Wiener}(t+60 \text{ min.}) - y_{real}(t+60$

min.). Se parte de la hipótesis que la predicción de este modelo podría ser mejor en algunos períodos que la obtenida por el ALTPM. La evaluación entre ambas predicciones queda a cargo del DT responsable de corroborar si se cumplen determinadas condiciones para optar por la predicción del ALTPM como la más precisa. Caso contrario, será la predicción dada por el modelo Wiener la considerada de mayor exactitud. De manera que el uso del DT permitirá ir alternando entre las predicciones de ambos modelos para mejorar la estimación de la glucemia para $t+60min.$ a partir de los datos en $t.$

El modelo de intervalo $y_{predicted,Wiener2}=y_{predicted,Wiener}+[LW,UW]$ es el obtenido a partir del modelo Wiener, con $[LW,UW]=[\mu_w-\sigma_w, \mu_w+\sigma_w],$ μ_w y σ_w el valor medio y desvío estándar respectivamente de los residuos $r_w(t).$ También, $y_{predicted,WienerL}(t)=y_{predicted,Wiener}(t)+LW$ e $y_{predicted,WienerU}(t)=y_{predicted,Wiener}(t)+UW.$

Finalmente se define $y_{model,3}$ como la combinación de $y_{model,2}$ y $y_{predicted,Wiener2}$ dada por el DT, cuya salida decide el switcheo entre las últimas dos salidas mencionadas.

Para el caso del paciente 6000 del que disponemos 5 meses de datos, se encontró que el modelo ARX resultó más eficiente que el Wiener. Por lo tanto para ese caso la metodología es la misma pero el ARX reemplazará al Wiener y se reconocerán las salidas de esos modelos cambiando los subíndices que contienen la palabra Wiener por ARX (mejor predictor a 60 min. en ese caso), e $y_{model,3}$ será la combinación de $y_{model,2}$ y $y_{predicted,ARX2}.$ La obtención para el modelo ARX del modelo de intervalo sigue los mismos comentarios que para el modelo orientado a bloques no lineal tipo Wiener.

La implementación de esta metodología se muestra en la Fig. 1, donde previamente a su puesta en marcha se deben entrenar dos árboles de decisión empleando para ambos las entradas mencionadas en la **Sección 2.4,** utilizando dos días de datos. La salida del DT puede tomar sólo uno de dos valores posibles: un “1” si la glucemia real se encuentra dentro de los límites, estimados del modelo promedio ALTPM, en $t+60$ min. y un “0” si no es así. En ese caso la glucemia real se estima que pueda caer dentro de los límites (más restringidos que ILTPM), estimados a partir del modelo Wiener (o ARX si se considera el paciente 6000), para 60 min. posteriores al tiempo t en el que las entradas ingresan al sistema. El “AD2” también toma solo uno de dos posibles valores: un “1” si dentro de los 60 min. a partir del instante actual en que se producen las entradas, el modelo Wiener (o ARX) se espera que dé la mejor predicción; y un “0” si el ALTPM dará la mejor predicción para las mismas consideraciones. Es decir que “AD” evalúa la mayor exactitud de los límites de la glucemia y “AD2” la exactitud de la glucemia dentro del corto plazo. En ambos casos la validación que confirmará la calidad de la estima de los parámetros de los árboles de decisión se realiza con los tres días subsiguientes de datos de los dos utilizados para el entrenamiento. En síntesis, la metodología implica seguir los siguientes pasos:

1. Utilizar dos días de datos para estimar los 8 parámetros del ALTPM dado por las Ecuaciones (1-4).
2. Obtener μ y σ para calcular los límites inferior y superior el ILTPM como $y_{model,U}(t)=y_{model}(t)+\mu+\sigma$ y $y_{model,L}(t)=y_{model}(t)+\mu-\sigma.$
3. Funcionamiento con los árboles de decisión
Para $k=0:(total\ de\ mediciones\ CGM - 1)$

- Calcular IOB (Ec. 9) y la integral de CH para las últimas 8 hs. hasta el instante presente, y la salida del ALTPM para dicho instante. Construir el vector de entradas del “AD” adicionando los valores en el instante presente de insulina y CH.
- Con las entradas correr el algoritmo del “AD” que dará: “1” si predice que para 60 min. luego del instante actual los mejores límites vendrán dados por el ILTPM; o “0” si no es así, y en ese caso estos vendrán dados por el modelo cuya salida es $y_{predicted,Wiener2}$ (o en forma equivalente $y_{predicted,ARX2}$ para el paciente 6000). Luego alternando entre los posibles mejores modelos de intervalo disponibles para 60 min. en adelante se obtiene un modelo de intervalo switcheado, cuya salida se denomina $y_{model,3}$.
- Con las entradas correr el algoritmo resultante para el “AD2” que dará: “1” si determina que la predicción del modelo Wiener es mejor que la del ALTPM para 60 min. luego del instante actual; o “0” en el caso contrario. Luego alternando entre los posibles mejores predictores a 60 min. en adelante se obtiene una salida denominada y_{SAWM} que corresponde a la salida de este *modelo global*.

Fin.

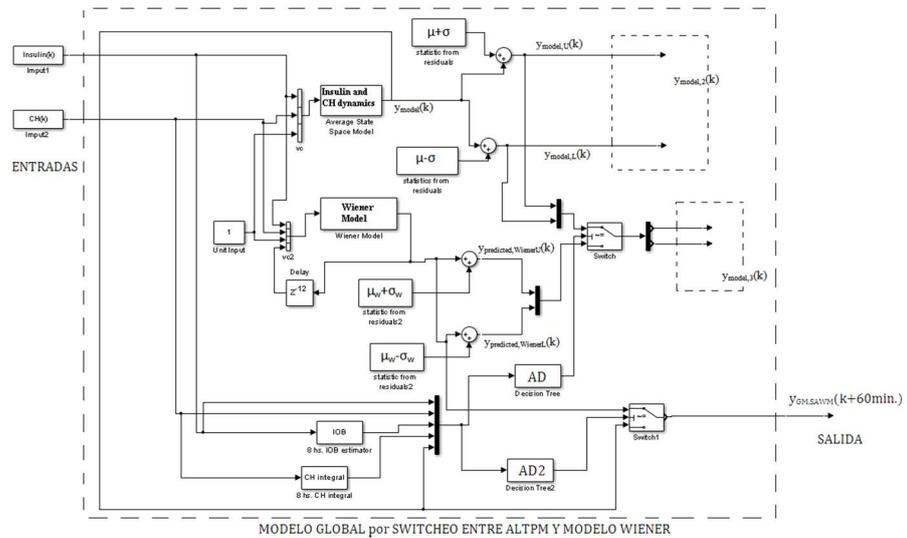


Fig. 1: Diagrama en bloques de la metodología árboles de decisión y modelos Wiener o ARX. (k representa abreviadamente a $k \cdot Ts$, en [min.]).

3 Resultados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos al aplicar las estrategias de modelo global propuestas previamente y evaluadas con los 7 pacientes seleccionados.

Se utiliza RMSE -Ecuación (10)- como métrica para evaluar la calidad de las estimaciones a 60 min de los modelos considerados y seleccionar al mejor de ellos. Se utiliza también el RMSE₂ -Ecuación (11)- ya que se trata de una métrica típica empleada para los modelos de intervalo - en [10] Laguna et al. (2012)-:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{Nt} \sum_{k=1}^{Nt} (y_{real}(k) - y_{modeled}(k))^2} \quad (10)$$

$y_{modeled}$ de la Ecuación (11) puede ser, de acuerdo a la nomenclatura usada en este trabajo: y_{model} , $y_{predicted,Wiener}$ ($y_{predicted,ARX}$ para el caso del paciente 6000) y_{SAWM} es la salida del modelo global representado en la Fig. 1.

$$RMSE_2 = \sqrt{\frac{1}{Nt} \sum_{k=1}^{Nt} e_k^2}, \quad (11)$$

$$e_k = \begin{cases} 0 & \text{if } y_{real}(k) \in [y_{model,L}, y_{model,U}] \\ y_{real}(k) - y_{model,U}(k) & \text{if } y_{real}(k) > y_{model,U}(k) \\ y_{model,L}(k) - y_{real}(k) & \text{if } y_{real}(k) < y_{model,L}(k) \end{cases}$$

En la Ecuación (11) Nt es el total de grupos de entradas-salida en los datos. En la Fig._2 se puede ver la salida del ALTAPM y la salida del modelo de intervalo ILTPM.

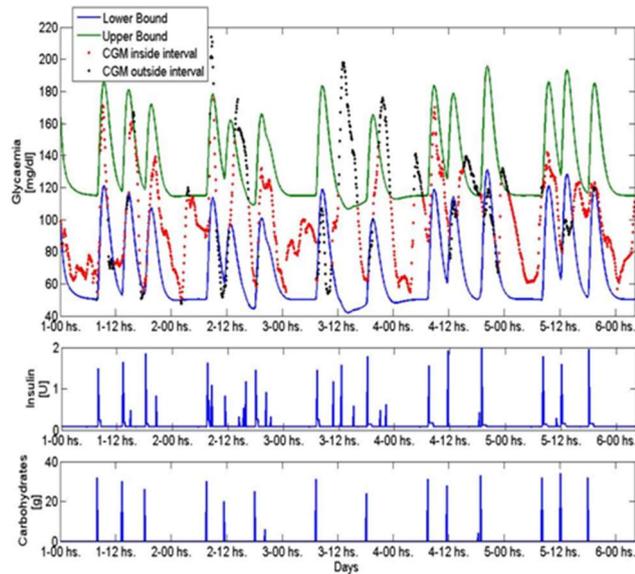


Fig. 2: Límites inferior y superior tal como se obtienen del LTAPM y evolución real de la glucemia para 5 días de datos.

En la Tabla 1a se presentan los RMSE para los siete pacientes tomando en cuenta 3 días de validación. La Tabla 1b muestra la contribución de los árboles de decisión junto con el ALTPM y el modelo tipo Wiener para fortalecer la estima de los límites de un modelo de intervalo switchheado, en términos de la métrica calculada según la Ecuación (11); se utiliza también aquí los mismos tres días ya mencionados para validación. En la Fig. 2 se presentan los resultados gráficos para el paciente 5041. En este contexto, se debe notar que los modelos estimados se desempeñaron bien al predecir los peligrosos episodios de hipoglucemia que presentaba el paciente 5041 (ver la Fig. 3). Partiendo de la estructura del ALTPM se definen sus parámetros θ_i (θ_1 a θ_8) y luego se busca la construcción de un modelo de intervalo donde los parámetros se determinan a partir de la variación de los originales θ_i . Basados en el trabajo de en [10] [Laguna et al. \(2012\)](#) los parámetros del modelo de intervalo θ_j se calculan como: $\theta_i + \theta_j$, es decir hay un total de 16 θ_j , 8 de los cuales corresponden al modelo que generará el límite superior, y 8 al modelo que generará la curva del límite inferior. Estos nuevos parámetros son estimados de manera de minimizar la métrica de la Ecuación (11) y el ancho máximo del intervalo. Se utiliza para este propósito el mismo optimizador multi-objetivo, llamado ϵ -MOGA -desarrollado por en [11] [Herrero et al. \(2007\)](#)-, que se utilizó en [10] [Laguna et al. \(2012\)](#) para la minimización de las mismas métricas.

En Figura 3 se muestra una comparación entre las dos aplicaciones que derivan en un Modelo Global, la obtenida previamente mediante KF y la obtenida mediante switcheo entre modelo Wiener y ALTPM.

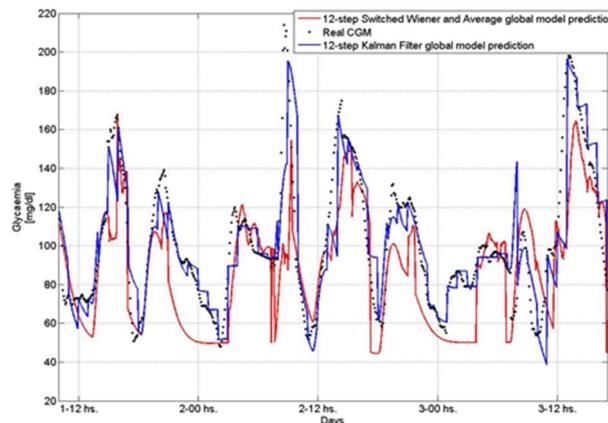


Fig. 3: Predicción a 60 min. en adelante para ambos modelos globales, el obtenido del switcheo entre modelos Wiener y promedio mediante DT, y el obtenido de la aplicación basada en filtro de Kalman.

En la Fig. 4 se presentan las entradas y la salida de “AD2”, en la parte superior de las subgráficas se comparan la salida del “AD2” (en azul) con la señal real (en rojo) usada como salida para validación. Las curvas corresponden a los tres días utilizados como conjunto de validación. En la Fig. 5, con comentarios similares, se presentan las entradas y la salida del “AD”, que permite la existencia de la salida $y_{model,3}$. En azul la predicción de “AD”, y en rojo la señal de validación. En la fase de testeo de los clasificadores se obtuvo para el “AD2” un error de 8.3% en el conjunto de validación, y un error de 7.6% para el “AD”.

4. Discusión de los resultados

Las métricas RMSE y RMSE2 se calculan para cada uno de los siete pacientes.

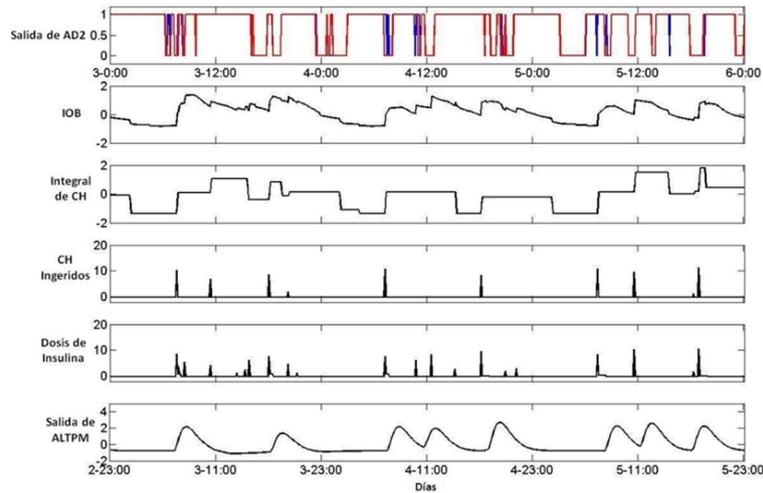


Fig. 4: En la parte superior: la comparación entre la salida del AD2 (azul), y la señal de switcheo utilizada para propósitos de validación. Luego, las cinco entradas utilizadas. Estas entradas en un cierto tiempo t dan la señal de switcheo útil para la predicción de $t+60 \text{ min}$.

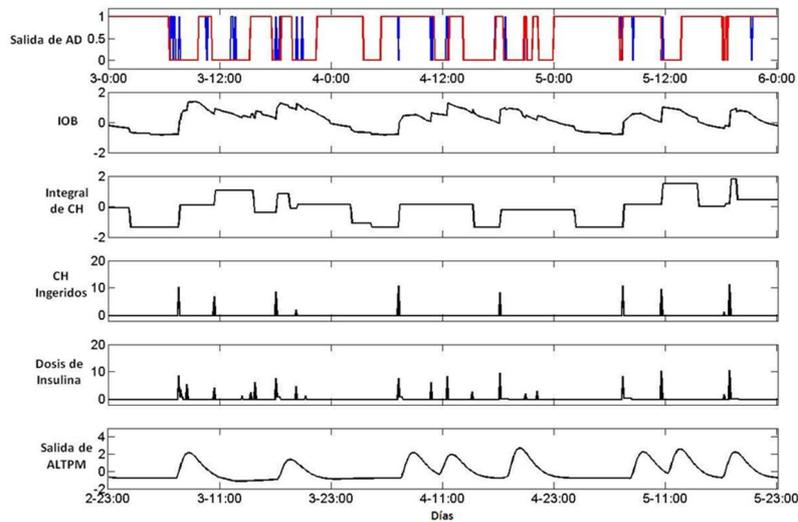


Fig. 5: En la parte superior: la comparación entre la salida de “AD” (azul), y la señal switcheada usada para propósitos de validación. Luego, las cinco entradas usadas. Estas entradas en un dado tiempo t dan la señal de switcheo necesaria para la construcción del modelo de intervalo que se usará para $t+60 \text{ min}$.

Esto implica que un modelo lineal podría capturar bien la dinámica glucémica pero a su vez presenta mayores riesgos de tener episodios hipoglucémicos. En las Tablas 1a y 1b se muestran las métricas para comparar la calidad de predicción para diferentes cantidades de datos para el entrenamiento y validación. La primera versión de los modelos se obtiene mediante el entrenamiento utilizando dos días de datos, mientras que para la validación se consideran los siguientes tres días. Por otro lado, también se probaron los resultados cuando los datos de validación se forman con los datos correspondientes a la totalidad de los días disponibles para cada paciente en lugar de utilizar sólo 3, manteniendo constante los dos días para el entrenamiento. A lo largo de este período más largo, se encontró que para todos los pacientes los valores de $RMSE_2$ aumentan. Esto podría producirse porque en algunos períodos se detecta un comportamiento dinámico inesperado de la glucemia, aparentemente sin relación con la ingesta o las dosis de insulina. Esto significaría que otras variables no medibles están afectando la respuesta de glucemia.

En este trabajo, se definen los límites para incluir al menos el 65% de los datos disponibles del paciente, siendo el ancho del modelo dependiente de la desviación estándar de los residuos del modelo promedio respecto de los datos reales, y esta desviación estándar relacionada al RMSE, el ancho del intervalo crece junto al RMSE. Esta forma de obtener un modelo de intervalo lleva además a un ancho fijo del mismo a lo largo de todos los días lo que deriva en una sobre-contención de los datos en los casos en que la glucemia se encuentra en un estado de menores variaciones. Es decir que la aplicación del criterio del 65% podría conducir a un intervalo más amplio a medida que aumenta el RMSE y en un ancho fijo a lo largo de los días. Los resultados mostrados en [10] [Laguna et al. \(2012\)](#) y en [12] [Kirchsteiger et al. \(2014\)](#), quienes también se avocaron a la búsqueda de modelos de intervalo, corresponden a diferentes variaciones post-prandiales de una misma franja horaria y resultan interesantes en cuanto a resultados en tanto el período post-prandial que se quiere predecir sea de 4-5 hs.

Los resultados presentados en la Tabla 1a mostraron que la predicción a 60 min., generada por el modelo global (combinado), es mejor que la predicción de cada modelo por separado promedio y Wiener. En la Tabla 1b se observa que el porcentaje de puntos dentro del nuevo modelo de intervalo es más bajo que si se considera sólo $y_{model,2}$. El $RMSE_2$ también resultó más favorable cuando se implementa el uso del modelo global lo cual se registró para todos los pacientes considerados en este trabajo.

El grado de precisión de estos nuevos resultados depende de las características del paciente. En todos los casos que se analizaron aquí se encontraron mejores predicciones que los modelos mencionados y también se encontraron que estos resultados son comparables a las referencias citadas en la revisión presentada en [13] [Oviedo et al. \(2017\)](#). Respecto de la cantidad de datos para realizar la validación se encuentra que los tres días adoptados aquí presentaban buena calidad de predicciones y que no aportaba mejoras cuando se la extendía mucho más. Esto se debe a que hay un mayor deterioro del RMSE del modelo promedio cuando se emplea el total de días en comparación con el calculado con sólo los dos primeros días de estimación que en los siguientes tres días de los datos disponibles. Este hecho demuestra que sólo en 30 días el comportamiento glucémico de los pacientes es bastante dispar. En base a esto se puede pensar que es factible que el modelo promedio necesitaría ser actualizado, para contemplar que la extensión de los días de validación puede hacer aparecer dinámicas no tomadas en cuenta en los datos de estimación. Otra alternativa es actualizar cada 5 a 7 días los límites que dependen de los cálculos de RMSE entre la glucosa real y la predicción del modelo promedio o generar una estrategia de selección de los límites más

adecuados como se hizo aquí empleando técnicas de árboles de decisión. En síntesis, el valor medio del RMSE para los 34 días, que es la cantidad total de datos disponibles del paciente 5041, fue de 45 mg/dl, alcanzando un máximo de 86.6 mg/dl y un mínimo de 18.5 mg/dl, con un 56% de días por debajo del valor RMSE medio. Esto muestra la posibilidad de encontrar uno o dos días para estimar el modelo promedio de manera que el modelo obtenido tenga un comportamiento promedio válido para la mayor parte de los datos disponibles.

Tabla 1a: Sumario de resultados de RMSE (mg/dl) para una predicción a 60 min.. Validación con 3 días de datos.

Paciente ID	Modelo promedio	Modelo Wiener (o ARX)	Modelo global c/ Wiener (o ARX) y DT.
5002	39	34.5	31.5
5011	40	34.0	28.8
5016	34	25.0	23.0
5021	61	44.7	38.6
5041	35	24.0	20.0
5051	55	45.4	40.7
6000	40.2	36.9	31.4

Tabla 1b: Sumario de resultados. Mejora con DT para predicción a 60 min. de límites entre los que variará la glucemia. Validación con 3 días de datos.

Paciente ID	RMSE ₂ para modelo de intervalo de salida $y_{model,2}$ (mg/dl)	RMSE ₂ para modelo de intervalo de salida $y_{model,3}$ (mg/dl)	% de tiempo fuera de los límites dados por $y_{model,2}$	% de tiempo fuera de los límites dados por $y_{model,3}$
5002	16.9	10.4	30.9	13.0
5011	17.8	7.5	27.5	12.0
5016	11.9	5.9	33.5	13.6
5021	34.2	11.1	23.6	10.9
5041	14.9	6.0	28.6	9.8
5051	23.2	11.4	30.1	11.0
6000	19.4	8.2	37.0	13.0

En [14] [García-Tirado et al. \(2018\)](#) los autores presentan valores de RMSE semejantes a los aquí obtenidos para la mayoría de los pacientes y modelos utilizados: 25-, 20- y 24 mg/dl en promedio para los cinco pacientes que se analizaron y para cada tipo de modelo encontrado. Este resultado es muy alentador ya que en [14] [García-Tirado et al. \(2018\)](#) estimaron cuatro modelos por día por paciente a lo largo de una semana considerando 6 hs. de datos para estimar cada modelo, y validando sus modelos en las mismas 6 hs.. Esta propuesta, que utiliza para el modelo del clasificador todas las entradas que pueden obtenerse en cada instante, mejora las predicciones a 60 min. de cada modelo de los que participan en el switcheo

(ver Tabla 1a), de forma separada. El segundo clasificador DT (“AD2”) predecirá a 60 min. cuál es el mejor set de curvas límites (mejor modelo de intervalo) entre el derivado del modelo tipo Wiener, y el derivado del ALTPM tal como se propuso primeramente. Con esta metodología y observando la Tabla 1b se concluye que, si se desea con un anticipo de 60 min., conocer entre qué límites de glucemia se encontrará la del paciente real, la alternancia de los modelos de intervalo será más efectivo que cada modelo de intervalo separadamente. Para el paciente 6000 se obtuvieron resultados similares a los determinados para los otros seis pacientes, solo que el modelo ARX fue elegido en lugar del Wiener por ser para esos datos un mejor predictor a 60 min.

5. Conclusiones

En este trabajo se presentó una estrategia para generar modelos globales capaces de mejorar su capacidad de predecir el comportamiento glucémico de pacientes diabéticos gracias a la incorporación de árboles de decisión en su estructura general. De esta forma nos garantizamos de contemplar la gran variabilidad que presentan las dinámicas glucémicas fuertemente no-lineales relacionadas posiblemente a los efectos de la actividad física diaria, el estrés y las ingestas desordenadas. El modelo global se ajustó a cada paciente teniendo en cuenta las variaciones acotadas que presenta respecto a las predicciones del modelo lineal de largo término. La implementación computacional del modelo global, a medida de cada individuo diabético, permite disponer de un *paciente virtual* más realista que resulta de gran ayuda a la hora de realizar el ajuste de algoritmos de control para realizar un cálculo más preciso de las dosis de insulina. De esta forma también se puede pensar en la disponibilidad de un páncreas virtual trabajando fuera de línea pero como soporte en la toma de decisiones sobre las dosis de insulina a inyectarse. Consideramos que los resultados presentados en este trabajo resultan alentadores para continuar en esta línea. Por razones de espacio, aquí se incluyeron los datos de 7 pacientes de los 60 que tenemos disponibles, los cuales fueron seleccionados por presentar una diversidad de comportamientos que abarcaban buena parte de la problemática de la DMT1. En [15] se encuentra información más detallada del presente estudio.

6 Agradecimientos

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

REFERENCIAS

1. Griva, L., Martínez, R. y Basualdo, M., “Combining short and long term models for predicting blood glucose concentration on diabetic patients”, IEEEExplore: <https://doi.org/10.1109/RPIC.2019.8882152>, Octubre de 2019.
2. Griva, L., Basualdo, M.: Análisis del método Wiener para modelado del sistema endocrino de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1. 45° JAIIO, 5° SII. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. (2016) 155-166

3. Magdelaine, N., Chaillous, L., Guilhem, I., Poirier, J. Y., Krempf, M., Moog C. H. y Carpentier, E. L., "A long- term model of the glucose-insulin dynamics of type 1 diabetes", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, n° 6, pp. 1546–1552, 2015.
4. Ruan, Y., Wilinska, M. E., Thabit H. y Hovorka, R., "Modeling Day-to-Day Variability of Glucose–Insulin Regulation Over 12-Week Home Use of Closed-Loop Insulin Delivery", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 64, n° 6, pp. 1412-1419, 2017.
5. Egea, J.A., Rodriguez-Fernandez, M., Banga, J. R. y Martí, R., "Scatter Search for chemical and bioprocess optimization", *Journal of Global Optimization*, vol. 37, n° 3, pp. 481-503, 2007.
6. Balsa-Canto, E., Alonso, A. A. y Banga, J. R., "An iterative identification procedure for dynamic modeling of biochemical networks", *BMC Systems Biology*, vol. 4, n° 11, 2010.
7. Quinlan, J. R., "Learning efficient classification procedures and their application to chess end games", En R. S. Michalski, J. G. Carbonell, & T. M. Mitchell (Eds.), *Machine learning: An artificial intelligence approach*, San Mateo, CA: Morgan Kaufmann, 1983
8. Rosales, N., de Battista, H., Vehí J. y Garelli, F., "Open-loop glucose control: Automatic IOB-based super-bolus feature for commercial insulin pumps", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 159, pp. 145-158, 2018.
9. Toffanin, C., Zisser, H. C., Doyle III, F. J. y Dassau, E., "Dynamic Insulin on Board: Incorporation of Circadian Insulin Sensitivity Variation", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, n° 4, pp. 928-940, 2013.
10. Laguna, A. J., Rossetti, P., Ampudia-Blasco, F. J., Vehí, J., y Bondia, J., "Identification of inpatient variability in the postprandial response of patients with type 1 diabetes", 8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems, Budapest, Hungría, Agosto 2012.
11. Herrero, J., Martínez, M., Sanchis, J. y Blasco, X., "Well-distributed Pareto Front by using the e-MOGA evolutionary algorithm", *Lecture Notes in Computer Sciences*, 4507, pp. 292-299, 2007.
12. Kirchsteiger, H., Johansson, R., Renard E., y del Re, L., "Continuous-time interval model identification of blood glucose dynamics for type 1 diabetes", *International Journal of Control*, vol. 87, n° 7, pp. 1454-1466, 2014
13. Oviedo, S., Vehí, J., Calm R. y Armengol, J., "A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients", *Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. 33, n° 6, pp. 1-34, 2017.
14. García-Tirado, J., Zuluaga-Bedoya, C. y Breton, M. D., "Identifiability Analysis of Three Control-Oriented Models for Use in Artificial Pancreas Systems", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, n° 5, pp. 937-952, 2018.
15. Griva O. Tesis: "Manejo Eficiente de Tecnologías para Pacientes Diabéticos" . FCEyA-UNR-CONICET Marzo 2021