

Detección y estimación de la ingesta de carbohidratos en pacientes diabéticos tipo I, usando
medidas continuas de glucosa

Edward Alfonso Rodriguez Moreno

Trabajo de Grado para optar al título de Magister en Ingeniería Electrónica

Director

Rodolfo Villamizar Mejía

PhD. Tecnologías de la información

Co-Director

David Alberto Padilla Toloza

Ingeniero Electrónico

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ingenierías Fisicomecánicas

Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones

Bucaramanga

2022

Tabla de Contenido

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Introducción | 14 |
| 1.1 | Antecedentes | 17 |
| 1.2 | Objetivos | 22 |
| 1.3 | Marco conceptual | 23 |
| 1.3.1 | Diabetes | 23 |
| 1.3.1.1 | Medición de glucosa | 24 |
| 1.3.2 | Simulador UVA/PADOVA | 25 |
| 1.3.3 | Base de datos OhioT1DM | 26 |
| 1.3.3.1 | OhioT1DM VIEWER | 29 |
| 1.3.4 | Métodos kernel | 30 |
| 1.3.5 | Algoritmos de aprendizaje supervisado | 34 |
| 1.3.6 | Error Clarke | 46 |
| 2 | Esquema de detección y estimación de carbohidratos propuesto | 48 |
| 3 | Sintonización de los algoritmos propuestos | 51 |
| 3.1 | Selección y preprocesamiento de base de datos con mediciones de pacientes diabéticos | 51 |
| 3.2 | Sintonización de algoritmos | 59 |
| 3.2.1 | Algoritmos de detección | 59 |

| | |
|--|------------|
| DETECCIÓN Y ESTIMACIÓN DE INGESTA | 4 |
| 3.2.2 Algoritmo de predicción | 62 |
| 3.3 Resumen de la sección | 72 |
| 4 Validación de los algoritmos propuestos | 74 |
| 4.1 Algoritmos de detección | 74 |
| 4.2 Algoritmos de predicción | 82 |
| 4.3 Sistema de detección y estimación | 94 |
| 4.4 Resumen de la sección | 99 |
| 5 Conclusiones | 101 |
| Referencias Bibliográficas | 104 |

Lista de Figuras

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 1 | Modelo UVA/PADOVA | 26 |
| Figura 2 | Screenshot de interfaz gráfica OhioT1DM VIEWER. | 30 |
| Figura 3 | Ejemplo de expansión de espacio de características a tres dimensiones: obtención de una solución lineal en el espacio de características pero que a su vez es no lineal en el espacio de entrada. Tomado de Santamaría (2018). | 33 |
| Figura 4 | Ilustración de arquitectura de Naive Bayes. Elaboración propia. | 35 |
| Figura 5 | Ilustración de arquitectura de algoritmo de análisis discriminante. Elaboración propia. | 37 |
| Figura 6 | Ilustración de arquitectura de algoritmo de árboles de decisión. Elaboración propia. | 39 |
| Figura 7 | Ilustración de arquitectura de algoritmo de k vecinos más cercanos. Elaboración propia. | 40 |
| Figura 8 | Ilustración de un hiperplano separando el conjunto de datos $-z$ "junto con sus vectores de soporte. Tomado de svm (2021). | 41 |
| Figura 9 | Ilustración de arquitectura de algoritmo de máquinas de soporte vectorial. Elaboración propia. | 44 |
| Figura 10 | Ilustración de arquitectura de redes neuronales. Elaboración propia. | 46 |
| Figura 11 | Ejemplo de cuadrícula de análisis de Clarke. Tomado de Clarke (2005). | 47 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 12 | Esquema propuesto. | 48 |
| Figura 13 | Datos preprocesados: Paciente Adulto1. Periodo de muestreo de 5 minutos. | 55 |
| Figura 14 | Datos preprocesados: Paciente 570. Periodo de muestreo de 5 minutos. | 56 |
| Figura 15 | Datos preprocesados: Paciente 575. Periodo de muestreo de 5 minutos. | 57 |
| Figura 16 | Datos preprocesados: Paciente 588. Periodo de muestreo de 5 minutos. | 58 |
| Figura 17 | Optimización bayesiana de los algoritmos de detección: Paciente adulto1. | 60 |
| Figura 18 | Optimización bayesiana de los algoritmos de detección: Paciente 570. | 60 |
| Figura 19 | Optimización bayesiana de los algoritmos de detección: Paciente 575 . | 61 |
| Figura 20 | Optimización bayesiana de los algoritmos de detección: Paciente 588 . | 61 |
| Figura 21 | Entrenamiento y validación de algoritmos de predicción: Paciente Adult1 | 64 |
| Figura 22 | Entrenamiento y validación de algoritmos de predicción: Paciente 570 | 65 |
| Figura 23 | Entrenamiento y validación de algoritmos de predicción: Paciente 575 | 66 |
| Figura 24 | Entrenamiento y validación de algoritmos de predicción: Paciente 588 | 67 |
| Figura 25 | Episodios: Adulto1. | 68 |
| Figura 26 | Episodios: Paciente 570. | 69 |
| Figura 27 | Episodios: Paciente 575. | 70 |
| Figura 28 | Episodios: Paciente 588. | 71 |
| Figura 29 | Superficies de decisión generadas a partir de los algoritmos de detección, en verde la detección, en rojo la no detección: Paciente adulto1. | 74 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 30 | Superficies de decisión generadas a partir de los algoritmos de detección, en verde la detección, en rojo la no detección: Paciente 570. | 75 |
| Figura 31 | Superficies de decisión generadas a partir de los algoritmos de detección, en verde la detección, en rojo la no detección: Paciente 575 | 76 |
| Figura 32 | Superficies de decisión generadas a partir de los algoritmos de detección, en verde la detección, en rojo la no detección: Paciente 588. | 77 |
| Figura 33 | Matriz de confusión: Paciente adulto1. | 78 |
| Figura 34 | Matriz de confusión: Paciente 570. | 79 |
| Figura 35 | Matriz de confusión: Paciente 575. | 80 |
| Figura 36 | Matriz de confusión: Paciente 588. | 81 |
| Figura 37 | Regresión: Adulto1. | 83 |
| Figura 38 | Regresión: Paciente 570. | 84 |
| Figura 39 | Regresión: Paciente 575. | 85 |
| Figura 40 | Regresión: Paciente 588. | 86 |
| Figura 41 | Cuadrículas del error de clarke: Paciente Adult1 | 89 |
| Figura 42 | Cuadrículas del error de clarke: Paciente 570 | 89 |
| Figura 43 | Cuadrículas del error de clarke: Paciente 575 | 89 |
| Figura 44 | Cuadrículas del error de clarke: Paciente 588 | 90 |
| Figura 45 | Gráfica de dispersión de coeficientes de función de transferencia: Adulto1. | 91 |
| Figura 46 | Gráfica de dispersión de coeficientes de función de transferencia: 570. | 92 |
| Figura 47 | Gráfica de dispersión de coeficientes de función de transferencia: 575. | 93 |

| | | |
|-----------|--|----|
| Figura 48 | Gráfica de dispersión de coeficientes de función de transferencia: 588. | 94 |
| Figura 49 | Resultados finales sobre los algoritmos de detección y predicción: Paciente adulto1. | 95 |
| Figura 50 | Resultados finales sobre los algoritmos de detección y predicción: Paciente 570. | 96 |
| Figura 51 | Resultados finales sobre los algoritmos de detección y predicción: Paciente 575. | 97 |
| Figura 52 | Resultados finales sobre los algoritmos de detección y predicción: Paciente 588. | 98 |

Lista de Tablas

| | | |
|---------|---|----|
| Tabla 1 | Género, rango de edad, modelo de bomba de insulina y tipo de sensor de banda de cada paciente por cohorte. | 27 |
| Tabla 2 | Número de muestras de entrenamiento y de prueba por cada paciente. | 52 |
| Tabla 3 | Descripción de los hiperparámetros para cada algoritmo | 59 |
| Tabla 4 | Valores de Hiperparámetros obtenidos para cada paciente | 62 |
| Tabla 5 | Errores de los algoritmos de predicción sobre los conjuntos de entrenamiento y de prueba en paciente: adlt1 | 87 |
| Tabla 6 | Errores de los algoritmos de predicción sobre los conjuntos de entrenamiento y de prueba en paciente: 570 | 87 |
| Tabla 7 | Errores de los algoritmos de predicción sobre los conjuntos de entrenamiento y de prueba en paciente: 575 | 87 |
| Tabla 8 | Errores de los algoritmos de predicción sobre los conjuntos de entrenamiento y de prueba en paciente: 588 | 88 |

Resumen

Título: Detección y estimación de la ingesta de carbohidratos en pacientes diabéticos tipo I, usando medidas continuas de glucosa. *

Autor: Edward Alfonso Rodriguez Moreno **

Palabras Clave: Diabetes, predicción, estimación, detección, carbohidratos.

Descripción: El planteamiento de estrategias encaminadas al desarrollo de un páncreas artificial (AP) para controlar los niveles de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I son a menudo insuficientes e insatisfactorias. Niveles altos de glucosa después de episodios posprandiales que agresivamente intentan ser compensados con altas tasas de insulina, no sólo no pueden asegurar los niveles de glucosa en sangre dentro rangos característicos de sujetos sanos, sino que también exponen al paciente a posibles condiciones de hipoglicemia. Muchos de estos enfoques, basados en algoritmos de inteligencia artificial y teoría de control experimentan un comportamiento inesperado en su desempeño ya que la mayoría de ellos no incluyen la presencia ni la cantidad de ingestas consumidas por el paciente. Para abordar este problema, algunos algoritmos de detección y conteo de ingestas reportadas han demostrado no solo un buen desempeño en la regulación de la glucosa en sangre así como una reducción en los casos de hipoglicemia e hiperglicemia. En ese sentido, se propone en esta tesis el uso de algoritmos de aprendizaje supervisado, para la detección y estimación de ingesta de carbohidratos. Para la selección del algoritmo de detección de comida, se hizo uso de algunas herramientas que permitieran visualizar mejor la forma en que estos toman decisiones, entre estas, matrices de confusión y gráficas con las superficies de decisión de cada algoritmo. Por otra parte, para la estimación

* Tesis de maestría.

** Facultad de Ingeniería Fisicomecánicas. Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones. Director: Rodolfo Villamizar Mejía, Doctor en Tecnologías de la información, Co-Director: David Alberto Padilla, Ingeniero Electrónico.

de comidas, se entrenaron diversos algoritmos de regresión con el propósito de comparar el desempeño en la predicción buscando el algoritmo cuya predicción se ajustase mejor frente a la curva de glucosa real medida dentro de un horizonte postprandial. Los algoritmos fueron validados sobre dos conjuntos de datos. El primero, sobre el simulador metabólico aprobado por la administración de alimentos y medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), mientras que un segundo conjunto fueron validados sobre mediciones de pacientes reales conocido como OhioT1DM.

Abstract

Title: Detection and estimation of carbohydrate intake in type I diabetic patients using continuous measurements of glucose . *

Author: Edward Alfonso Rodriguez Moreno. **

Keywords: Diabetes, prediction, estimation, detection, carbohydrates.

Description: The approach of strategies aimed at the development of an artificial pancreas (AP) to control glucose levels in patients with type I diabetes mellitus are often insufficient and unsatisfactory. High glucose levels after postprandial episodes that aggressively try to be compensated with high rates of insulin, not only can they not ensure blood glucose levels within characteristic ranges of subjects healthy, but also expose the patient to possible hypoglycemic conditions. Many of these approaches based on artificial intelligence algorithms and control theory experience unexpected behavior in their performance since most of them do not include the presence or the amount of food consumed by the patient. To address this problem, some reported intake detection and counting algorithms have shown not only a good performance in the regulation of blood glucose as well as a reduction in cases of hypoglycemia and hyperglycemia. In this sense, it is proposed in this thesis the use of supervised learning algorithms, for the detection and estimation of carbohydrate intake. For the selection of the food detection algorithm, a use of some tools that would allow better visualization of the way in which they make decisions, among these, confusion matrices and graphs with the decision surfaces of each algorithm. On the other hand, for the estimation of meals, various regression algorithms were trained in order to compare the performance in the prediction searching for the algorithm whose prediction best

* Master Thesis.

** Faculty of Engineering and Physical Sciences. School of Electronic and Electrical Engineering. Director: Rodolfo Villamizar Mejía, PhD in Information Technology. Co-Director: David Alberto Padilla Toloza, Electronic Engineer.

fit against the real glucose curve measured within a horizon postprandial. The algorithms were validated on two data sets. The first, on the metabolic simulator approved by the Food and Drug Administration (FDA), while a second set were validated on actual patient measurements known as OhioT1DM.

1. Introducción

El desarrollo de un páncreas artificial es un problema de investigación abierto y de gran interés por la comunidad científica de variadas áreas, tales como la farmacéutica, especialidades médicas y de tecnologías de la información. Múltiples estrategias de control han sido propuestas con el fin de regular los niveles de glucosa en sangre y así evitar futuros eventos de hipoglicemia o hiperglicemia. No obstante, muchas de estas estrategias presentan un desempeño limitado ante la presencia de perturbaciones, debido a la poca o nula información sobre ellas (ingesta no anunciada). Este escenario, abre la posibilidad de ahondar en el estudio de técnicas de estimación de perturbaciones que permitan mejorar el desempeño de estas estrategias de control y mejorar el bienestar de los pacientes.

En la actualidad, existen dispositivos que permiten hacer seguimiento a los niveles de glucosa en un paciente. Esto es posible mediante el uso de dispositivos como glucómetros capilares o algunos más sofisticados como sistemas de monitoreo continuo de glucosa (CGM por sus siglas en inglés). Los glucómetros capilares, por su parte, suelen ser utilizados en instantes claves del día, esto es, previo a la ingesta de una comida, en la evaluación de los niveles de glicemia postprandial o ante la sospecha de algún evento de hipoglicemia o hiperglicemia. Los glucómetros capilares, por tanto, no permiten crear perfiles precisos de glucosa durante su proceso metabólico como si lo permiten los CGMs, los cuales también suelen ser empleados para sintonizar modelos matemáticos y diseñar sistemas de control realimentados que permitan regular los niveles de glucosa en sangre a partir de infusiones externas de insulina.

Los sistemas de control en pacientes diabéticos, adicionalmente, tienen el objetivo de reducir la intervención humana en el proceso de regulación de los niveles de glucosa en sangre, no obstante, su desempeño en ocasiones se ve reducido debido a la falta de información relacionada con la ingesta de alimentos, lo cual puede producir acciones de control más o menos agresivas por parte del sistema de control ocasionando efectos indeseados como hipoglicemia en el paciente, o retardos en la respuesta del controlador.

Con el propósito de contribuir a la detección de los instantes en los que se produce la ingesta así como la cantidad de carbohidratos ingeridos, esta tesis propone el estudio de diversos algoritmos de detección y estimación basado en algoritmos de aprendizaje. Estos incluyen: análisis discriminante, máquinas de soporte vectorial, k-vecinos más cercanos y modelos gaussianos.

Adicionalmente, con el objetivo de identificar y seleccionar el mejor algoritmo de detección, algunas métricas fueron calculadas entre las que se destacan, matrices de confusión y gráficas de superficie de decisión para obtener un mayor conocimiento de cómo toman decisiones internamente los algoritmos.

Para la estimación de la ingesta de carbohidratos algunos modelos de regresión fueron entrenados, para ello, se tomaron ciertos episodios de ingesta de carbohidratos y mediante un algoritmo iterativo, se simularon curvas de glucosa ante diferentes valores de ingestas seleccionando aquella que redujera el error entre la curva predicha y la real. Durante esta etapa dos modelos de predicción fueron sintonizados, uno mediante los algoritmos de aprendizaje supervisado mencionados anteriormente, y segundo, funciones de transferencia.

Los algoritmos son validados numéricamente sobre bases de datos de pacientes diabéticos

tanto in silico, como reales. Los pacientes in silico son generados a partir del simulador metabólico de diabetes UVA/PADOVA aprobado por administración de alimentos y medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), mientras que las mediciones obtenidas de pacientes reales (OhioT1DM), por su parte, fueron recolectadas y proporcionadas bajo un acuerdo de confidencialidad por la Universidad de Ohio.

Los resultados muestran un desempeño satisfactorio de los algoritmos de detección, seguidos de un buen desempeño, aunque posiblemente no suficiente, de los estimadores de ingesta. Los algoritmos de detección, por su parte, presentaron un desempeño similar entre todas las técnicas empleadas, por tanto, se realizó un análisis mediante las superficies de decisión de estos algoritmos como criterio de desempate, escogiendo finalmente el algoritmo de máquinas de soporte vectorial con kernel lineal. Por otra parte, los algoritmos de predicción de glucosa realizaron predicciones aceptables durante la mayor parte de periodos de ingesta postprandiales siendo los modelos de regresión tanto gaussianos (GPR) como de máquinas de soporte vectorial (SVM) aquello que mostraron un mejor rendimiento. A pesar de su rendimiento aceptable de predicción se identificaron las principales causas por las cuales su desempeño no pudo haber sido mejor, entre ellas se destacan, posibles retrasos en el reporte de ingesta por parte de los pacientes así como la cantidad misma ingerida.

1.1. Antecedentes

Los antecedentes en esta tesis son presentados según su importancia, a nivel local y posteriormente internacional.

El control de diabetes ha sido una temática que ha venido despertando interés en los últimos años. A través del grupo de investigación CEMOS en la Universidad Industrial de Santander, esta línea de investigación ha sido abordada desde diferentes perspectivas.

A nivel de simulación y modelos matemáticos, Rodríguez (2018) plantea la implementación en MATLAB/Simulink del modelo UVA-PADOVA que define el comportamiento de la dinámica de glucosa en sangre en pacientes diabéticos mediante compartimientos permitiendo seleccionar distintos pacientes, así como tipos de sensores y bombas de insulina. Por su parte Anaya (2010), propone la reducción del modelo no lineal de Sorensen a partir del estudio de sensibilidad metabólica y dinámica de los parámetros.

En la línea de diseño de controladores, sobresalen las ramas de control robusto y control predictivo. Monsalve *et al.* (2010) propone el diseño de un controlador QFT(Quantitative Feedback Theory) buscando garantizar un mínimo ancho de banda bajo incertidumbre paramétrica, mientras que Herrera y López (2015) emplea la técnica de control LQG (lineal Quadratic Gaussian) en el modelo mínimo de Bergman para la regulación de niveles de glucosa.

En cuanto a sistemas de control predictivo, Padilla *et al.* (2016) aborda el problema de control de glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo I a través del modelo mínimo de Bergman y mediante un controlador predictivo se calcula la cantidad de insulina adecuada para ser suminis-

trada. Adicionalmente, por medio de un sistema de inferencia difusa se entrena una red neuronal que estima las perturbaciones y así poder generar curvas de glucosa como referencia para cada paciente. Finalmente y siguiendo la misma línea de estimación de ingesta de glucosa, es posible encontrar en Chaparro *et al.* (2011) la implementación de máquinas de soporte vectorial para clasificar el nivel de glucosa ingerido por el paciente y generar perfiles de glucosa sanguínea en el esquema de control.

A nivel internacional, múltiples algoritmos y técnicas de detección y estimación de carbohidratos han sido reportados en la literatura. La mayoría de los mencionados en esta tesis han sido consultados a través de bases de datos como Scopus y Google Scholar, principalmente.

Los métodos heurísticos corresponden a algunas de las categorías más tempranas en el desarrollo de técnicas de detección y estimación de carbohidratos. Estos métodos, aunque inexactos, aportan una solución basados en el conocimiento previo dentro del contexto del problema, aunque no proporcionan ni garantizan necesariamente una solución óptima del mismo. Entre los principales se encuentran los métodos basados en reglas de decisión y lógica difusa.

Los métodos basados en reglas de decisión constan normalmente de dos etapas, la primera, que abarca la selección (y preprocesamiento si es requerido) de variables o características importantes dentro del problema y una segunda que contiene toda la lógica relacionada a las variables seleccionadas. En este sentido, se pueden encontrar dentro del contexto de detección y estimación de carbohidratos, sistemas de decisión basado en umbrales o intervalos de glucosa, derivadas y áreas bajo la curva principalmente Dassau *et al.* (2008); Lee y Bequette (2008); Lee *et al.* (2009). Generalmente, un sobrepaso en alguno de estos indicadores estaría relacionado con periodos de

posibles ingestas.

De forma complementaria, sistemas de decisión ligeramente más complejos pueden ser encontrados empleando lógica difusa. En este subgrupo de métodos heurísticos, las entradas son transformadas en conjuntos o grupos difusos. Cada variable o entrada del sistema de inferencia se le asigna cierto grado de pertenencia a cada uno de estos conjuntos difusos mediante el uso de funciones de pertenencia como puede ser encontrado en Turksoy *et al.* (2015); Samadi *et al.* (2018).

Por otra parte, las técnicas basadas en machine learning y deep learning han sido una de las principales áreas emergentes que han venido consolidándose dada su gran capacidad de establecer relaciones más profundas (mayor capacidad de abstracción respecto a métodos empíricos) entre los datos suministrados para su entrenamiento. El ejemplo más claro de estas se ve reflejado en la invención de redes neuronales, estas a su vez, con diversas arquitecturas (normalmente en función del tipo de variables como series de tiempo o imágenes, etc.) destacándose las redes tipo feed-forward, recurrentes, convolucionales, generativas antagónicas, entre otras.

Las redes neuronales recurrentes resultan de especial atención por su capacidad de establecer relaciones entre series de tiempo, lo cual resulta útil para tareas como predicción McShinsky y Marshall (2020); Rubin-Falcone *et al.* (2020); Nemat *et al.* (2020); Sun *et al.* (2020); Bevan y Coenen (2020); Zhu *et al.* (2020); Mayo y Koutny (2020).

Otra aproximación mediante redes neuronales recurrentes se encuentra en Athanasiou *et al.* (2021), en la cual el autor mediante redes de gran memoria a corto plazo (LSTM por sus siglas en inglés) entrena un modelo para a partir de secuencias de entrada basadas en mediciones continuas

de glucosa, la red sea capaz de asociar las muestras o no a periodos de ingesta.

En Daniels *et al.* (2022), por ejemplo, se propone una red neuronal recurrente tipo secuencia-secuencia para predecir los próximos 20 minutos de glucosa a partir de mediciones previas de glucosa, e insulina.

Adicionalmente, existe otro grupo interesante y ampliamente empleado de algoritmos enfocados principalmente en la detección de ingesta más que su estimación cuantitativa. Estos son los llamados algoritmos de clasificación binaria que se encuentran dentro de las tareas de aprendizaje supervisado. Entre los principales algoritmos se encuentran, máquinas de soporte vectorial (SVM), regresión logística (LG), random forests (RF) y decision trees (DT). Ejemplos de estos pueden ser encontrados en Kölle *et al.* (2019); Zheng *et al.* (2020).

Al igual que el aprendizaje supervisado, existen otras categorías como lo son aprendizaje no supervisado y aprendizaje reforzado, este último posee una filosofía ligeramente distinta a los otros en cuanto que este se basa en un esquema de aprendizaje basado en recompensas y penalizaciones buscando maximizar la recompensa. Algunos ejemplos de este enfoque pueden ser encontrados en Lee *et al.* (2020); Bothe *et al.* (2013).

Finalmente, un campo intermedio que combina lo mejor entre sistemas de decisión e inteligencia artificial puede ser encontrado en la teoría de sistemas de control.

Allí, un enfoque particularmente útil puede ser encontrado en el control basado por observación de perturbaciones (DOBC), el cual brinda diferentes soluciones para estimar -tanto en el dominio del tiempo como el de frecuencia- las perturbaciones asociadas a un proceso, como bien podría serlo la ingesta de alimentos sobre las dinámicas de glucosa en pacientes diabéticos Li *et*

al. (2014); Sanz *et al.* (2020); Sala-Mira *et al.* (2019); Faccioli *et al.* (2022).

El control predictivo por su parte, es otra alternativa en el diseño de sistemas de control, fue originalmente propuesto para asegurar un desempeño óptimo y así, calcular señales de control apropiadas considerando restricciones. Desde sistemas de dosificación automática de insulina y anticipación de episodios de ingesta pueden ser encontrados Maciejowski (2002); Corbett *et al.* (2022).

Finalmente, otras aproximaciones mediante control clásico que emplean funciones de transferencias y modelos inversos y control moderno (específicamente el uso de observadores de estado) han sido igualmente reportados en la literatura.

1.2. Objetivos

Objetivo general

Detectar y estimar la ingesta de carbohidratos en pacientes diabéticos tipo I, usando mediciones continuas de glucosa.

Objetivos específicos

Sintonizar los parámetros de un modelo matemático, basado en mediciones continuas de glucosa de diferentes pacientes diabéticos tipo I disponibles en bases de datos reportados en la literatura o de mediciones experimentales locales;

Definir la combinación de modelos determinísticos y heurísticos que mejor se ajuste al problema de detección y estimación de carbohidratos para modelos dinámicos de glucosa débilmente definido;

Detectar y estimar la ingesta de carbohidratos usando el modelo híbrido definido en el objetivo anterior;

Realizar una validación cruzada del algoritmo de detección y estimación de ingesta de carbohidratos usando mediciones continuas de glucosa de diferentes pacientes diabéticos tipo I disponibles en bases de datos reportados en la literatura o de mediciones experimentales locales.

1.3. Marco conceptual

1.3.1. Diabetes. La diabetes mellitus (DM) según la OMS (2016) es una enfermedad crónica que indica altos niveles de glucosa en la sangre. Asimismo, la diabetes mellitus tipo I (T1DM) se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β , encargadas de producir la hormona de la insulina. Con el tiempo, no controlar los niveles de glucosa en la sangre provoca a largo plazo enfermedades cardíacas, neuropatía, deterioro visual y nefropatía.

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF, 2019) hay 463 millones de personas con diabetes en el mundo y se estima que para el 2045 habrá 700 millones de personas con esta enfermedad. También, calculó que en el periodo 2019-2045 la diabetes incrementará en un 55% en América Central y del Sur, pasando a ser la cuarta tasa más alta en todo el mundo. La prevalencia nacional de diabetes en América Latina varía notoriamente entre países, siendo Perú el que registra la cifra más baja (6,6%) y Puerto Rico la más alta (13,7%). En el caso de Argentina, Colombia, Chile y México, los porcentajes son del 5,9%, 7,4%, 8,6%, y el 13,5%, respectivamente. Según las causas, la asociación americana de diabetes ha definido los siguientes tipos de diabetes:

- **Diabetes tipo I:** Corresponde aproximadamente al 10% de casos diagnosticados de diabetes.

Suele deberse a un factor autoinmune en el cual los anticuerpos destruyen las células beta.

Suele haber una predisposición genética y en ocasiones por causas ambientales.

- **Diabetes tipo II:**

Corresponde casi al 90% de casos diagnosticados de diabetes. Suele deberse o estar influenciada a malos hábitos alimenticios, así como sedentarismo.

- **Diabetes gestacional:** Suele ocurrir debido a la disminución de la acción de la insulina debido a un componente hormonal durante el embarazo. Los valores de hiperglucemias son inferiores a las empleadas normalmente para diagnosticar la diabetes por lo que en estos casos se diagnostica con pruebas prenatales.
- **Otros:** Son los casos menos frecuentes diagnosticados de diabetes, incluyen la diabetes latent autoimmune diabetes of adults (LADA por sus siglas en inglés) y diabetes tipo Maturity onset diabetes of the young (MODY por sus siglas en inglés).

1.3.1.1. Medición de glucosa. Existen múltiples formas de medir glucosa en pacientes que se pueden emplear en la actualidad. Algunas, como las pruebas de sangre en laboratorio constituyeron los primeros métodos de medición de glucosa sirviendo hasta la actualidad como los métodos más seguros para el diagnóstico de diabetes por su precisión.

Posteriormente, mediante la invención de los glucómetros capilares, fue posible diseñar un dispositivo más personal y rápido mediante el cual a través de un pinchazo en los dedos y una tira reactiva, se podría conocer un valor aproximado (más inexacto que la prueba de laboratorio) de glucosa. Esta técnica, aunque útil, suele llegar a ser invasiva, generan cierto malestar e incomodidad en la persona quien frecuentemente hace uso de esta.

Como una posible solución a esto, surgen dos clases de alternativas, la primera, dispositivos de monitoreo continuo de glucosa (CGM por sus siglas en inglés) que constituyen uno de los métodos más innovadores en este campo. Por otra parte, y como una alternativa, económica y de mayor confortabilidad, se presentan los sensores de glucosa no invasivos basados en absorción

por radiación infrarroja, inducción de campos magnéticos y mediante el principio de impedancia. Al disponerse de una medición no invasiva, se lograría una medición con mayor frecuencia de muestreo y en el caso del uso de espectroscopia infrarroja, se estaría estimando glucosa en el plasma.

1.3.2. Simulador UVA/PADOVA. Según Man C. (2014) el modelo UVA/PADOVA consiste en una serie de ecuaciones diferenciales (lineales y no lineales) donde cada una de estas describen el comportamiento dinámico de las principales variables que intervienen en el perfil de glucosa-insulina en pacientes con diabetes tipo I. Del mismo modo, el simulador asociado a este modelo: El simulador metabólico de diabetes tipo I (T1DMS) de UVA/PADOVA entrega la simulación de una población de 10 adultos, 10 adolescentes y 10 niños. Estas poblaciones de T1DM se han generado mediante la extracción aleatoria, a partir de distribuciones de parámetros conjuntas, de diferentes realizaciones del vector de parámetros, es decir, el vector que incluye todo el conjunto de parámetros del modelo. Como su representación esquemática se muestra en la figura 1.

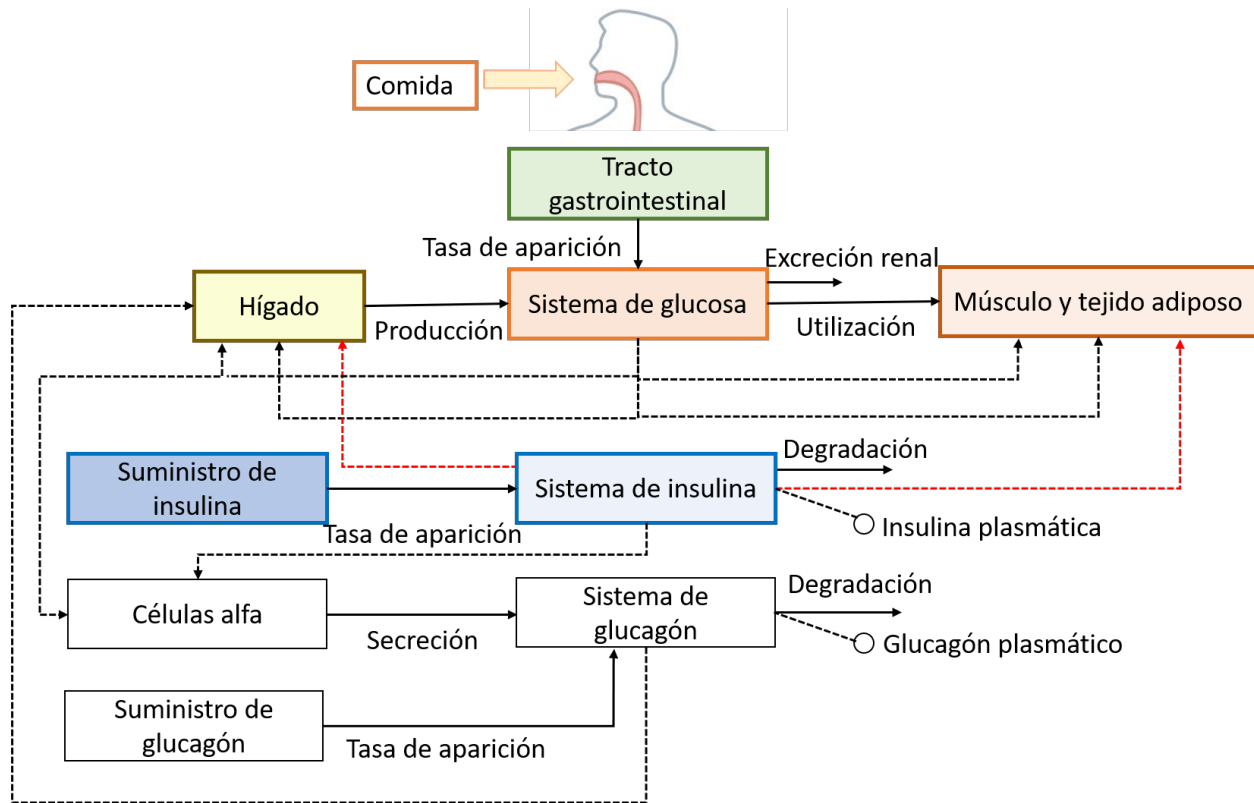


Figura 1. Modelo UVA/PADOVA

1.3.3. Base de datos OhioT1DM. La base de datos OhioT1DM fue desarrollada para promover y facilitar la investigación en la predicción de niveles de glucosa Marling y Bunescu (2020). Contiene aproximadamente 8 semanas de mediciones entre las que se destacan: glucosa, insulina, comidas reportadas por el paciente, así como algunos eventos complementarios, como tiempo y calidad de sueño, horas de trabajo y estrés.

Esta base de datos fue lanzada por primera vez en 2018 durante el reto de predicción de niveles de glucosa en sangre (BGLP por sus siglas en inglés) y posteriormente en 2020 para un segundo reto. En cada reto se han añadido mediciones de 6 pacientes para tener un total de 12.

Las mediciones de glucosa recolectadas fueron posible gracias al uso de sistemas de monito-

reo continuo de glucosa de la marca Medtronic. Algunas otras señales fisiológicas fueron tomadas por brazaletes inteligentes. Finalmente, cada paciente fue asignado con un respectivo número de identificación por motivos de privacidad. A continuación se resume esta información la cual fue tomada de la publicación original.

Tabla 1

Género, rango de edad, modelo de bomba de insulina y tipo de sensor de banda de cada paciente por cohorte.

| Id# | Género | Edad | Bomba de insulina | Brazalete | Cohorte |
|------------|---------------|-------------|--------------------------|------------------|----------------|
| 540 | masculino | 20-40 | 630G | Empatica | 2020 |
| 544 | masculino | 40-60 | 530G | Empatica | 2020 |
| 552 | masculino | 20-40 | 630G | Empatica | 2020 |
| 567 | femenino | 20-40 | 630G | Empatica | 2020 |
| 584 | masculino | 40-60 | 530G | Empatica | 2020 |
| 596 | masculino | 60-80 | 530G | Empatica | 2020 |
| 559 | femenino | 40-60 | 530G | Basis | 2018 |
| 563 | masculino | 40-60 | 530G | Basis | 2018 |
| 570 | masculino | 40-60 | 530G | Basis | 2018 |
| 575 | femenino | 40-60 | 530G | Basis | 2018 |
| 588 | femenino | 40-60 | 530G | Basis | 2018 |
| 591 | femenino | 40-60 | 530G | Basis | 2018 |

El formato en el cual se encuentran los registros de cada paciente es en archivos de extensión

".XML". Cada archivo cuenta con los siguientes campos:

- **Patient:** Número de identificación ID y tipo de insulina.
- **glucose_level:** Glucosa muestreada cada 5 minutos.
- **finger_stick:** Toma de glucosa mediante pinchazo en el dedo.
- **basal:** Tasa de insulina basal.
- **temp_basal:** Tasa de insulina basal extra.
- **bolus:** Insulina entregada al paciente, generalmente antes de una comida o en presencia de hiperglicemia.
- **meal:** Reporte del tipo y cantidad estimada de carbohidratos reportada por el paciente.
- **sleep:** Tiempo y calidad del sueño reportado por el paciente.
- **work:** Tiempo de trabajo reportado por el paciente.
- **stressors:** Situación de estrés.
- **hypo_event:** Tiempo de hipoglycemia reportado por el paciente.
- **illness:** Tiempo de enfermedad reportado por el paciente.
- **exersice:** Tiempo de ejercicio.
- **basis_heart_rate:** Ritmo cardíaco.
- **basis_gsr:** Respuesta galvánica de la piel.

- **basis_skin_temperature:** Temperatura de la piel.
- **basis_air_temperature:** Temperatura del aire.
- **basis_steps:** Contador de pasos.
- **basis_sleep:** Tiempo reportado por el sensor en el que el paciente está durmiendo.
- **acceleration:** Aceleración reportada por el sensor.

1.3.3.1. OhioT1DM VIEWER. Adicionalmente, la base de datos cuenta con una interfaz gráfica en python conocida como OhioT1DM VIEWER. Esta permite observar las distintas mediciones de cada paciente. Las mediciones mostradas son diarias y van desde medianoche a medianoche del día siguiente. Esta también sirve entre otras cosas para depurar posibles fallos en predicción debido a datos faltantes, no anunciados (ingestas) o posiblemente reportados con cierto retraso.



Figura 2. Screenshot de interfaz gráfica OhioT1DM VIEWER.

1.3.4. Métodos kernel. Los métodos kernel son un conjunto de métodos empleados en el análisis de patrones que estudian tipos generales de relaciones en conjuntos de datos.

Los kernel deben su nombre al uso de las funciones de núcleo, que les permiten transformar el espacio de las características hacia uno de mayor dimensión con el objetivo de facilitar su separación Ligdi (2021) en ocasiones, empleando transformaciones no lineales.

Transformaciones no lineales. El concepto de transformación no lineal es muy importante en el método de kernels, de ahí la importancia de conocer sus fundamentos Manel (2008):

Una transformación no lineal implica una correspondencia hacia un espacio de mayor dimensión, posiblemente infinita:

$$x : \mathbb{R}^n \rightarrow \phi(x) : \mathcal{H}$$

Un ejemplo de transformación no lineal a un espacio de mayor dimensionalidad es una transformación polinómica: sea un conjunto de datos unidimensional x_i , se aplica la siguiente transformación:

$$\phi(x) = \{x^2, \sqrt{2}x, 1\}^T : \mathbb{R}^3$$

La pregunta es: existe un producto escalar en ese espacio que pueda ser expresado como función de los datos de entrada x ?

El producto escalar explícito sería:

$$\phi(x_1)^T \phi(x_2) = \{x_1^2, \sqrt{2}x_1, 1\} \{x_2^2, \sqrt{2}x_2, 1\}^T = x_1^2 x_2^2 + 2x_1 x_2 + 1$$

Que puede ser reescrito como:

$$\phi(x_1)^T \phi(x_2) = x_1^2 x_2^2 + 2x_1 x_2 + 1 = (x_1 x_2 + 1)^2$$

Por tanto:

- Existe una expresión del producto escalar en función del espacio de entrada.

- El producto escalar se denomina kernel y el espacio de mayor dimensionalidad (espacio de características) es un espacio de Hilbert.
- No se necesita la expresión de las componentes del vector en el espacio de características.

Truco de los kernels. El truco de los kernels menciona que existe una versión no lineal de cualquier algoritmo lineal basado en datos si se encuentra una transformación no lineal:

$$\phi(x)$$

a un espacio de mayor dimensionalidad provisto de un producto escalar que pueda ser expresado como kernel:

$$K(x_i, x_j) = \phi(x_i)^T \phi(x_j)$$

Se concluye que se puede construir una versión no lineal del mismo algoritmo donde la transformación no lineal es ϕ . En la figura 3 se puede observar cómo gracias a la expansión de una a dos dimensiones, se simplifica el problema de separación de clases.

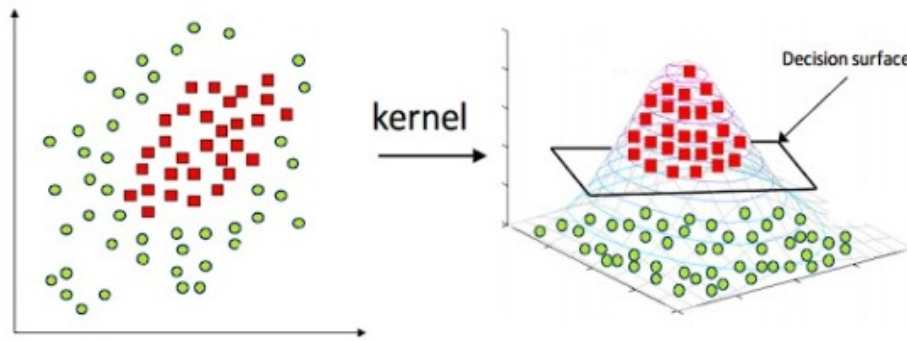


Figura 3. Ejemplo de expansión de espacio de características a tres dimensiones: obtención de una solución lineal en el espacio de características pero que a su vez es no lineal en el espacio de entrada. Tomado de Santamaría (2018).

Ejemplos de kernels. Algunos de los kernels más comunes son:

- **Lineal:**

$$K(x_i, x_j) = x_i^T x_j$$

- **gausiano:**

$$K(x_i, x_j) = \exp\left(-\frac{\|x_i - x_j\|^2}{2\sigma^2}\right)$$

- **Polinómico:**

$$K(x_i, x_j) = (x_i^T x_j + 1)^n$$

En general, son kernels $K(u, v)$ aquellos que verifican el teorema de Mercer, es decir para los cuales se cumple que:

$$\int_{u,v} K(u, v)g(u)g(v)dudv > 0$$

para toda función $g(\cdot)$ de cuadrado integrable.

1.3.5. Algoritmos de aprendizaje supervisado. El aprendizaje supervisado es una de las ramas dentro del campo de machine learning para el entrenamiento de algoritmos. En este tipo de implementación, se ajustan modelos para clasificar o predecir un conjunto de datos de salida a partir de uno de entrada. Adicionalmente, el entrenamiento de estos algoritmos parte de que se tiene una correspondencia previa entre los conjuntos de datos de entrada y de salida. La salida es etiquetada de acuerdo a la clase que pertenezca (en el caso de tareas clasificación).

Naive bayes. Inspirada en el teorema de Bayes, la técnica conocida como Naive Bayes consiste de un modelo probabilístico (usualmente empleado para clasificación) en la que se asigna la mejor hipótesis (h) dada una entrada o dato (d), siendo h la clase a asignar Brownlee (2016).

De acuerdo al teorema de Bayes:

$$P(h|d) = \frac{P(d|h) \times P(h)}{P(d)} \quad (1)$$

Con:

- $P(h|d)$ es la probabilidad de la clase h dado el dato o entrada d .
- $P(d|h)$ es la probabilidad de d dado que la clase h sea verdadera.
- $P(h)$ es la probabilidad de que la clase h sea verdadera independientemente de la data.
- $P(d)$ es la probabilidad de la data sin considerar la clase.

Desde que se desea calcular la probabilidad a posteriori $P(h|d)$ a partir de la probabilidad a

priori $p(h)$ con $P(D)$ y $P(d|h)$ y que existen diferentes clases h_i (con $i = \#de\ clases$), se procede entonces a calcular esta probabilidad con cada una de las clases y finalmente escoger aquella que proporcione la mayor probabilidad a posteriori (MAP), tal que:

$$MAP(h) = \max(P(h|d)) \quad (2)$$

$$MAP(h) = \frac{P(d|h) \times P(h)}{P(d)} \quad (3)$$

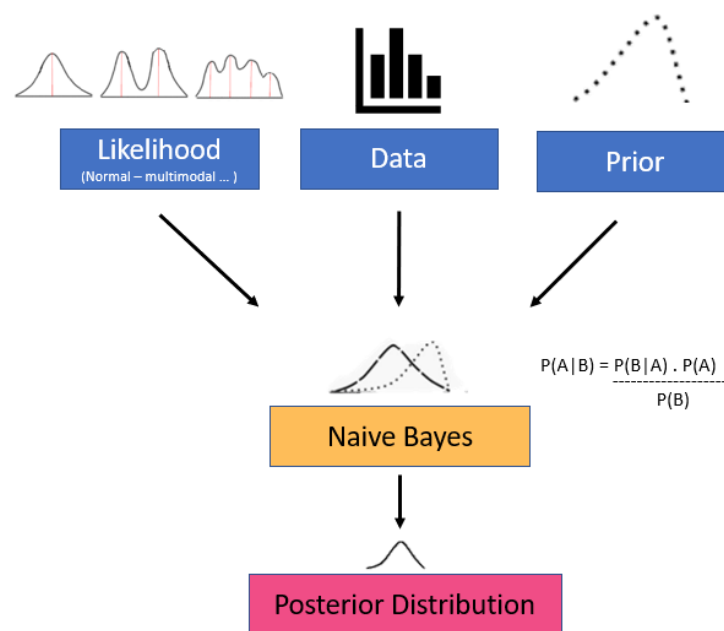


Figura 4. Ilustración de arquitectura de Naive Bayes. Elaboración propia.

Análisis discriminante. De manera similar, el análisis discriminante es usado para tareas de clasificación, especialmente en aquellos problemas donde existen más de dos clases. Así mismo,

es preferido sobre otros algoritmos como regresión logística en aquellos escenarios en los cuales no existen muchos datos de entrenamiento. Brownlee (2016).

El análisis discriminante (LDA) se basa en mediciones estadísticas de los datos aplicados a cada clase existente apoyándose en el teorema de Bayes. Usualmente se emplea la media y varianzas o matriz de covarianzas (para un problema multivariable).

En un problema univariado (una sola entrada) con dos clases se calcula la media de cada entrada (x) para cada clase (k) como sigue:

$$media_k = \frac{1}{n_k} x \sum_{i=1}^n x_i \quad (4)$$

donde $media_k$ es la media de x para la clase k y n_k representa el número de instancias u observaciones cuya clase es igual a k .

Adicionalmente:

$$sigma^2 = \frac{1}{n-k} x \sum_{i=1}^n (x_i - mean_k)^2 \quad (5)$$

con $sigma^2$ como la varianza alrededor de todas las entradas x y n el número de observaciones, k el número de clases.

Como se ha mencionado previamente, LDA se apoya en el teorema de Bayes para estimar la probabilidad de que un nuevo conjunto de entradas pertenezcan a determinada clase. Al final, la asignación se realizará de acuerdo a la mayor probabilidad obtenida. El cálculo es mostrado en la ecuación 6.

$$P(Y = k|X = x) = \frac{P(k)xP(x|k)}{\sum_{l=1}^K (P(l)xP(x|l))} \quad (6)$$

Donde:

- $P(Y = k|X = x)$ es la probabilidad de que la clase $Y = k$ dada la entrada x .
- $P(k)$ es la probabilidad de la clase k .
- $P(x|k)$ es la probabilidad estimada de que x pertenezca a la clase k .
- El denominador se emplea para normalizar.

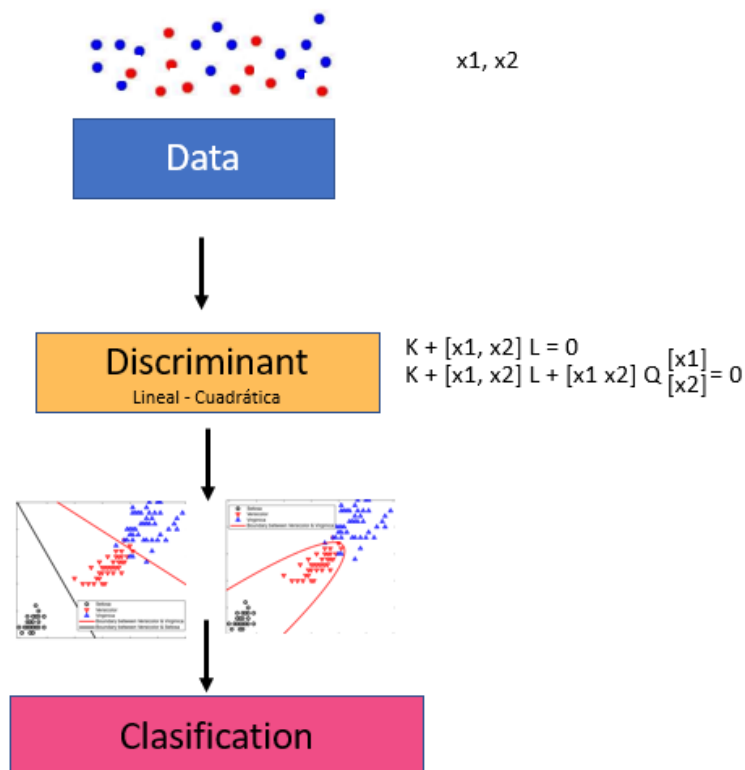


Figura 5. Ilustración de arquitectura de algoritmo de análisis discriminante. Elaboración propia.

Árboles de decisión. También conocido como CART (Arboles de regresión y clasificación por sus siglas en inglés), Los árboles de decisión son un tipo de algoritmo supervisado como su nombre lo indica, para cualquiera de estas dos tareas. En esencia, es un conjunto de nodos y ramificaciones que producen alguna de las posibles salidas dependiendo de diferentes condiciones entre las entradas. Para llevar a cabo una predicción o clasificación basta con seguir aquellas ramificaciones que cumplen con las condiciones a partir de las entradas dadas en cierto instante Brownlee (2016).

Para el caso de tareas de regresión, la función de costo suele ser la integral cuadrática del error a lo largo de todo el conjunto de muestras de entrenamiento:

$$\sum_{i=1}^n (y_i - prediction_i)^2 \quad (7)$$

Donde y es la salida para la muestra de entrenamiento correspondiente y $prediction$ la salida predicha.

Por otra parte, para la clasificación, la función de costo empleada es la función Gini representada de la forma:

$$G = \sum_{k=1}^n p_k x (1 - p_k) \quad (8)$$

Donde G es el costo sobre todas las clases, p_k son el número de observaciones o de muestras de entrenamiento con clase igual a k en la región de interés. Un nodo que tiene todas las clases del mismo tipo (llamado pureza perfecta) tendrá un costo $G = 0$.

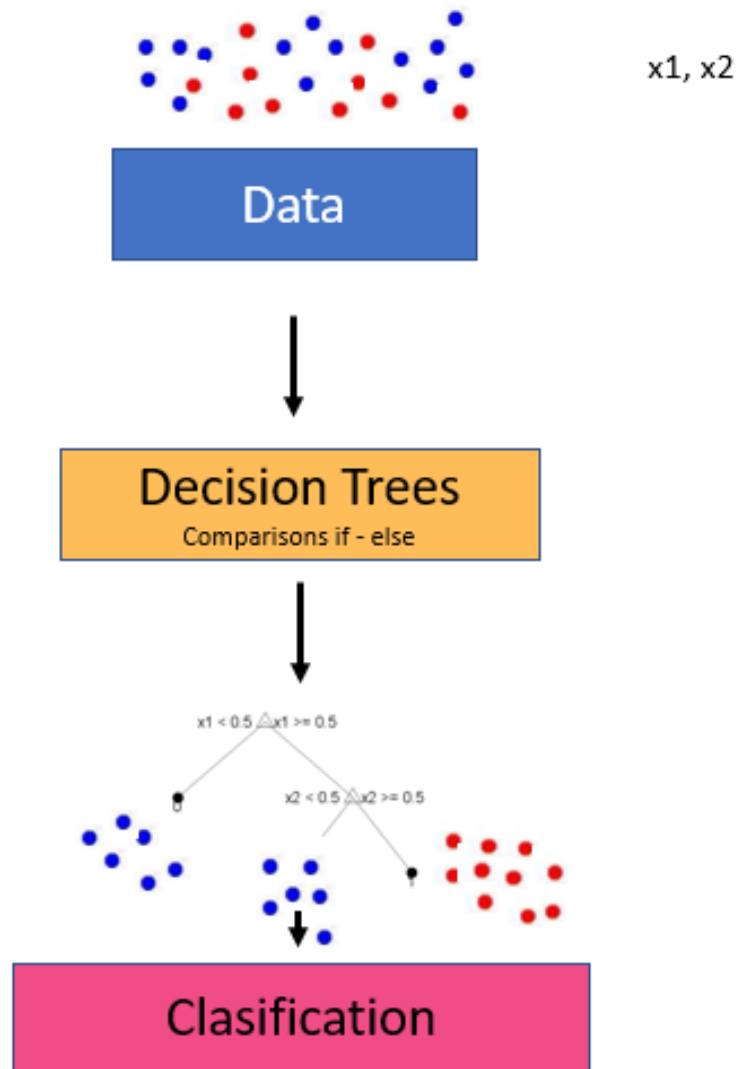


Figura 6. Ilustración de arquitectura de algoritmo de árboles de decisión. Elaboración propia.

K vecinos más próximos. El algoritmo de KNN's es un modelo que no requiere entrenamiento, sino que se basa en los datos por si mismo. KNN hace predicciones usando el conjunto de datos de entrenamiento directamente. La nueva muestra a predecir se calcula mediante la búsqueda de "k"muestras u observaciones similares en el conjunto de entrenamiento. Si el problema es de clasificación, la muestra a clasificar se asigna a la moda de la clase más común y si es regresión a

la media de los K valores seleccionados Brownlee (2016).

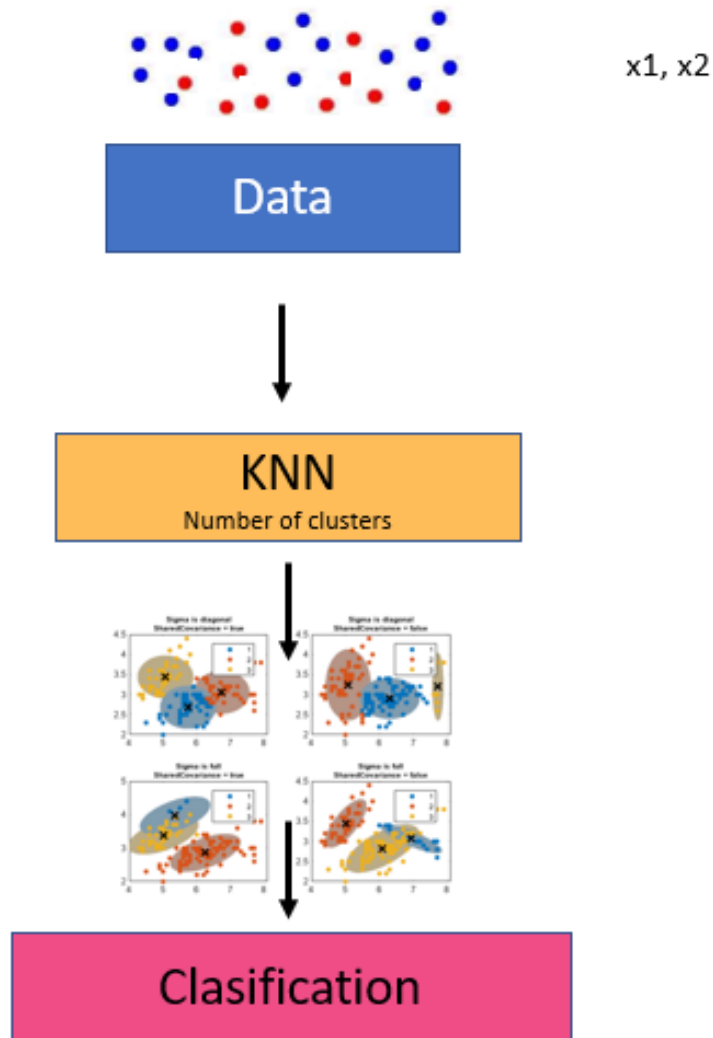


Figura 7. Ilustración de arquitectura de algoritmo de k vecinos más cercanos. Elaboración propia.

Máquinas de soporte vectorial. Las máquinas de soporte vectorial (SVM por sus siglas en inglés) son un tipo de algoritmo de aprendizaje supervisado ampliamente utilizado en machine

learning.

En el aprendizaje supervisado, los algoritmos usan datos que ya han sido etiquetados u organizados previamente para indicar cómo tendría que ser categorizada la nueva información Rouhiainen (2018). En ese sentido, El objetivo del algoritmo SVM consiste en separar mediante un hiperplano conjuntos de datos que pertenecen a clases distintas svm (2021). La separación se puede dividir en tres escenarios: data separable, no separable y transformaciones no lineales con kernels.

Data separable: Consiste en el caso ideal, dos conjuntos o clases de datos pueden ser separadas por completo por un hiperplano que maximiza la distancia o margen entre las clases sin incurrir en alguna falsa clasificación. El mejor hiperplano es el que mayor margen tiene. El margen se encuentra delimitado por los vectores de soporte, es decir, aquellos datos que están en el umbral de las dos regiones separadas. La figura 8 muestra los conceptos definidos anteriormente.

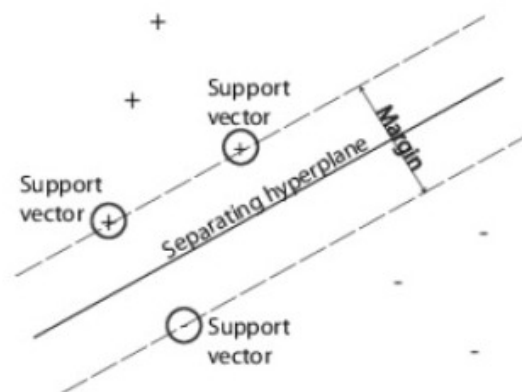


Figura 8. Ilustración de un hiperplano separando el conjunto de datos $-z$ junto con sus vectores de soporte. Tomado de svm (2021).

En este caso su formulación matemática enuncia que: dados los datos de entrenamiento x_j d -dimensional y sus respectivas etiquetas y_j tal que $x_j \in \mathbb{R}^d$ y $y_j = \pm 1$ se define la ecuación del hiperplano como:

$$f(x) = x'\beta + b = 0$$

El mejor hiperplano se calcula mediante el problema de optimización de hallar β y b que minimice $\|\beta\|$ tal que para todos los puntos (x_j, y_j)

$$y_j f(x_j) \geq 1$$

Siendo los vectores de soporte aquellos que cumplen $y_j f(x_j) = 1$.

Data no separable: Consiste en un caso posiblemente más realista, en este no todos los puntos logran ser separados con 100% de precisión. Este caso se conoce como maquina de soporte vectorial de margen suave. Así mismo su formulación plantea dos posibles funciones de optimización (que incluyen nuevos términos de penalización):

Una para la norma L^1 :

$$\min_{w,b,\xi} \frac{1}{2} \beta^t \beta + C \sum_{i=1}^N \xi_j$$

tal que:

$$y_j f(x_j) \geq 1 - \xi_j$$

$$\xi_j \geq 0$$

Y norma L^2 :

$$\min_{w,b,\xi} \frac{1}{2} \beta^t \beta + C \sum_{i=1}^N \xi_j^2$$

Sujeto a las mismas condiciones.

Transformaciones no lineales con kernels:

Consiste en emplear kernels distintos al lineal cuando el problema de clasificación binario no tiene un simple hiperplano que separe adecuadamente las regiones.

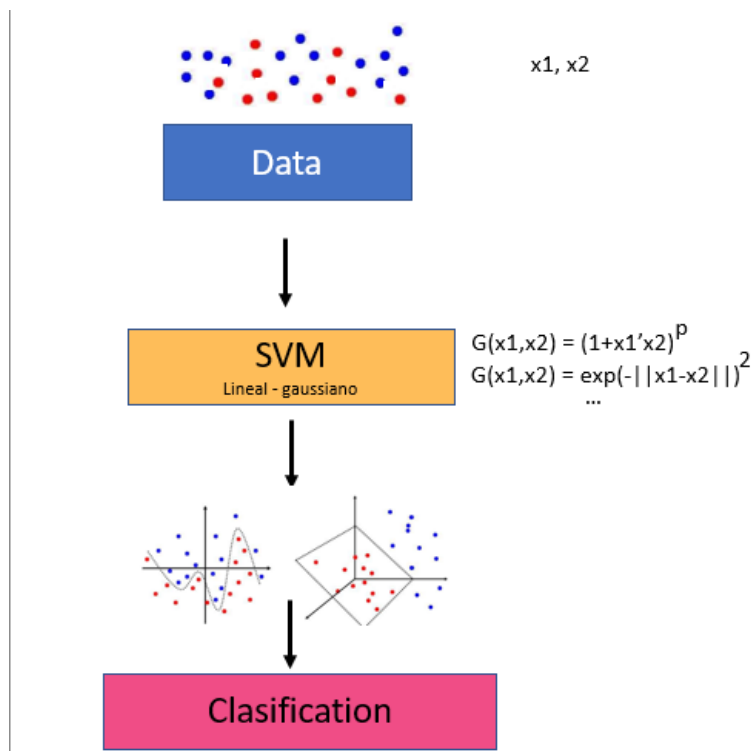


Figura 9. Ilustración de arquitectura de algoritmo de máquinas de soporte vectorial. Elaboración propia.

Redes neuronales. Las redes neuronales son un conjunto de algoritmos basados en inteligencia artificial que buscan emular la forma en la que el cerebro aprende. El entrenamiento de estos algoritmos se basa usualmente en conocimientos de estadística, matemáticas, programación y optimización. Así mismo, tiene muchas aplicaciones en diversas áreas como industria, medicina, investigación, finanzas, ventas y visión por computadora Anthimopoulos (2015). Las tareas que las redes neuronales por lo general se dividen en dos: clasificación y regresión.

En las redes neuronales existen algunas arquitecturas más relevantes que otras, siendo las más importantes las tipo: feedforward Bebis y Georgiopoulos (1994), recurrent Medsker y Jain (2001), convolutional Albawi *et al.* (2017), generative adversarial Creswell *et al.* (2018) y trans-

formers Vondrick y Torralba (2017).

Regresión mediante procesos gaussianos. Los modelos de regresión de procesos gaussianos son modelos probabilísticos no paramétricos basados en kernels. gpr (2021).

Haciendo una comparación con los modelos simples lineales, estos se encargan de generar predicciones y a partir del vector de características mediante la fórmula:

$$y = x^T \beta + \varepsilon \quad (9)$$

Donde $\varepsilon(0, \sigma^2)$. Allí, la varianza del error y los coeficientes asociados a β son estimador a partir de los datos.

En una regresión mediante modelos gaussianos, por su parte, predice mediante el uso de variables "latentes", $f(x_i), i = 1, 2, 3, \dots$ de un proceso gaussiano y una función base explícita h . La función de covarianza de las variables latentes captura la suavidad de la respuesta y la función base proyecta el vector de entradas x en un espacio de características p -dimensional.

Un proceso gaussiano (GP) es un conjunto de variables aleatorias, tal que cualquier número finito de ellas tiene una distribución gaussiana adjunta. Si $f(x)$ es una variable aleatorio, entonces, dada n observaciones x_1, x_2, \dots, x_n la distribución adjunta de las variables aleatorias $f(x_1), f(x_2), \dots, f(x_n)$ son también variables aleatorias. Finalmente, un modelo gaussiano es definido por su función de media o valor esperado $m(x)$ y su covarianza $k(x, x')$.

En ese sentido, reescribiendo la ecuación 9, es posible definir un modelo de regresión gaussiana:

$$h(x)^T \beta + f(x) \quad (10)$$

Donde $f(x) \sim GP(0, k(x, x'))$ y cuya salida del modelo o predicción finalmente está dada por el modelo probabilístico modelado como:

$$P(y_i | f(x_i), x_i) \sim N(y_i | h(x_i)^T \beta + f(x_i), \sigma^2) \quad (11)$$

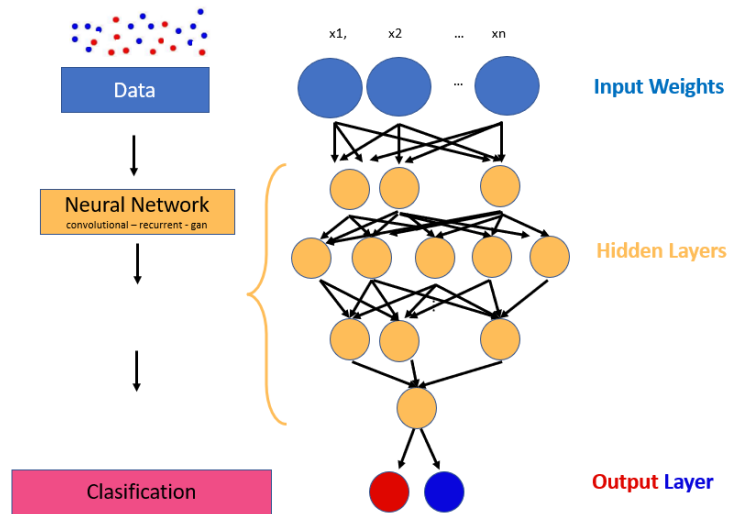


Figura 10. Ilustración de arquitectura de redes neuronales. Elaboración propia.

1.3.6. Error Clarke. Se conoce como el análisis de cuadrícula de errores de Clarke (EGA por sus siglas en inglés) a uno de los mecanismos para determinar la precisión de los sistemas de medición de glucosa usado y que actualmente es usado como uno de los máximos estándares Clarke (2005).

Mediante regiones, se comparan los respectivos valores de glucosa respecto a los valores

predichos por el sistema de monitoreo de glucosa obteniendo cinco regiones de tolerancia respecto a la precisión. Las regiones A y B representan mediciones precisas o aceptables de glucosa, los valores que caen en C representan un conjunto de datos ligeramente impreciso mientras que los valores D y E implican regiones de valores potencialmente erróneos.

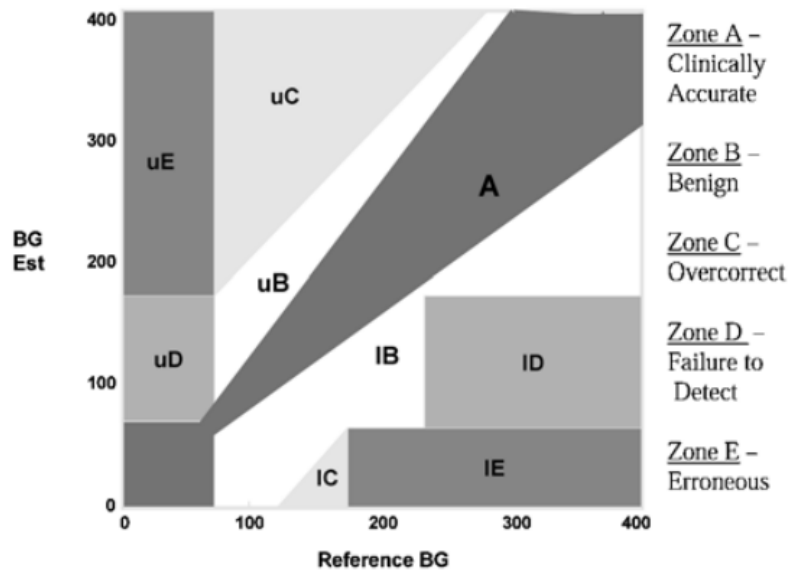


Figura 11. Ejemplo de cuadrícula de análisis de Clarke. Tomado de Clarke (2005).

2. Esquema de detección y estimación de carbohidratos propuesto

El esquema de detección y estimación de carbohidratos se divide principalmente en 3 etapas o subsistemas. La primera, que consiste en el registro y selección de mediciones de glucosa, insulina e ingestas de comidas por parte del paciente. Segundo, un conjunto modelos matemáticos que son sintonizados con el objetivo de predecir periodos de ingesta de carbohidratos y finalmente, se cuenta con un bloque o subsistema encargado de la detección de posibles episodios de ingestas. Es así como, mediante la combinación del segundo y tercer subsistema, se valida numéricamente su funcionamiento sobre diferentes perfiles de pacientes que son seleccionados en el primer subsistema.

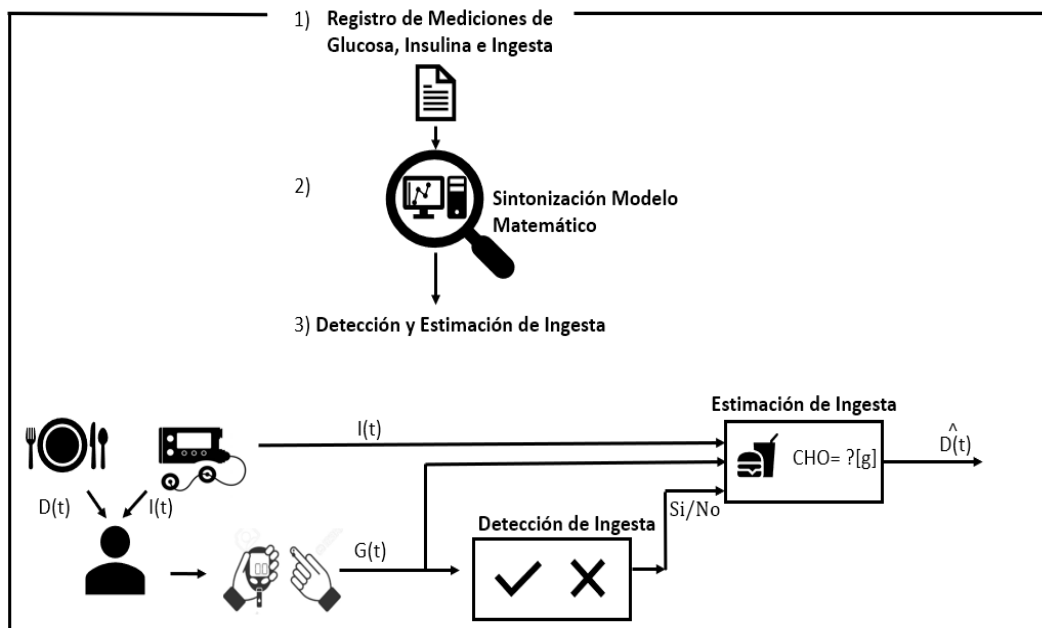


Figura 12. Esquema propuesto.

A continuación se describen con mayor detalle cada uno de los bloques:

- **Registro de mediciones de glucosa, insulina e ingesta:**

Comprende el proceso de búsqueda de mediciones continuas de glucosa, insulina e ingestas disponibles en bases de datos reportados en la literatura o de mediciones experimentales locales.

Una vez obtenida la base de datos se procederá a seleccionar aquellas mediciones que contengan información consistente, relevante y suficiente para poder entrenar en etapas posteriores los algoritmos de detección y estimación. Esto implica la posibilidad de llevar a cabo un posible preprocesamiento (si es requerido) sobre las mediciones seleccionadas con el objetivo de adecuarlas y obtener un mejor desempeño en los algoritmos propuestos. Las principales técnicas de preprocesamiento incluyen, filtrado, remoción de valores anómalos e interpolación de valores faltantes.

- **Sintonización de modelos matemáticos:**

Se sintonizan modelos de predicción con base en una previa revisión del estado del arte. En total se sintonizan dos modelos, uno que se basa en mediciones pasadas, idealmente no mayores a 2 horas que permitirá predecir futuras muestras en un periodo de tiempo, también idealmente no mayor a 2 horas siguientes, una vez detectada la ingesta. Adicionalmente, un segundo modelo sintonizado mediante funciones de transferencia será simulado para diferentes magnitudes de ingestas y se seleccionará aquella para la cual el error de predicción entre ambos modelos sintonizados sea mínimo.

Los algoritmos usados para la predicción son: árboles de decisión, máquinas de soporte

vectorial (SVM), redes neuronales (NN) y modelos de regresión de procesos gaussianos (GPR).

Los principales criterios de evaluación de desempeño de estos algoritmos estarán dados por métricas de error como error cuadrático medio, error máximo absoluto, entre otros. Estas métricas será calculadas a partir de predicciones de glucosa dado un horizonte de predicción o ventana de tiempo que será de aproximadamente una hora posterior a la detección de la ingesta.

■ **Algoritmos de detección de ingesta:**

De forma similar al subsistema anterior, se determinará mediante comparaciones y pruebas sobre el conjunto de mediciones de los pacientes seleccionados aquel algoritmo que detecte de forma más consistente los diferentes periodos de ingestas reportados.

Los algoritmos empleados en este caso están dados por: Naive Bayes, análisis discriminante, Árboles de decisión, k-vecinos más cercanos (KNN) y máquinas de soporte vectorial.

Similar al caso anterior, para esta etapa de sintonización de algoritmos de detección, se evaluará el desempeño de estos algoritmos via comparación entre las superficies de decisión generadas posterior al entrenamiento de estos algoritmos así como con el uso de matrices de confusión. Los primeros permitirán dar una inspección más visual respecto a bajo qué condiciones dado un conjunto de entradas, el algoritmo decidirá si se presenta o no una ingesta y servirán como un gran complemento a las matrices de confusión.

3. Sintonización de los algoritmos propuestos

Este capítulo describe el proceso de selección de mediciones de pacientes , así como su preprocesamiento y sintonización de algoritmos de detección y estimación.

3.1. Selección y preprocesamiento de base de datos con mediciones de pacientes diabéticos

Un conjunto de mediciones continuas de glucosa, insulina y reportes de ingesta fueron tomadas a partir de dos bases de datos, la primera, mediante el simulador metabólico UVA/PADOVA T1DM proporcionado por la Universidad Industrial de Santander y segundo, el Dataset OhioT1DM 1.3.3 con mediciones sobre pacientes reales, el cual fue posible obtener gracias al acuerdo entre la Universidad de Ohio y la Universidad Industrial de Santander bajo el consentimiento de manejo de datos D201804.

Selección de pacientes.

- **Caso de estudio #1: OhioT1DM**

De acuerdo a la publicación más reciente sobre la base de datos OhioT1DM Marling y Bunescu (2020), esta cuenta con un total de 12 pacientes cada uno con un conjunto de datos de entrenamiento y prueba tal como es mostrado por la tabla 2.

Tabla 2

Número de muestras de entrenamiento y de prueba por cada paciente.

| Id# | Muestras de entrenamiento | Muestras de prueba | Cohorte |
|------------|----------------------------------|---------------------------|----------------|
| 540 | 11947 | 2884 | 2020 |
| 544 | 10623 | 2704 | 2020 |
| 552 | 9080 | 2352 | 2020 |
| 567 | 10858 | 2377 | 2020 |
| 584 | 12150 | 2653 | 2020 |
| 596 | 10877 | 2731 | 2020 |
| 559 | 10796 | 2514 | 2018 |
| 563 | 12124 | 2570 | 2018 |
| 570 | 10982 | 2745 | 2018 |
| 575 | 11866 | 2590 | 2018 |
| 588 | 12640 | 2791 | 2018 |
| 591 | 10847 | 2760 | 2018 |

Aunque la información reportada en la tabla 2 indica una cantidad considerable de mediciones sobre cada uno de los pacientes, fue posible encontrar largos periodos de tiempo con mediciones de glucosa faltantes por lo que no fueron tenidas en cuenta ni para la etapa de selección ni preprocesamiento. Adicionalmente, se excluyeron casos extremos de periodos de mediciones con insuficiente número de ingestas reportadas a lo largo del correspondiente día, esto debido a la posibilidad de afectar negativamente al desempeño de modelo de predicción cuando fuese entrenado posteriormente. Final-

mente, con ayuda del OhioT1DM Viewer se escogieron los pacientes etiquetados como **Id# 570, 575 y 588**.

- **Caso de estudio #2: UVA/PADOVA T1DM** Tal como fue mencionado en secciones previas, el simulador UVA/PADOVA cuenta con mediciones de 30 pacientes divididos en las categorías de adulto, adolescente y niño. No obstante, a pesar del considerable número de pacientes, solo un paciente (**Paciente Adulto1**) fue escogido para su posterior sintonización de modelo de detección y estimación. Entre las principales razones de esta decisión se encuentran, primero, que un alto porcentaje de pacientes exhiben un comportamiento similar o predecible ante las mismas entradas, segundo, en general, los rangos de excursión de glucosa son proporcionales a la cantidad de glucosa ingerida en todos los pacientes (a diferencia de lo observado en pacientes reales), por lo que se considera que tomar más pacientes sería más un proceso repetitivo que uno que aportase resultados complementarios.

Preprocesamiento. Con el objetivo de obtener y/o mejorar calidad en las muestras reportadas en las bases de datos, se presentaron dos alternativas para el algoritmo de preprocesamiento de los pacientes seleccionados.

Algoritmo UIS. Este algoritmo fue creado por el autor del presente trabajo de investigación. El algoritmo extrae el archivo origen (formato ".XML") y convierte la información en series de tiempo incluyendo únicamente la información de interés: glucosa, insulina (acción rápida, basal, extra temporal) e ingesta. La información proveniente de los

brazales inteligentes también fue excluida.

Por otra parte, este algoritmo aunque funcional, tenía ciertas limitaciones pues requería de seleccionar la ventana de tiempo (días) sobre los cuales se deseaba hacer la extracción y preprocesamiento de las mediciones, esto, y considerando la gran irregularidad de los datos descritas en el caso de estudio #1 permitió concluir que este algoritmo era ineficiente por lo que se optó por el descrito a continuación.

Algoritmo OHIO. Como alternativa, se planteó utilizar un código ya existente proporcionado por la universidad de Ohio y cuyos detalles pueden ser encontrados en Beauchamp *et al.* (2021). Según los autores, se observó que cierto porcentaje considerable de ingestas reportadas no coincidían temporalmente respecto a los bolus de insulina. En general, se observó que los pacientes reportaron primero la ingesta antes que el bolus lo cual era lo opuesto a lo recomendado por el personal médico que sugería un bolus de insulina 10 minutos antes de cada comida. El procesamiento se basó en:

- **Corrección de los tiempos y cantidades de comidas:** Se utilizó una calculadora de bolus (BW por sus siglas en inglés) para determinar las dosis de insulina. Para usarlo se requería que el paciente ingresara su nivel de glucosa actual y su número estimado de carbohidratos en caso que fuese a consumir algún alimento. Adicionalmente tenía en cuenta la cantidad de insulina activa junto con la tasa de carbohidratos (gramos de carbohidratos cubiertos por una unidad de insulina), la sensibilidad a la insulina y el rango de glucosa objetivo (límites superiores e inferiores).

Una vez calculado el parámetro BW, se ajustaron los tiempos del bolus de insulina e ingesta tal que el primero ocurriera 10 minutos antes que el segundo. De igual forma, en lugar de emplear la cantidad de carbohidratos reportada por el paciente se utilizó la calculada por el BW debido a la probabilidad de que este fuese más preciso.

- **Corrección de ingestas faltantes:** En este caso en el que hubiesen comidas no reportadas, se buscó asociar la comida más cercana con el episodio en cuestión, en caso de encontrar más de un ingesta cercana dentro de una hora antes o después, se eligió aquella para la cual el número de carbohidratos de la interfaz del teléfono inteligente fuese la más cercana a la ingresada en el BW.

Este algoritmo Bunescu (2018) cumple con los requerimientos sobre la data propuestos en la sección pues aporta un mayor grado fiabilidad de los datos. Por esta razón, se utilizó finalmente este algoritmo.

A continuación se presenta un porción de los datos preprocesados para los pacientes adult1 (Fig. 13), 570 (Fig.14), 575 (Fig.15), y 588 (Fig.16),

Figura 13. Datos preprocesados: Paciente Adulto1. Periodo de muestreo de 5 minutos.

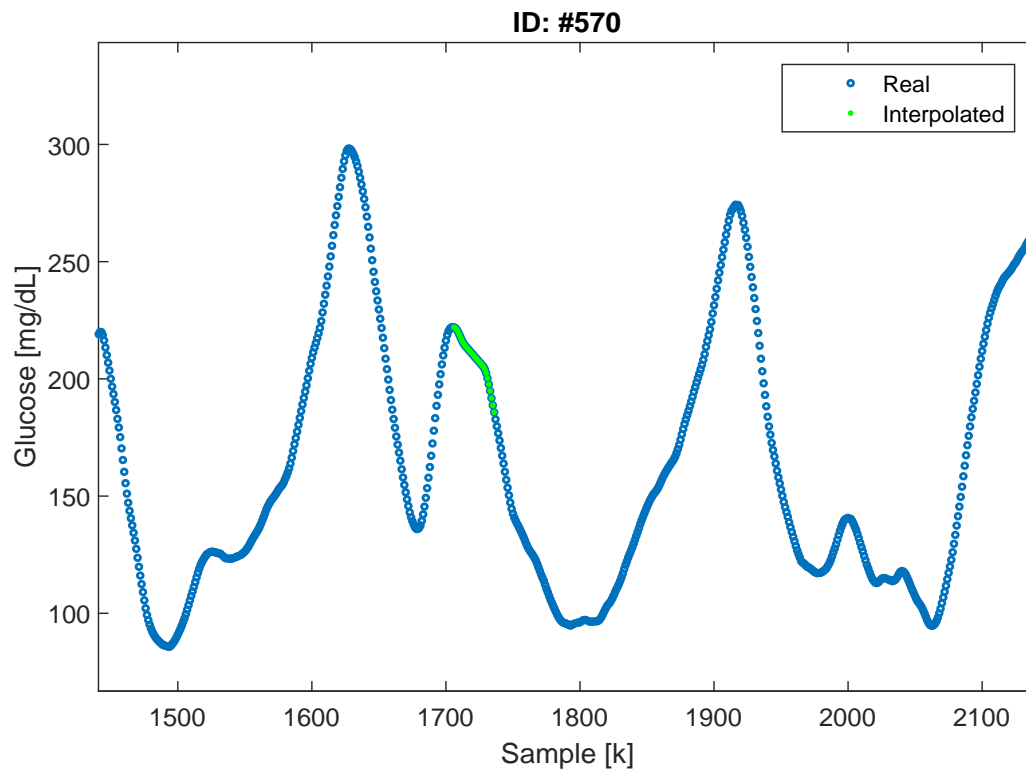


Figura 14. Datos preprocesados: Paciente 570. Periodo de muestreo de 5 minutos.

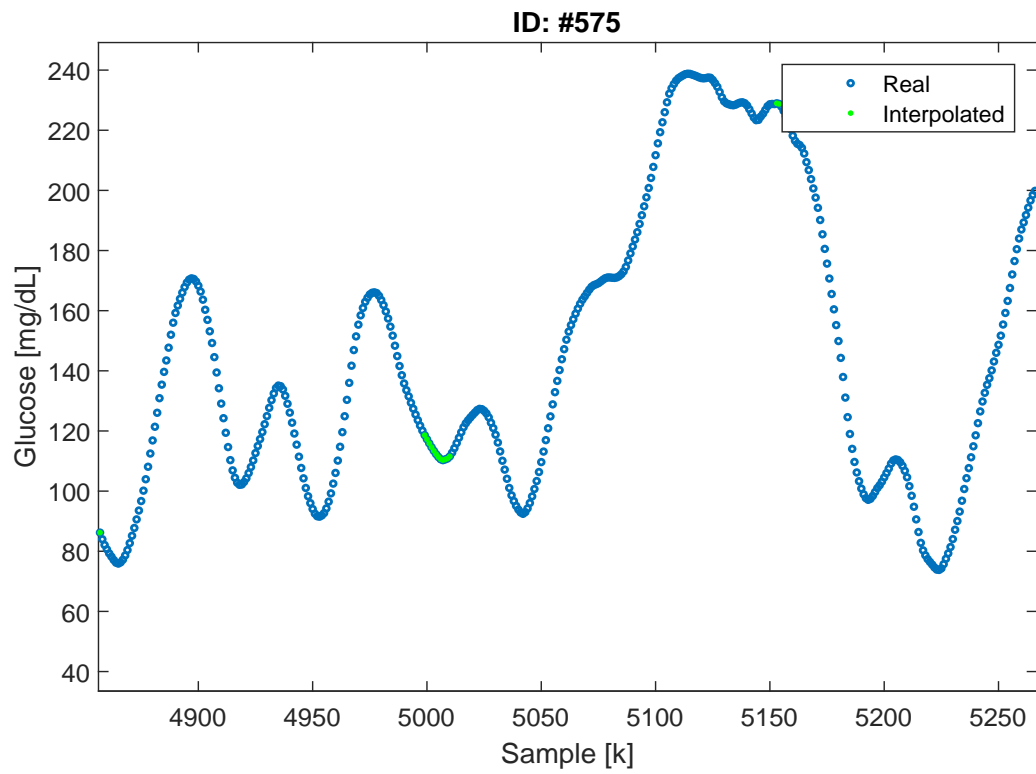


Figura 15. Datos preprocesados: Paciente 575. Periodo de muestreo de 5 minutos.

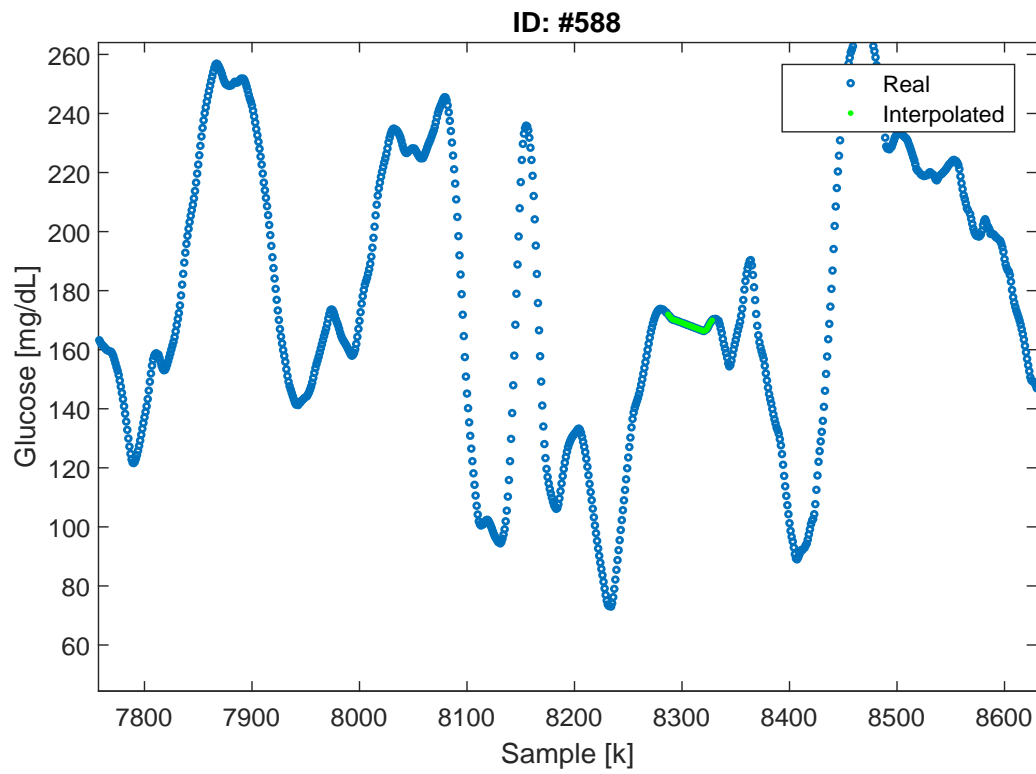


Figura 16. Datos preprocesados: Paciente 588. Periodo de muestreo de 5 minutos.

3.2. Sintonización de algoritmos

3.2.1. Algoritmos de detección.

Selección y optimización de algoritmos. Se seleccionaron los algoritmos más representativos dentro del campo de aprendizaje supervisado (Naive Bayes, Análisis Discriminante, Trees, KNN, y SVM). Así mismo, fueron entrenados mediante optimización bayesiana la cual usa por defecto validación cruzada ($k=5$). Una descripción de los hiperparámetros optimizados se encuentra en 3.

Tabla 3
Descripción de los hiperparámetros para cada algoritmo

| Algoritmo | Hiperparámetros | Descripción |
|-------------------------------|------------------------|---|
| Naive Bayes | "DistributionNames" | Tipo de distribución |
| | "width" | Ancho de suavizado del kernel |
| Análisis discriminante | "Delta" | Umbral de coeficiente lineal |
| | "Gamma" | Valor de regularización |
| Trees | "MinLeafSize" | Número mínimo de observaciones de nodos |
| Knn | "Distance" | Métrica de distancia |
| | "NumNeighbors" | Número de vecinos más cercanos |
| SVM | "BoxConstraint" | Valor de regularización |
| | "KernelScale" | Valor de escalado |

Las gráficas de cada iteración para cada uno de los pacientes son representadas por las figuras 17, 18,19 y 20.

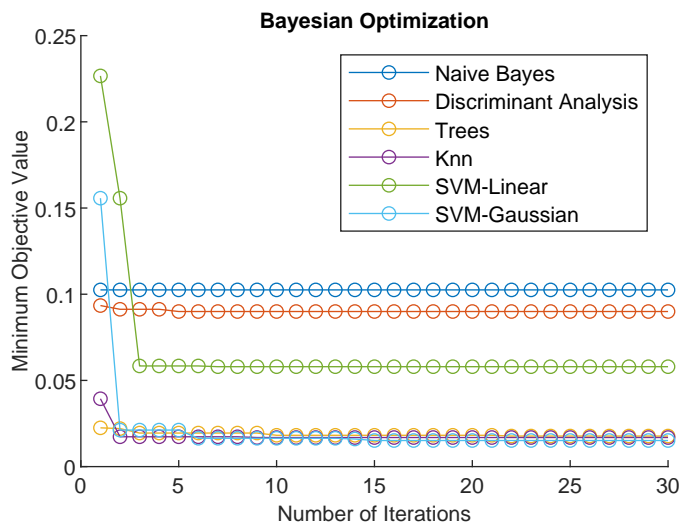


Figura 17. Optimización bayesiana de los algoritmos de detección: Paciente adulto1.

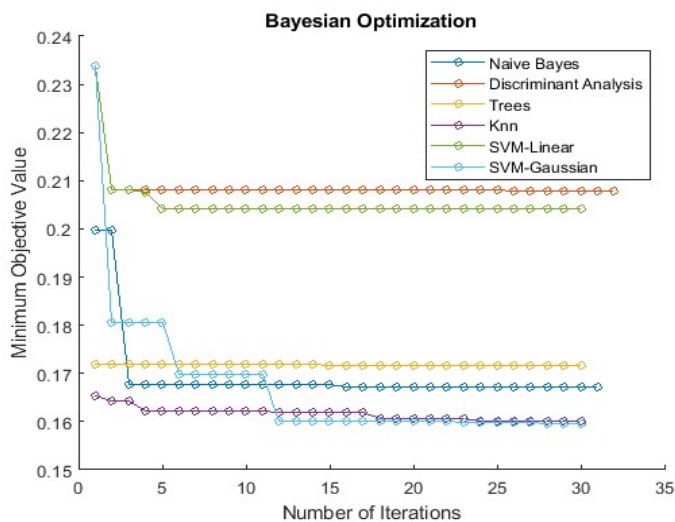


Figura 18. Optimización bayesiana de los algoritmos de detección: Paciente 570.

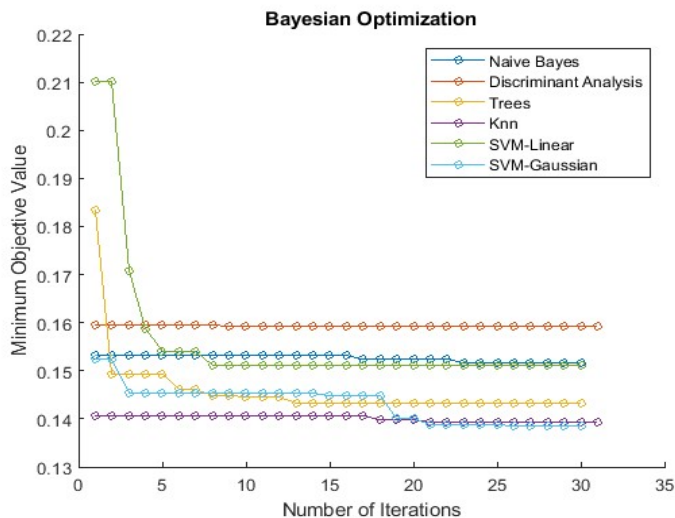


Figura 19. Optimización bayesiana de los algoritmos de detección: Paciente 575 .

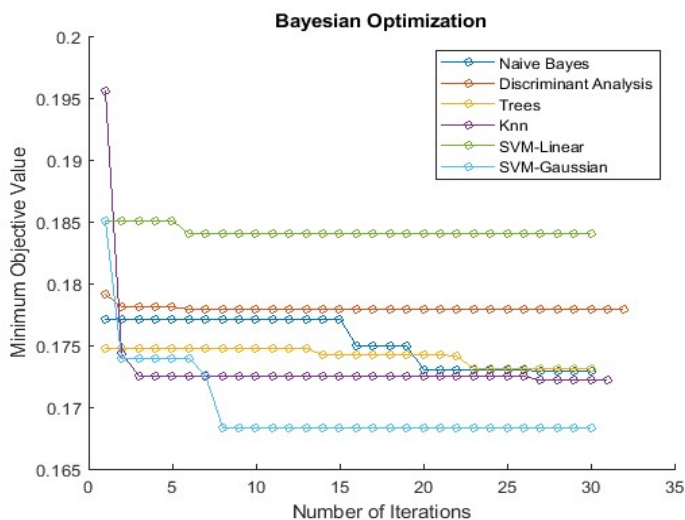


Figura 20. Optimización bayesiana de los algoritmos de detección: Paciente 588 .

Finalmente los valores de los hiperparámetros son mostrados a continuación:

Tabla 4
 Valores de Hiperparámetros obtenidos para cada paciente

| Algoritmo | Hiperparámetros | Adulto1 | #570 | #575 | #588 |
|-------------------------------|---------------------|-----------|------------|------------|------------|
| Naive Bayes | "DistributionNames" | normal | kernel | kernel | kernel |
| | "width" | NaN | 0.09307 | 0.1714 | 0.2130 |
| Análisis discriminante | "Delta" | 7.39e-06 | 0.1311 | 1.0038e-06 | 1.0016e-06 |
| | "Gamma" | 0.0112 | 0.99034 | 0.13087 | 0.16787 |
| Trees | "MinLeafSize" | 8 | 115 | 111 | 128 |
| Knn | "Distance" | euclidean | seuclidean | euclidean | euclidean |
| | "NumNeighbors" | 1 | 27 | 37 | 146 |
| SVM Linear | "BoxConstraint" | 966.11 | 0.0086379 | 4.1599 | 0.0127 |
| | "KernelScale" | 14.14 | 0.38348 | 7.1923 | 0.0056529 |
| SVM Cuadratica | "BoxConstraint" | 943.67 | 2.0006 | 2.6997 | 3.5581 |
| | "KernelScale" | 5.34 | 0.48667 | 0.4306 | 0.46483 |

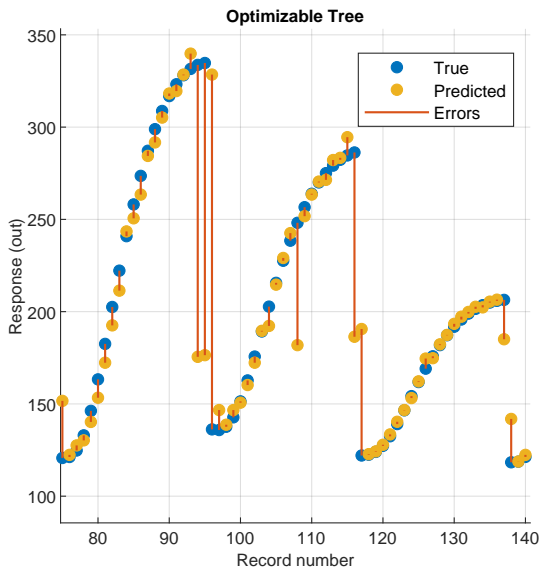
3.2.2. Algoritmo de predicción.

Selección y entrenamiento de algoritmos. Para los algoritmos de regresión se escogieron algunos de los empleados en la sección anterior, así mismo se excluyeron algunos como "knn", "naive bayes", y se incluyeron redes neuronales y modelos gaussianos (GPR por sus siglas en inglés) en su lugar.

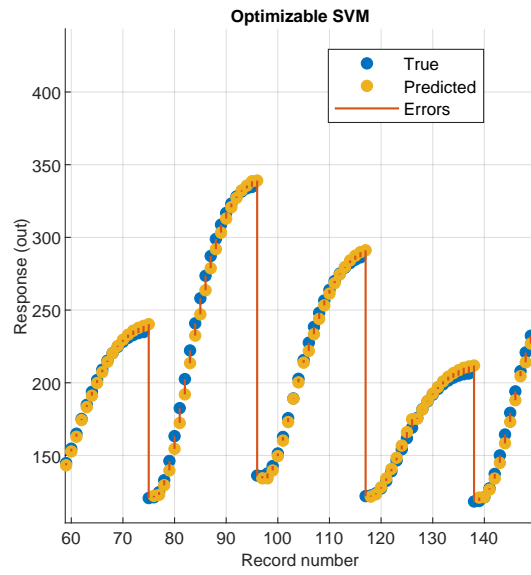
Para cada uno de los pacientes fueron escogidos los datos de entrenamiento de la siguiente forma:

- Se seleccionaron aproximadamente el 80% de periodos de ingesta de glucosa.
- Para los periodos de ingesta seleccionados, se escogieron las últimas 10 muestras de glucosa e insulinas (basal y acción rápida) previo al inicio del incremento de glucosa (eje horizontal también llamado Record number").
- Al tratarse de un modelo de regresión del tipo "secuencia a una muestra", se selecciona el siguiente valor de glucosa posterior a los 10 anteriores como la salida (eje vertical o Response out").

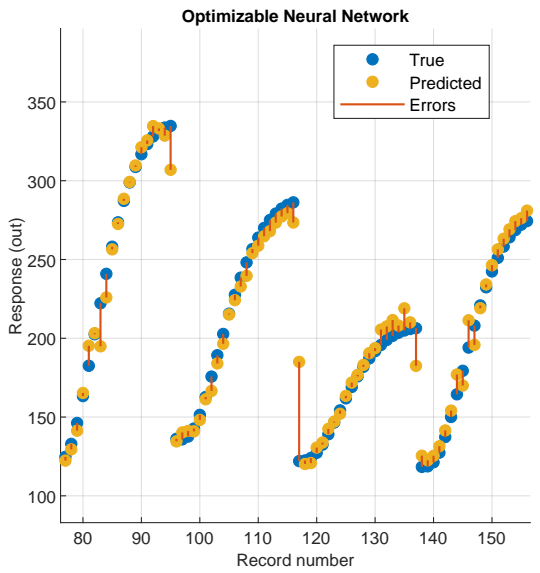
Los resultados al finalizar el entrenamiento son mostrados en las figuras a continuación 21, 22, 23 y 24 .



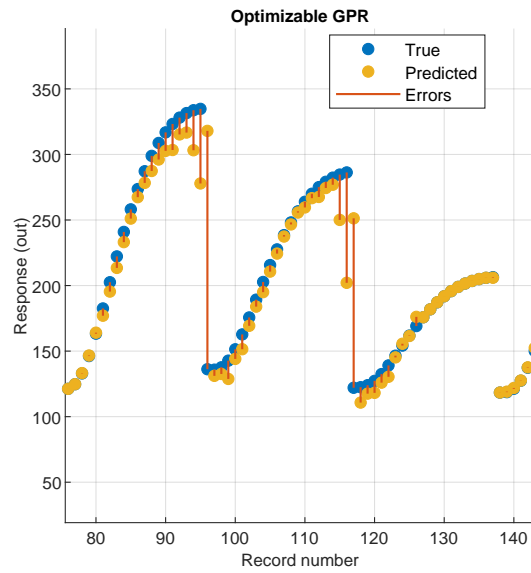
(a)



(b)

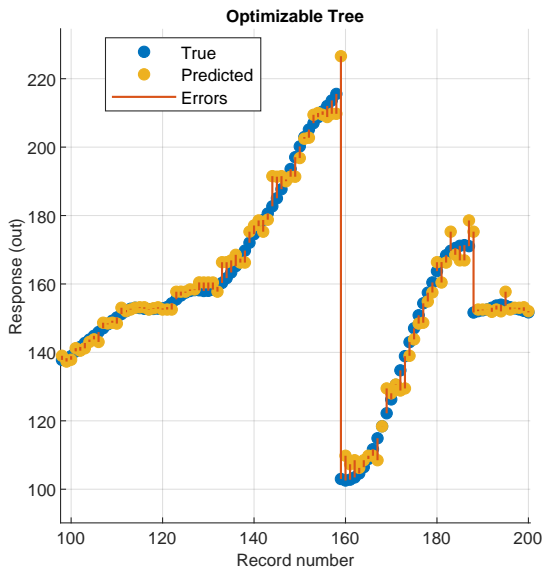


(c)

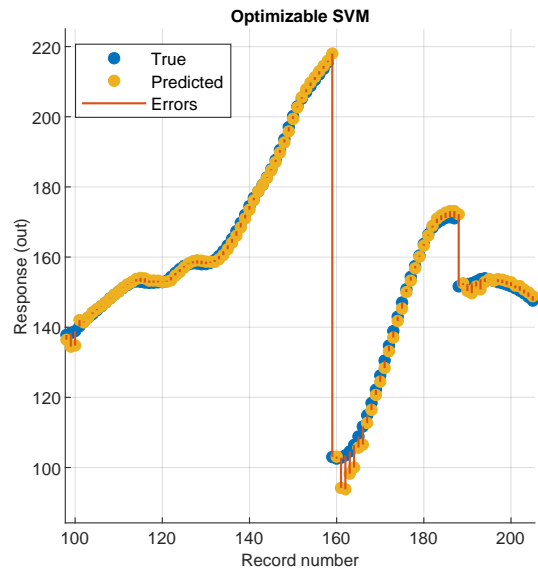


(d)

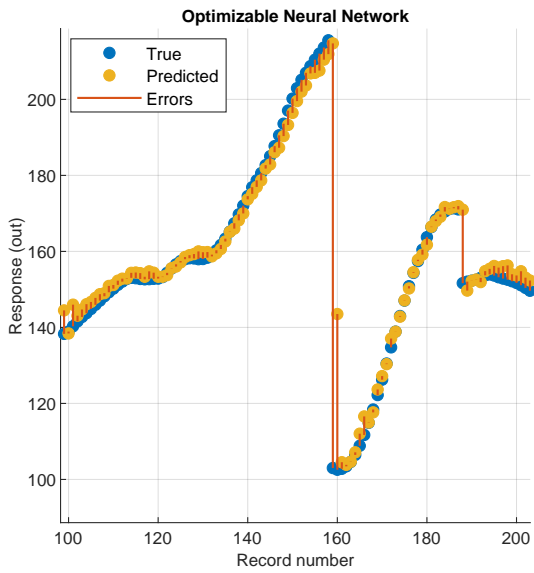
Figura 21. Entrenamiento y validación de algoritmos de predicción: Paciente Adult1



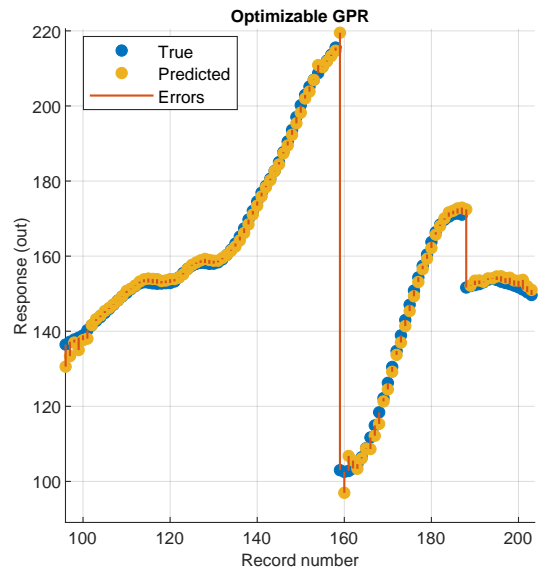
(a)



(b)

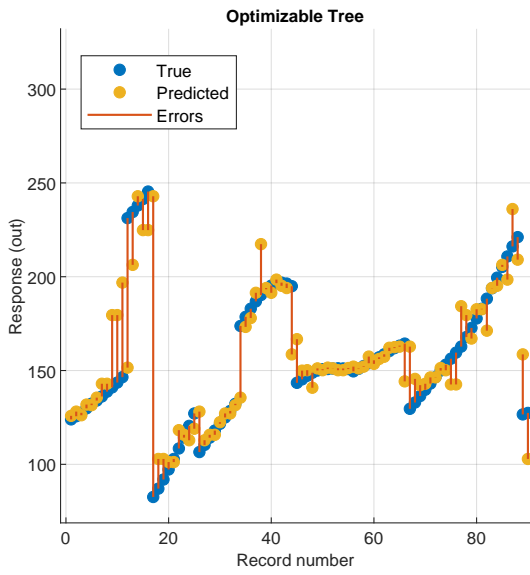


(c)

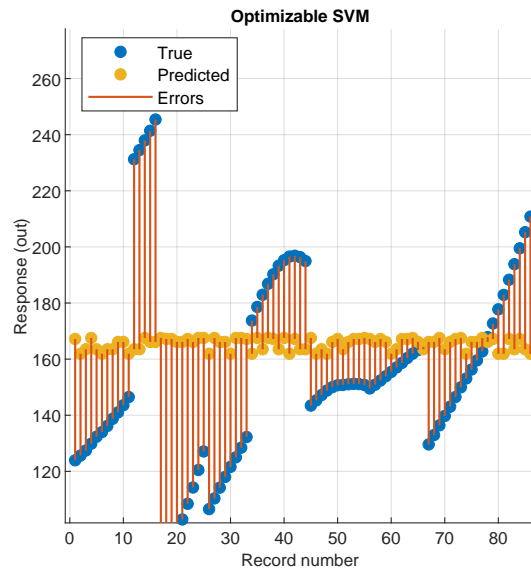


(d)

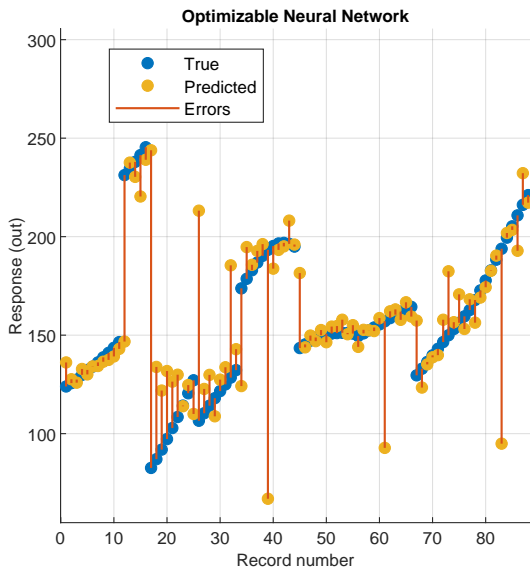
Figura 22. Entrenamiento y validación de algoritmos de predicción: Paciente 570



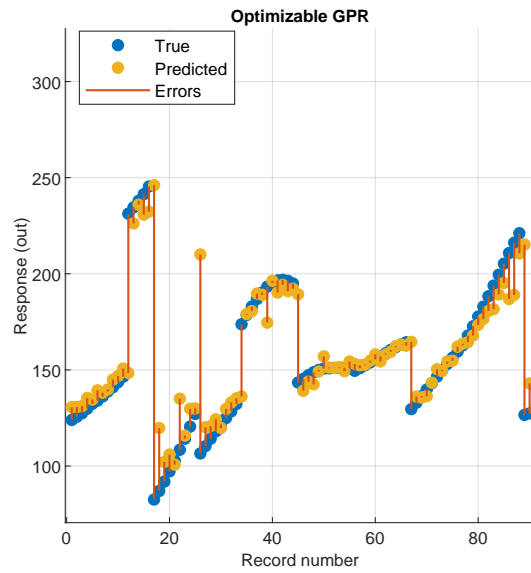
(a)



(b)

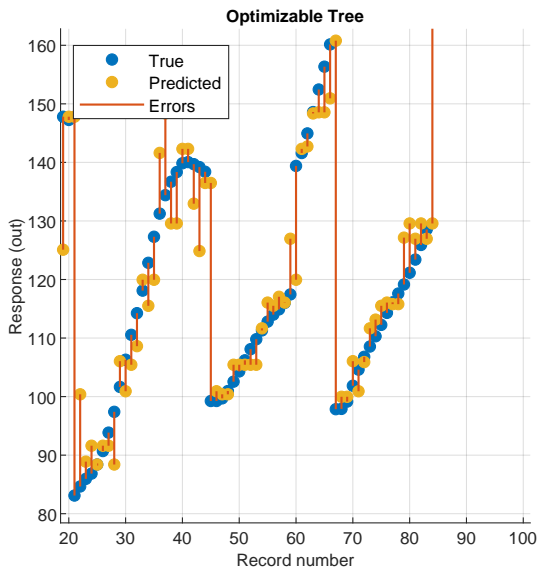


(c)

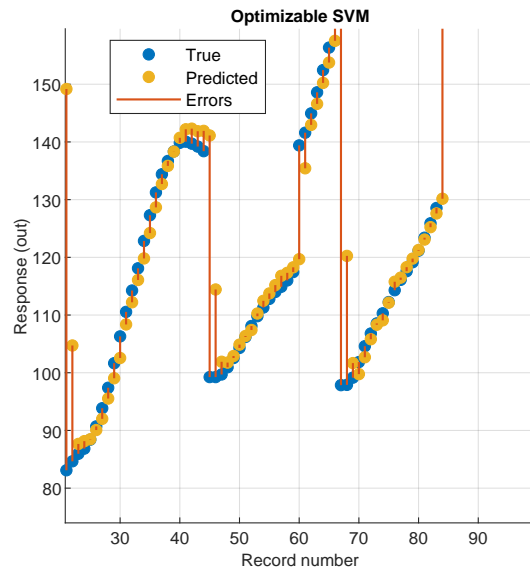


(d)

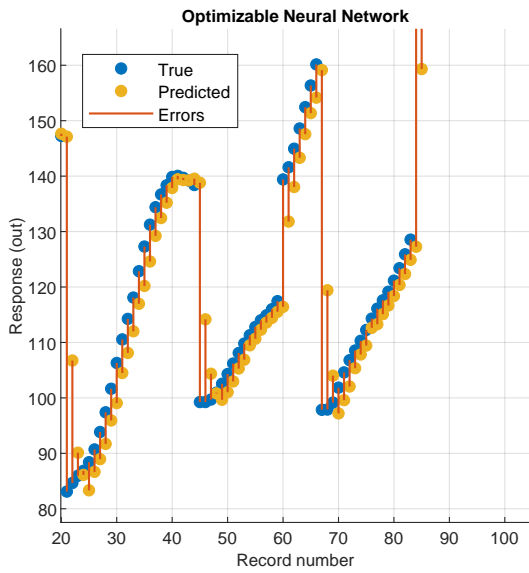
Figura 23. Entrenamiento y validación de algoritmos de predicción: Paciente 575



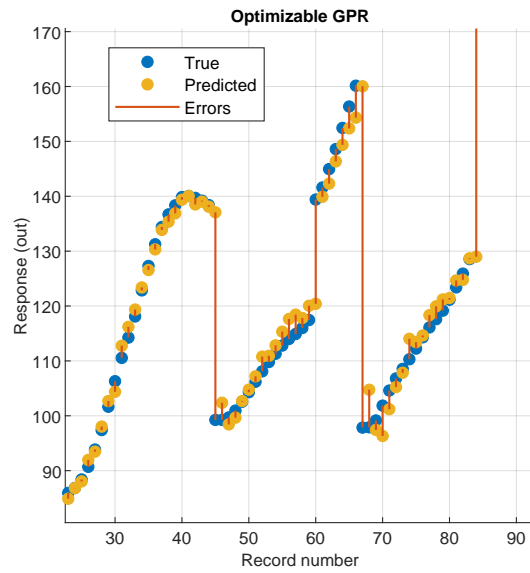
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 24. Entrenamiento y validación de algoritmos de predicción: Paciente 588

Funciones de transferencia glucosa-ingesta. De forma similar a los modelos de regresión previamente entrenados, se sintonizaron funciones de transferencia. En este caso, únicamente entre las variaciones de glucosa y la ingesta de carbohidratos. Los episodios usados para el entrenamiento son mostrados en las figuras 25, 26, 27 y 28

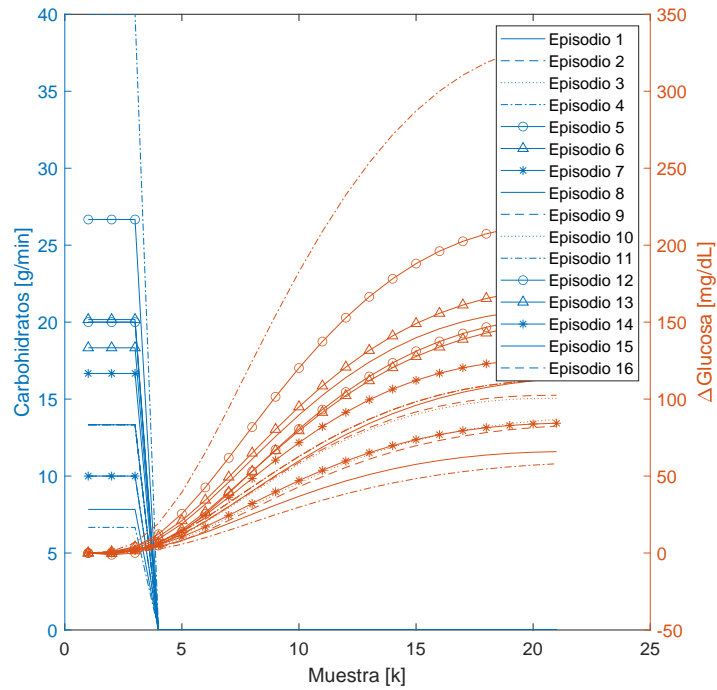


Figura 25. Episodios: Adulto1.

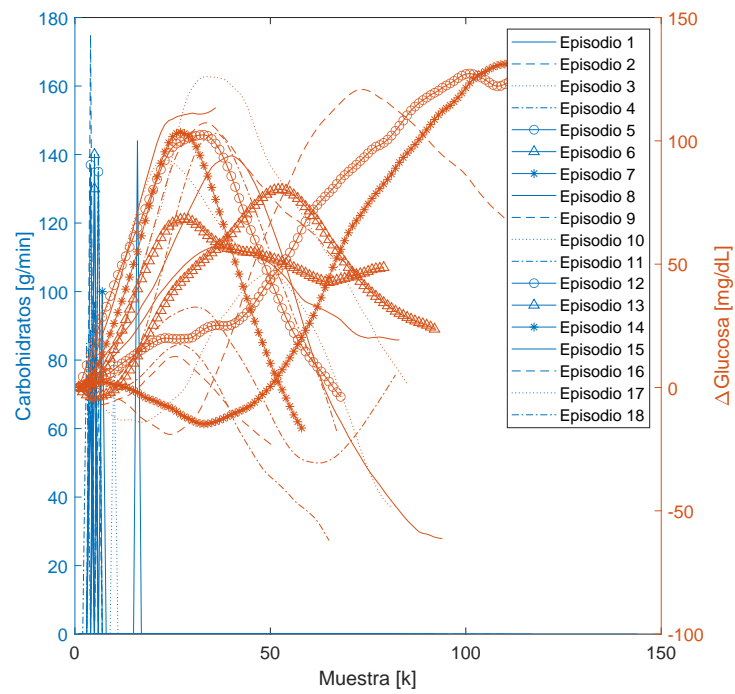


Figura 26. Episodios: Paciente 570.

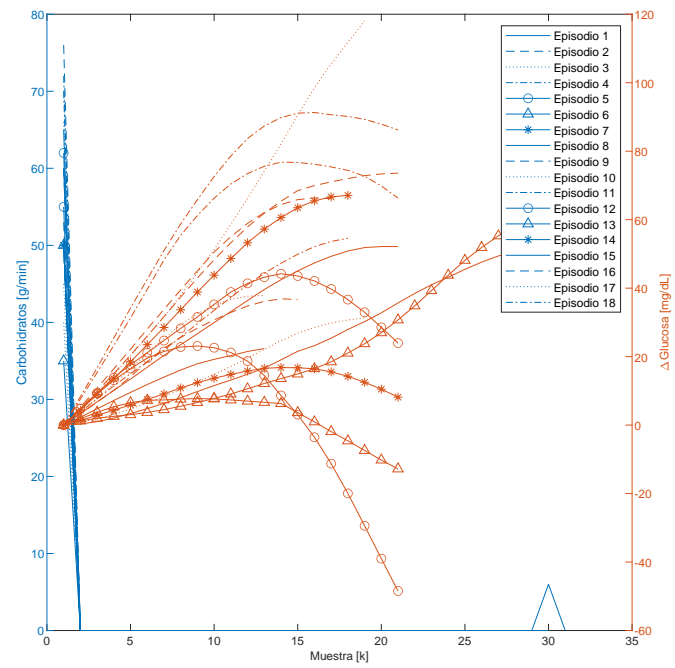


Figura 27. Episodios: Paciente 575.

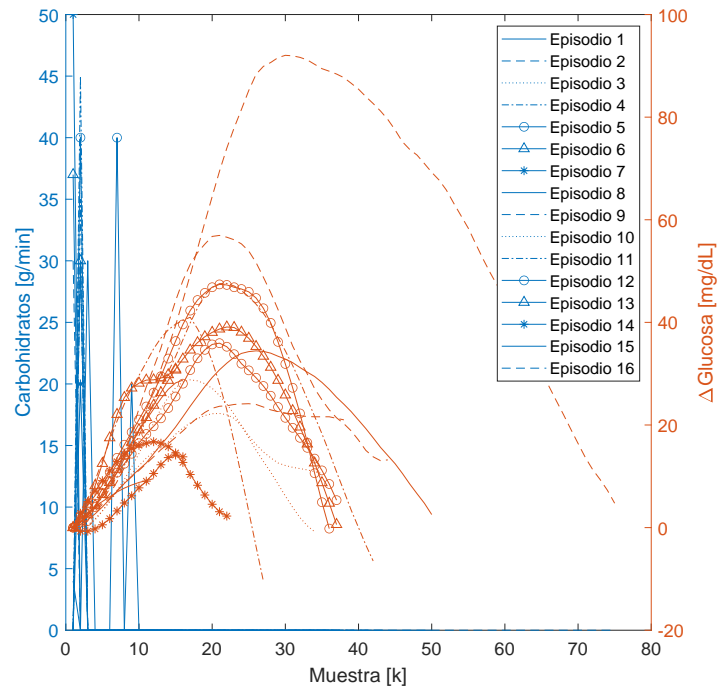


Figura 28. Episodios: Paciente 588.

Para la obtención de la función de transferencia de cada paciente se sintonizó una función de transferencia por cada episodio seleccionado y posteriormente se obtuvo una función de transferencia promedio.

$$TF_{Adulto1} = \frac{0.001362z^{-2}}{1 - 1.98z^{-1} + 0.9883z^{-2}} \quad (12)$$

$$TF_{570} = \frac{0.05879z^{-1}}{1 - 1.941z^{-1} + 0.9433z^{-2}} \quad (13)$$

$$TF_{575} = \frac{0.02028z^{-2} + 0.01369z^{-3}}{1 - 1.289z^{-1} + 0.3658z^{-2} - 0.04375z^{-3}} \quad (14)$$

$$TF_{588} = \frac{0.07999z^{-2} + 0.06209z^{-3}}{1 - 2.096z^{-1} + 1.368z^{-2} - 0.253z^{-3}} \quad (15)$$

$$(16)$$

3.3. Resumen de la sección

La presente sección tiene como objetivo mostrar, explicar y justificar los principales resultados obtenidos a fin de proporcionar mayor claridad al lector.

- Se buscó que las bases de datos empleadas para el entrenamiento de algoritmos proviniesen de dos fuentes distintas: pacientes reales y pacientes virtuales. Esto se justifica, principalmente, para tomar los resultados de los algoritmos sobre pacientes virtuales como referencia y así intentar identificar posibles tendencias o correlaciones con los resultados encontrados en los pacientes reales. Más específicamente, similitudes en el desempeño de los algoritmos, incluyendo los valores de sus hiperparámetros así como diferentes métricas de error y comparación empleadas en esta sección y secciones posteriores.
- Existen más hiperparámetros que pudiesen haber sido tenidos en cuenta para la sinto-

nización de algoritmos de detección y predicción. No obstante, estos fueron seleccionados debido a que son los más comúnmente utilizados. Finalmente, en caso de que el lector lo cuestionase, el motivo por el cual el número de clusters en el algoritmo KNN no fue tenido en cuenta como hiperparámetro, es que al tratarse de un problema de aprendizaje supervisado ya se conoce con anterioridad el número de clases, que en este caso corresponden a dos, siendo estas la detección y la no detección de ingesta.

- Como es posible observarse, se emplearon dos algoritmos para la predicción de curvas de glucosa, uno mediante los algoritmos de aprendizaje supervisado seleccionados y aquellos basados en funciones de transferencia. Si bien el propósito de los algoritmos es el mismo, lo que se busca con esto es generar una redundancia intencional al mismo tiempo que se intenta dar mayor robustez en la predicción en caso de que alguno de los algoritmos fallase.
- las figuras 15-18, muestran los resultados para la predicción de glucosa empleando los algoritmos de aprendizaje supervisados que allí se mencionan. Con el objetivo de brindar mayor claridad, los resultados permiten mostrar, en azul, el valor esperado para determinada muestra, mientras que en amarillo y rojo el correspondiente valor predicho y su correspondiente error calculado por cada muestra. Adicionalmente, el eje horizontal (record number) representa el conjunto de mediciones o inputs que son entregadas al algoritmo en cuyo caso corresponden a las últimas 10 muestras de glucosa, últimas 10 muestras de insulina de acción rápida y acción lenta (bolus y tasa basal).

4. Validación de los algoritmos propuestos

4.1. Algoritmos de detección

En esta sección se muestran los resultados sobre los algoritmos entrenados, específicamente, gráficas de sus respectivas regiones o superficies de decisión y matrices de confusión.

A partir de las superficies de decisión se espera analizar si estas son congruentes con el significado físico de las variables de entrada y así, proporcionar otro punto de vista al momento de determinar el mejor algoritmo de detección.

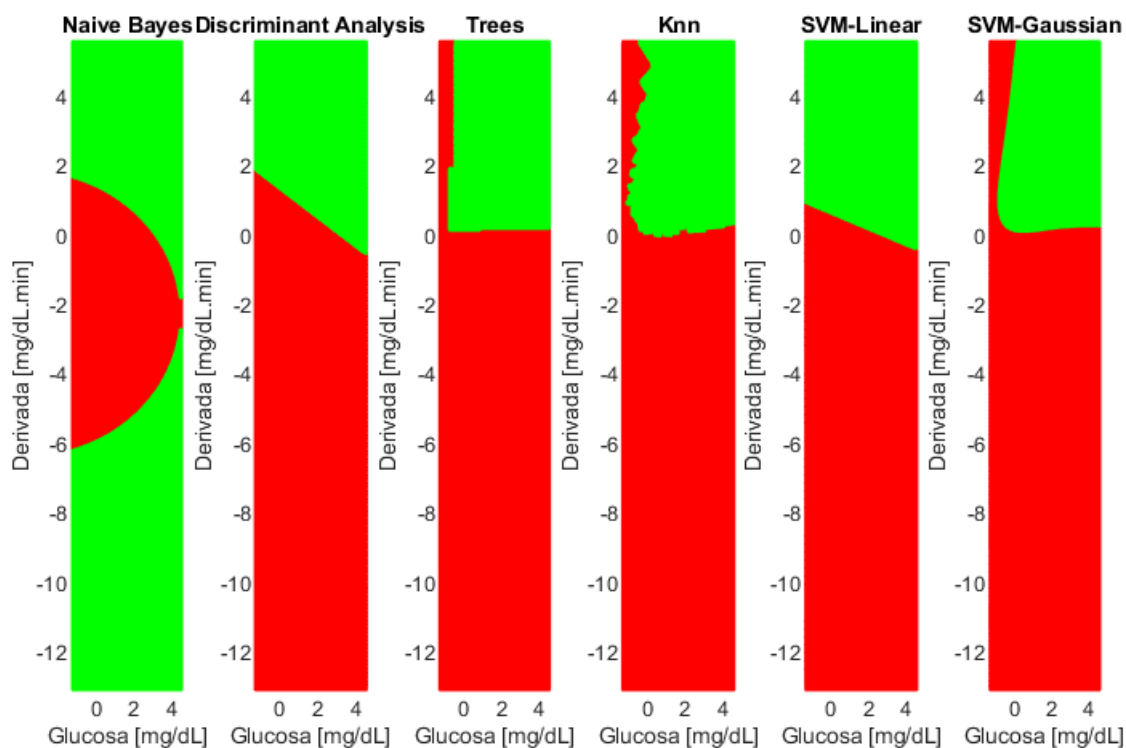


Figura 29. Superficies de decisión generadas a partir de los algoritmos de detección, en verde la detección, en rojo la no detección: Paciente adulto1.

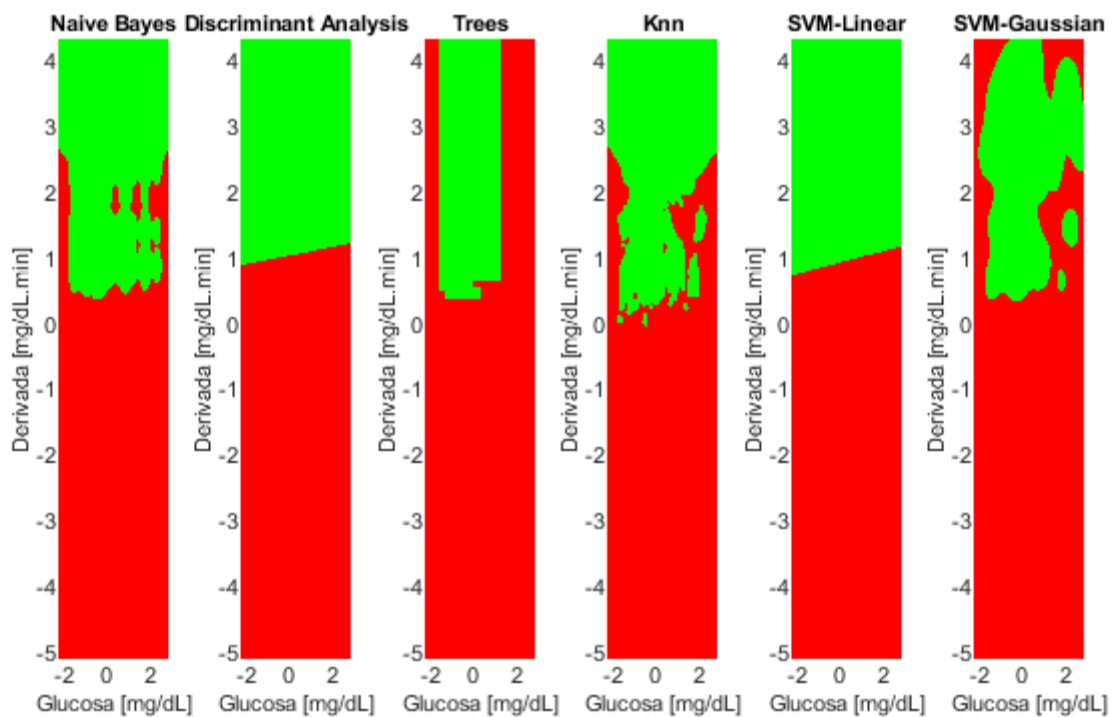


Figura 30. Superficies de decisión generadas a partir de los algoritmos de detección, en verde la detección, en rojo la no detección: Paciente 570.

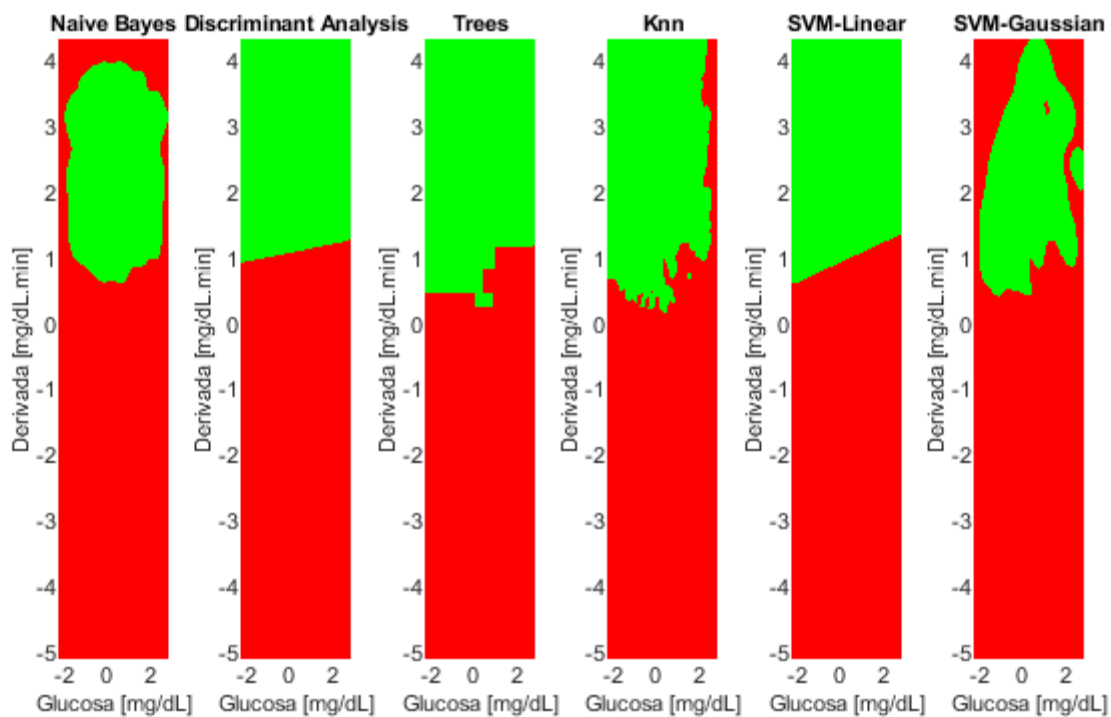


Figura 31. Superficies de decisión generadas a partir de los algoritmos de detección, en verde la detección, en rojo la no detección: Paciente 575

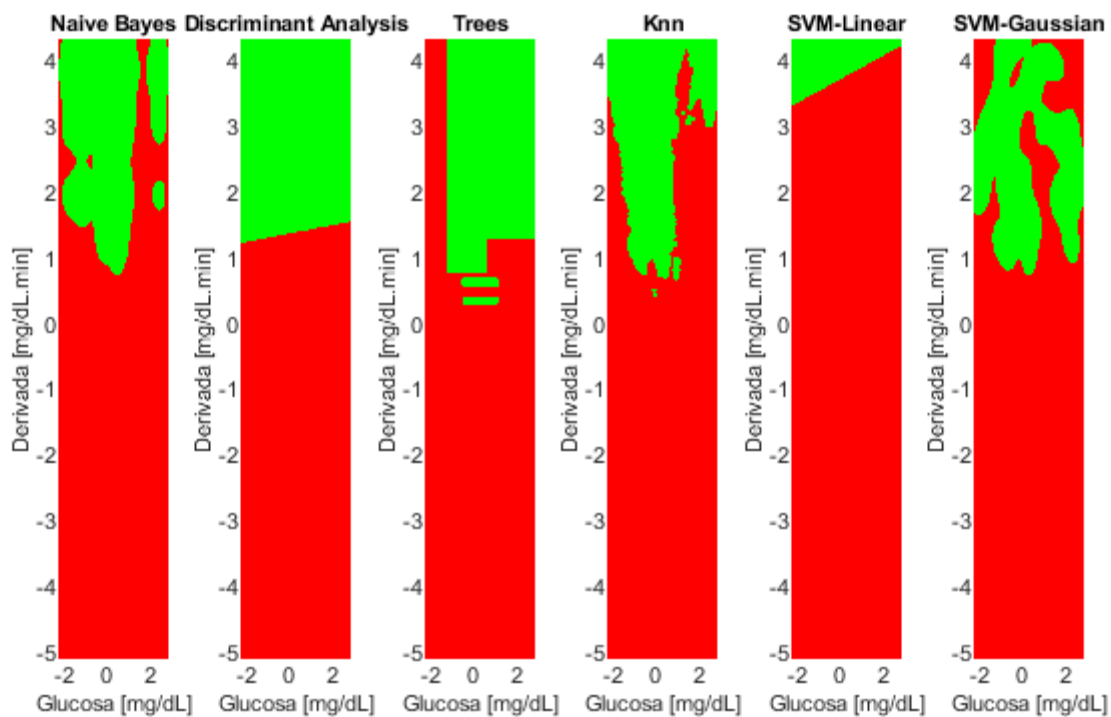


Figura 32. Superficies de decisión generadas a partir de los algoritmos de detección, en verde la detección, en rojo la no detección: Paciente 588.

Por otra parte, también se emplean las respectivas matrices de confusión con el objetivo de analizar la cantidad de falsos positivos.

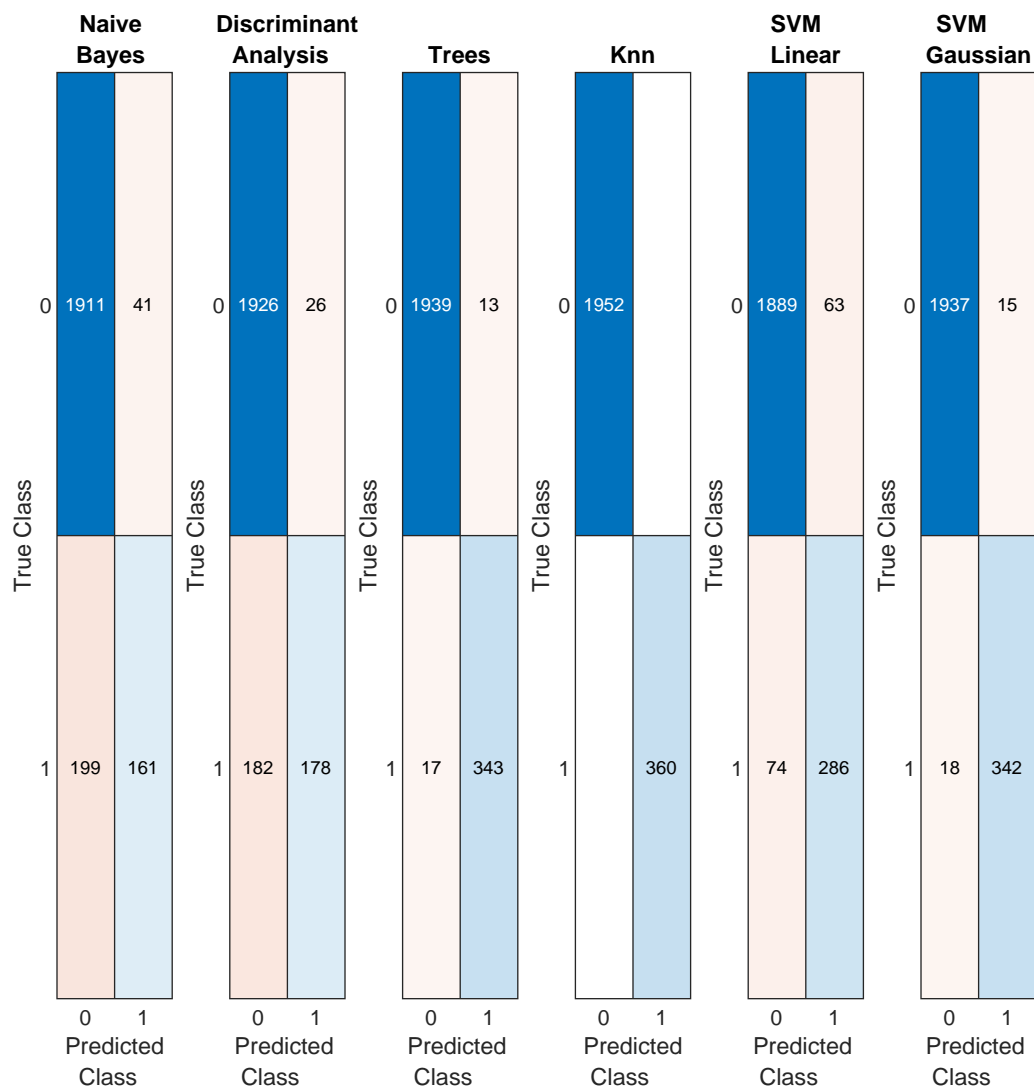


Figura 33. Matriz de confusión: Paciente adulto1.

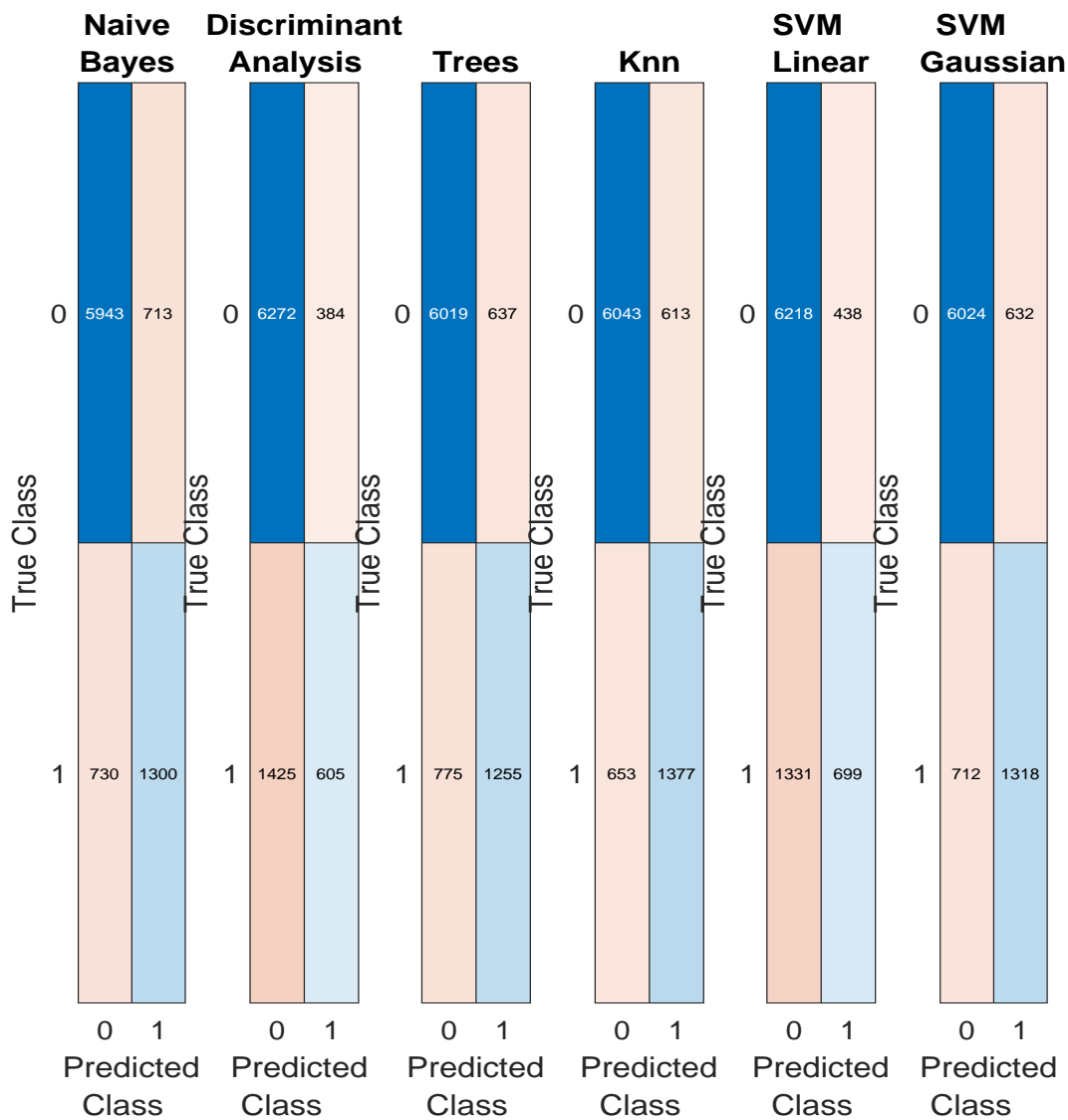


Figura 34. Matriz de confusión: Paciente 570.

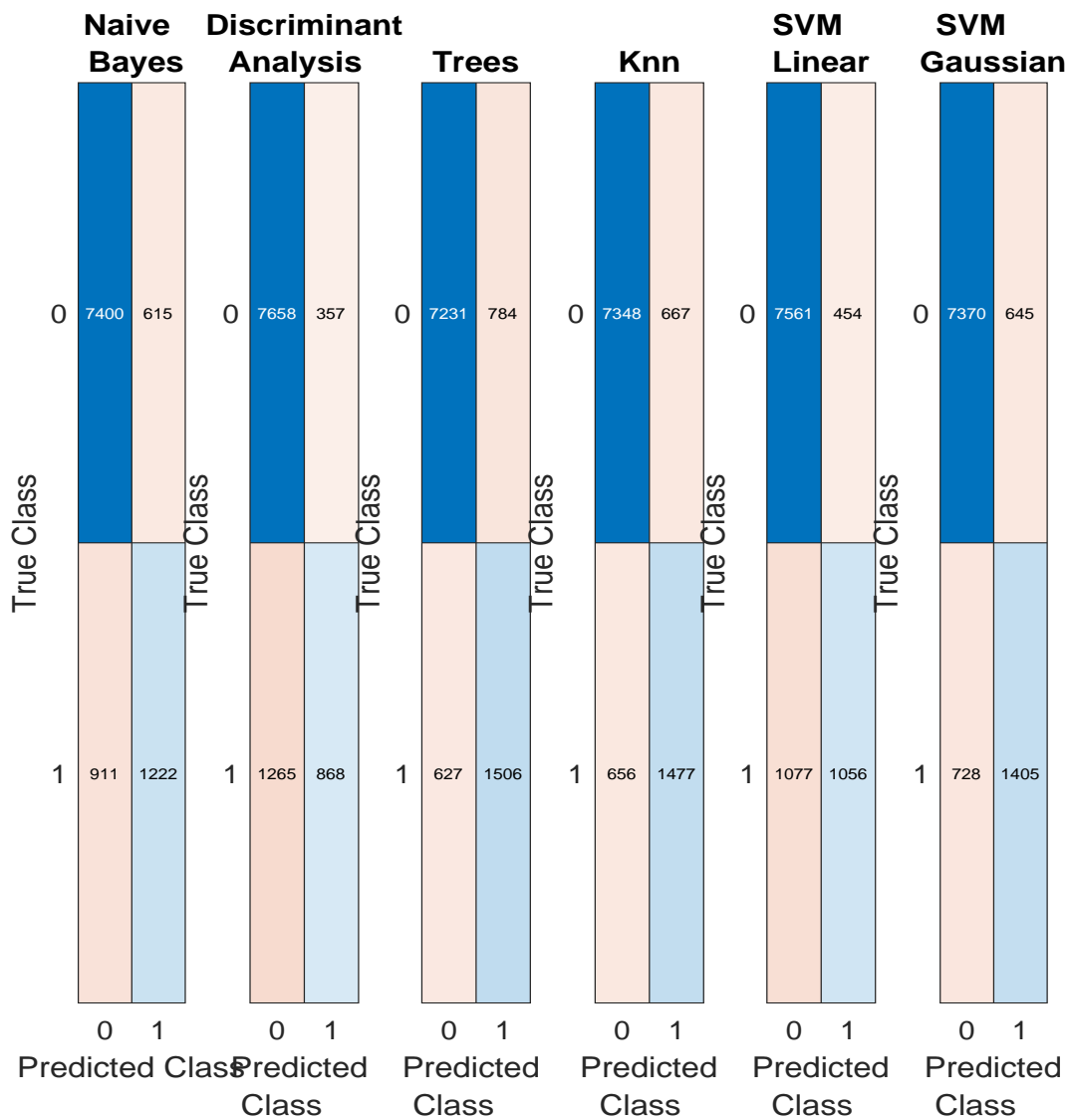


Figura 35. Matriz de confusión: Paciente 575.

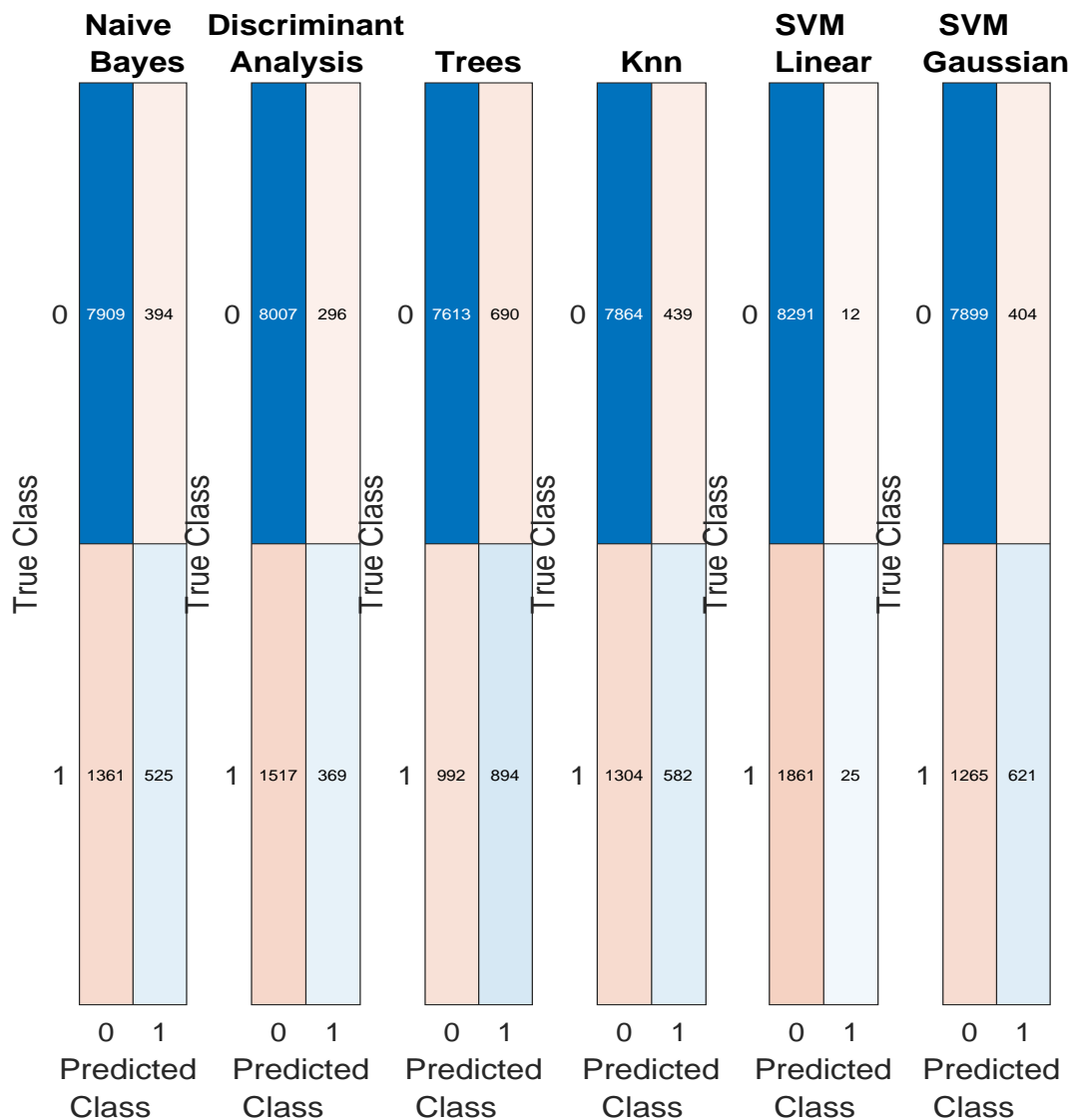


Figura 36. Matriz de confusión: Paciente 588.

Los resultados de la optimización sugieren a priori que el modelo candidato a ser usado para la detección es el basado en máquinas de soporte vectorial con kernel gaussiano. Sin embargo, una inspección más detallada sobre las superficies de decisión generadas para "SVM-Gaussian", sobre cada paciente, contrastan con el comportamiento real esperado conside-

rando las variables de entrada, esto es, se esperaría que la detección fuese independiente del valor de glucosa pero que su derivada estuviese directamente relacionada con una posible detección. Esto, sin embargo, lo cumplen únicamente los algoritmos de análisis discriminante, y máquina de soporte vectorial con kernel lineal.

Respecto a las gráficas obtenidas por las matrices de confusión, se encuentra una mayor tasa de falsos positivos en los algoritmos de análisis discriminante y máquina de soporte vectorial con kernel lineal en comparación a los otros. A pesar de esto, consideramos que la matriz de confusión podría no ser la mejor métrica para escoger el mejor algoritmo de detección, esto, debido a la poca interpretabilidad que posee ya que se estarían evaluando muestras puntuales de la derivada y la glucosa para tomar una decisión sobre un episodio de ingesta, que en principio ocurre a lo largo de una ventana de muestras y no una sola. Por lo anterior, se decide darle más peso a los resultados obtenidos a través de las gráficas de superficies de decisión y finalmente escoger el algoritmo de máquina de soporte vectorial lineal como método de detección de glucosa.

4.2. Algoritmos de predicción

En esta sección se muestra el desempeño de los algoritmos de predicción, para ello se grafican todos los periodos usados tanto para entrenamiento como prueba. Posteriormente se calculan los errores.

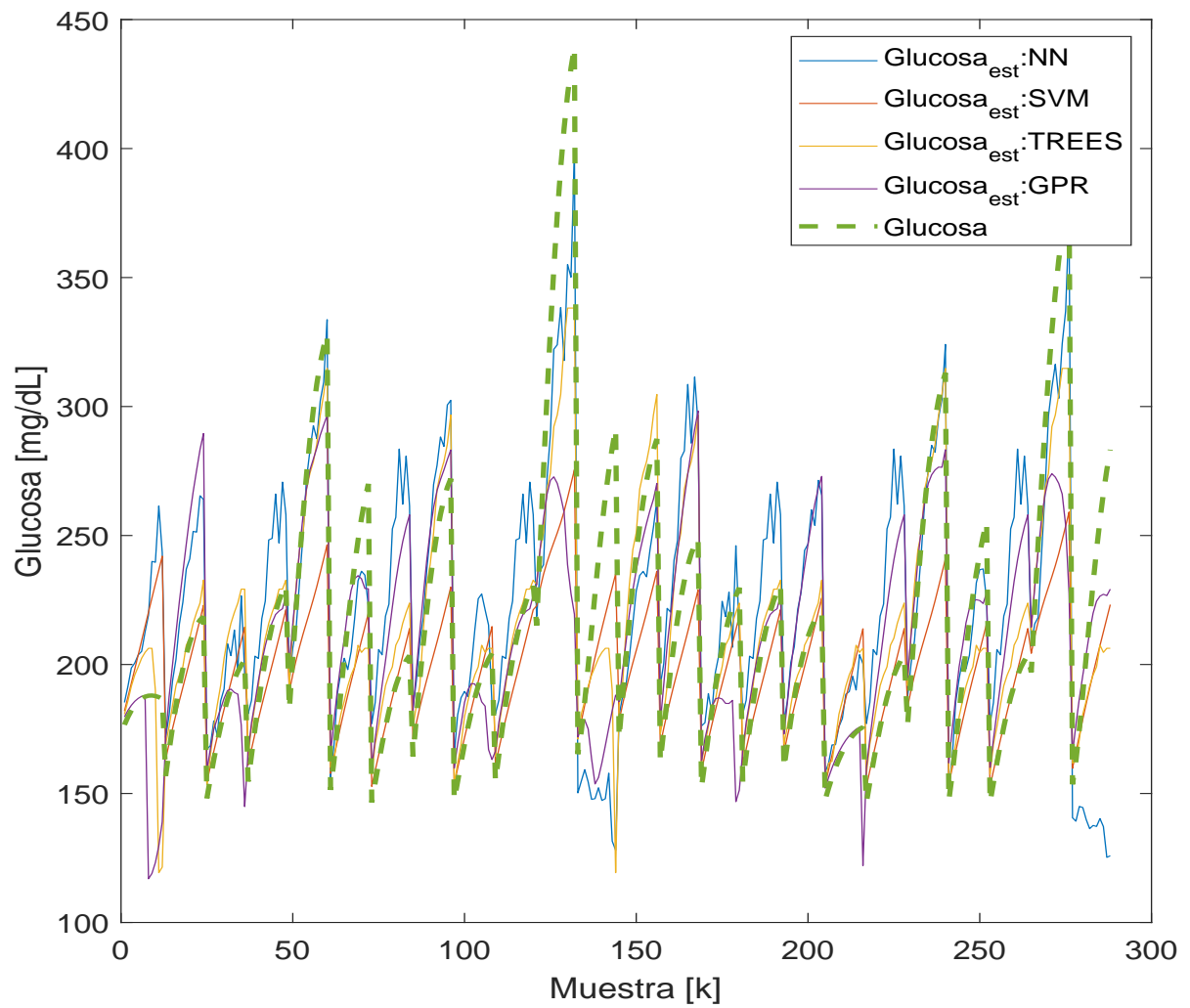


Figura 37. Regresión: Adulto1.

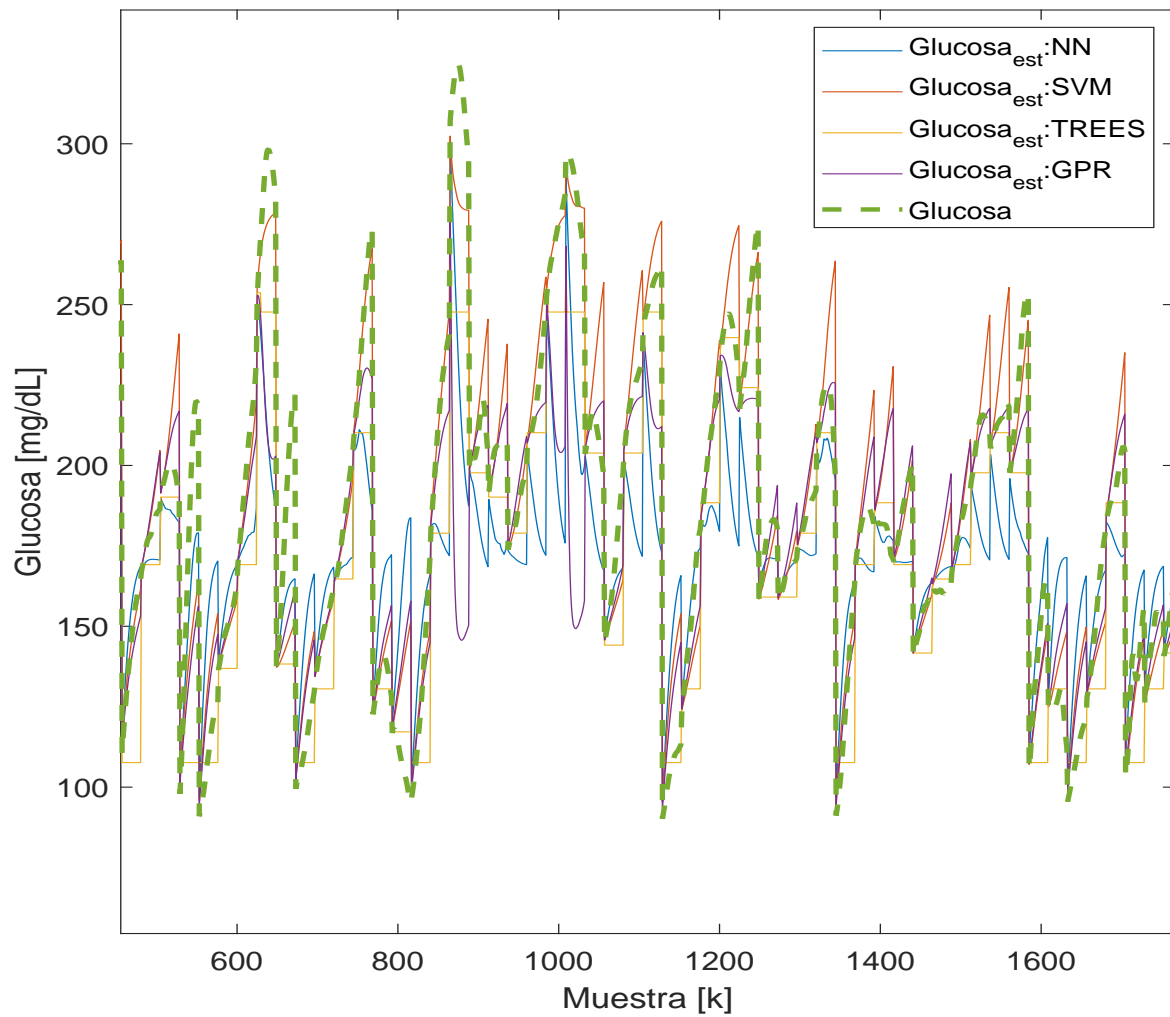


Figura 38. Regresión: Paciente 570.

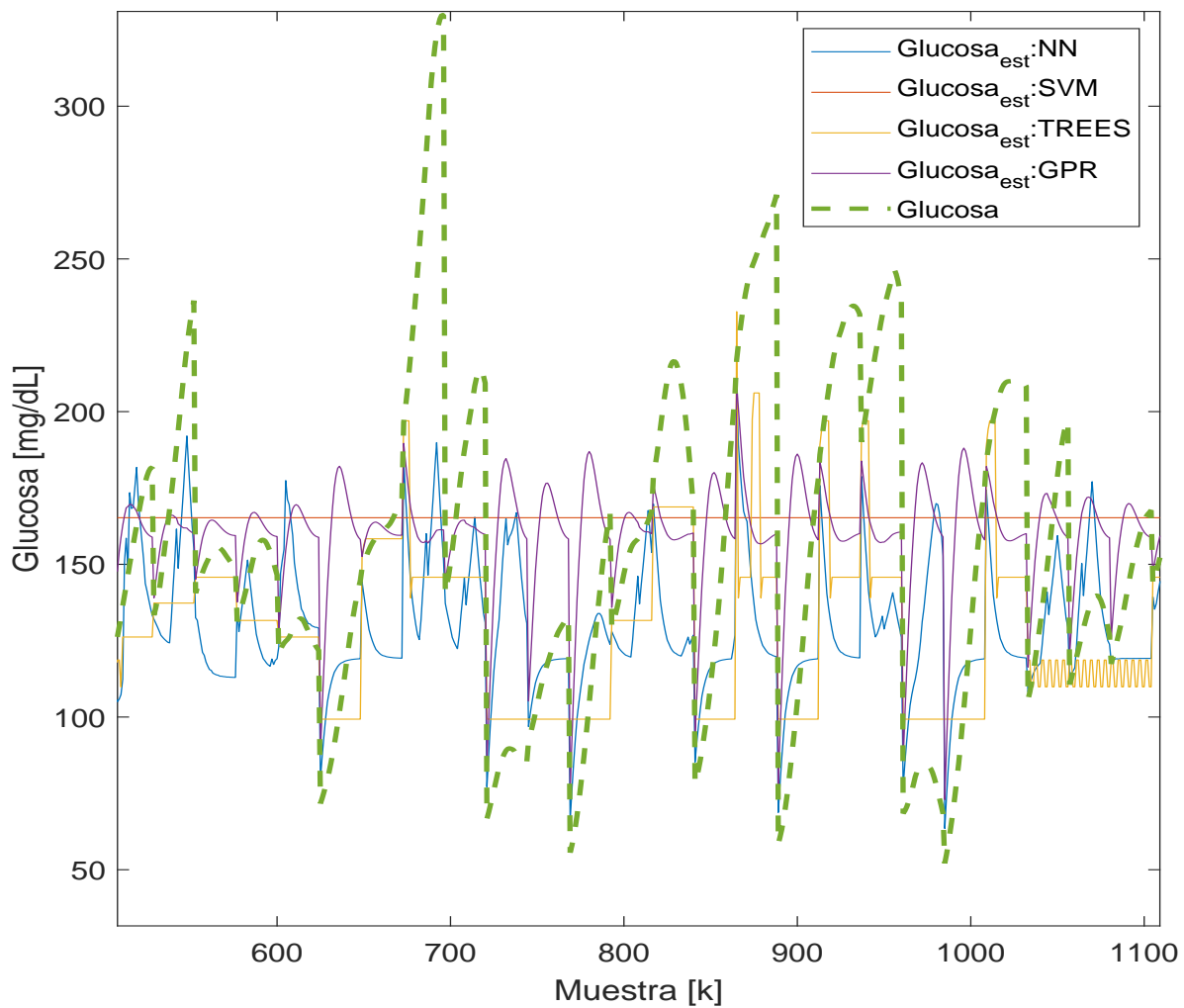


Figura 39. Regresión: Paciente 575.

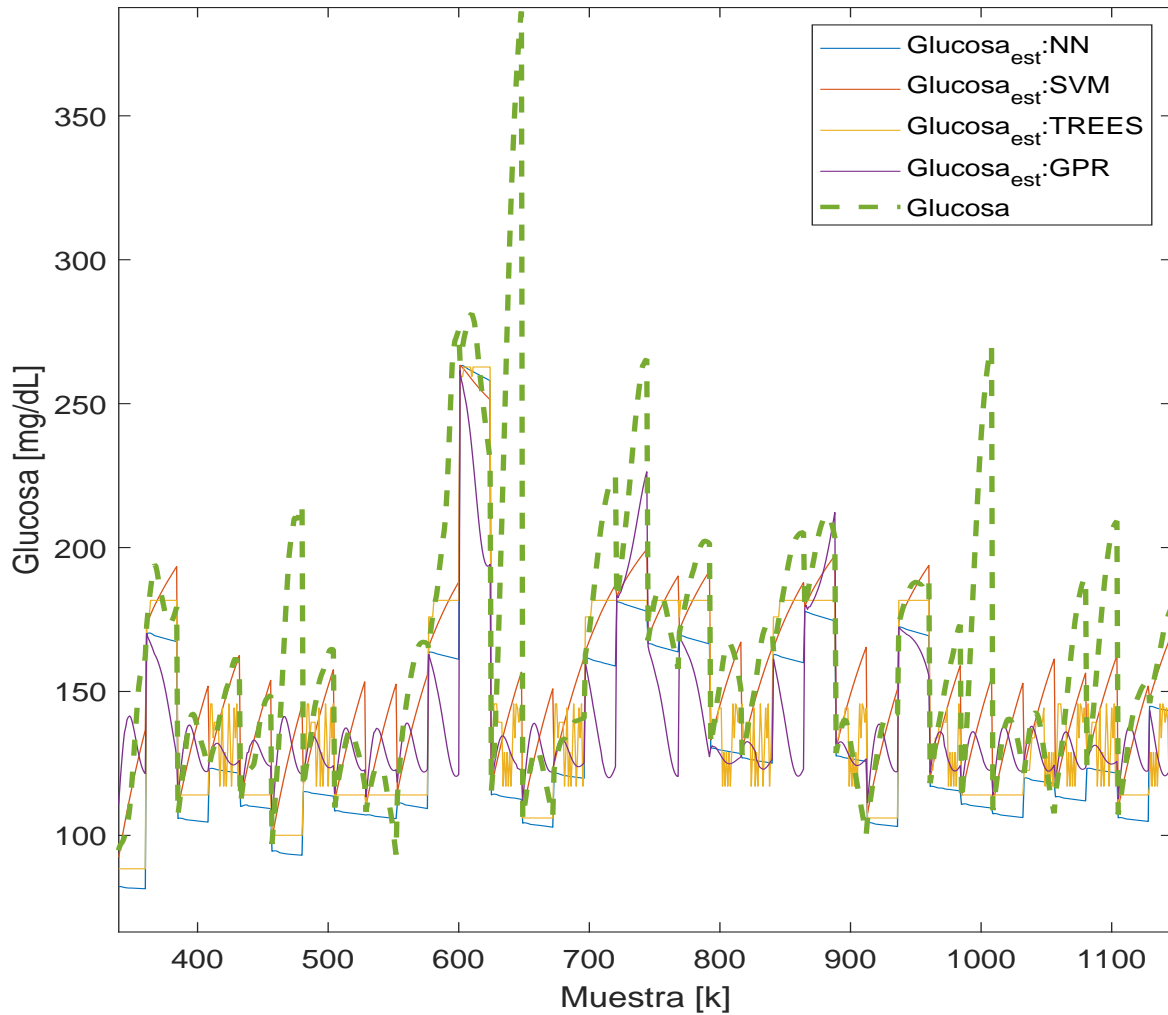


Figura 40. Regresión: Paciente 588.

A continuación se muestran algunas métricas calculadas durante el entrenamiento de los algoritmos de predicción, en verde para el conjunto de entrenamiento y en rojo para conjunto de prueba.

Tabla 5

Errores de los algoritmos de predicción sobre los conjuntos de entrenamiento y de prueba en paciente: adlt1

| | TREE | SVM | NN | GPR |
|-----------|-------------|----------------|---------------|---------------|
| RMSE | 38.97 27.86 | 32.83 39.12 | 13.35 42.31 | 28.63 41.43 |
| R-Squared | 0.66 0.73 | 0.76 0.48 | 0.96 0.39 | 0.82 0.42 |
| MSE | 1518 776.57 | 1078.20 1530.4 | 178.36 1790.5 | 819.88 1716.6 |
| MAE | 14.08 1.94 | 9.54 67 17.79 | 7.50 7.71 | 11.37 2.92 |

Tabla 6

Errores de los algoritmos de predicción sobre los conjuntos de entrenamiento y de prueba en paciente: 570

| | TREE | SVM | NN | GPR |
|-----------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| RMSE | 31.8 31.2 | 19.97 19.48 | 38.27 40.39 | 40.17 39.83 |
| R-Squared | 0.66 0.68 | 0.86 0.87 | 0.51 0.47 | 0.46 0.49 |
| MSE | 1015.1 973.85 | 398.8 379.66 | 1465.2 1631.4 | 1614.3 1587.1 |
| MAE | 19.86 20.04 | 0.82 0.67 | 11.09 16.82 | 12.56 13.68 |

Tabla 7

Errores de los algoritmos de predicción sobre los conjuntos de entrenamiento y de prueba en paciente: 575

| | TREE | SVM | NN | GPR |
|-----------|---------------|-----------------|---------------|---------------|
| RMSE | 49.73 44.25 | 58.34 55.30 | 58.99 47.85 | 55.24 51.50 |
| R-Squared | 0.26 0.27 | -0.0176 -0.1357 | -0.04 0.1498 | 0.0877 0.015 |
| MSE | 2473.3 1958.7 | 3404.4 3056.8 | 3480.9 2289.8 | 3052.1 2652.8 |
| MAE | 26.59 22.59 | 7.67 19.11 | 27.16 16.58 | 2.86 13.77 |

Tabla 8

Errores de los algoritmos de predicción sobre los conjuntos de entrenamiento y de prueba en paciente: 588

| | TREE | | SVM | | NN | | GPR | |
|-----------|-------------|--------|------------|--------|-----------|--------|------------|-------|
| RMSE | 42.86 | 39.65 | 34.95 | 28.55 | 47.29 | 43.73 | 45.90 | 44.73 |
| R-Squared | 0.13 | 0.0763 | 0.42 | 0.52 | -0.05 | -0.12 | 0.0054 | -0.17 |
| MSE | 1837.5 | 1572.1 | 1221.9 | 815.16 | 2237 | 1912.3 | 2107.3 | 2000 |
| MAE | 22.82 | 24.24 | 7.66 | 11.24 | 29.38 | 31.33 | 21.99 | 28.26 |

Ahora bien, con el objetivo de brindar una última herramienta para evaluar la calidad de las predicciones se determinaron aquellas regiones de valores para los cuales las predicciones eran más precisas mediante el cuadrante de Clarke. Clarke (2005).

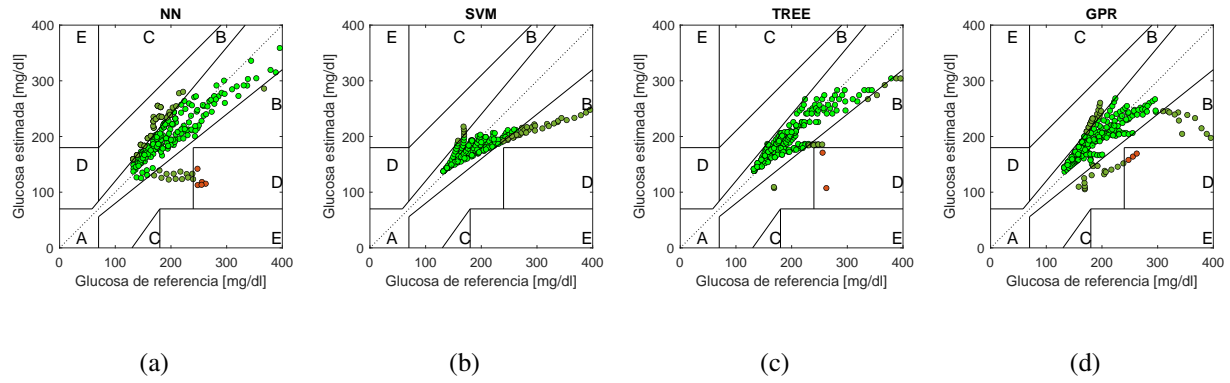


Figura 41. Cuadrículas del error de clarke: Paciente Adult1

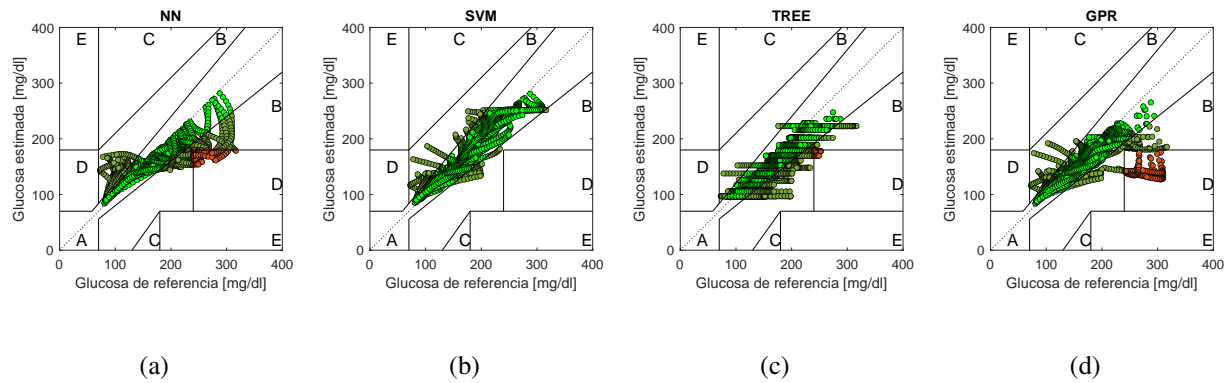


Figura 42. Cuadrículas del error de clarke: Paciente 570

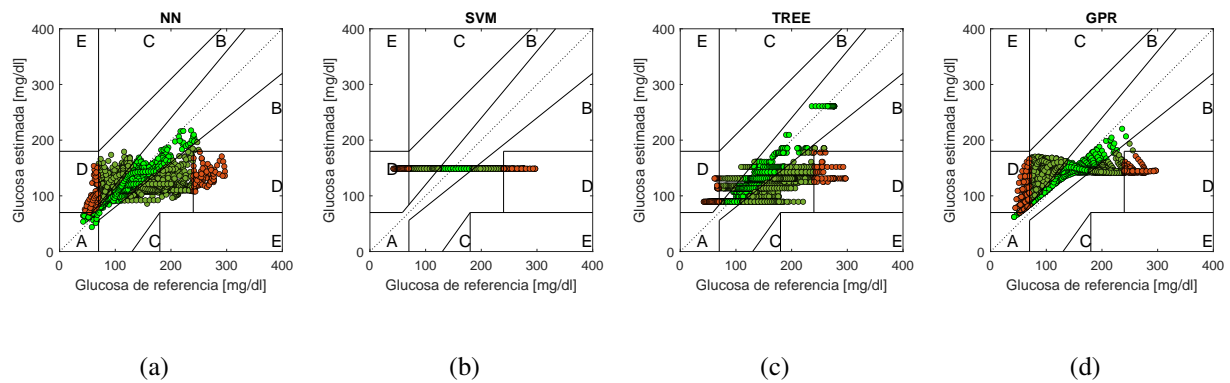


Figura 43. Cuadrículas del error de clarke: Paciente 575

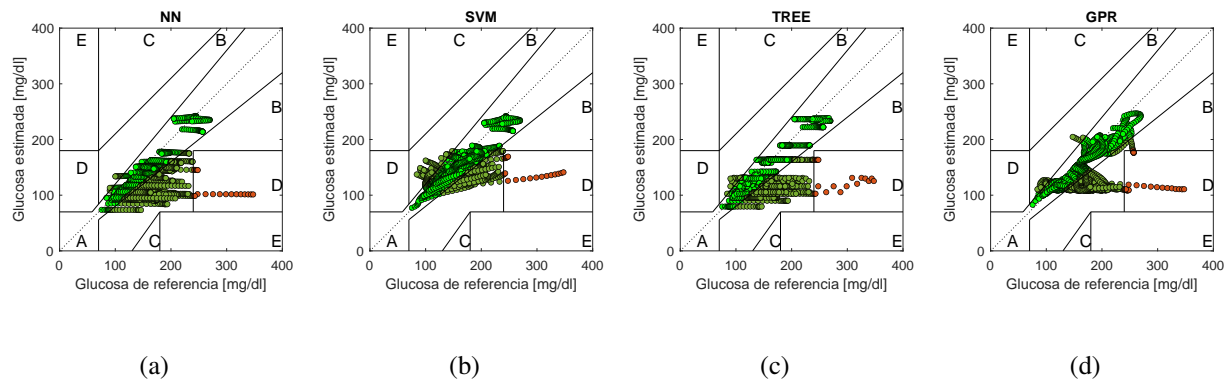


Figura 44. Cuadrículas del error de clarke: Paciente 588

Funciones de transferencia. Se obtuvo un diagrama de caja para analizar la dispersión de los coeficientes de las funciones de transferencia sintonizada para cada paciente, estas son mostradas en las figuras 45,46,47 y 48.

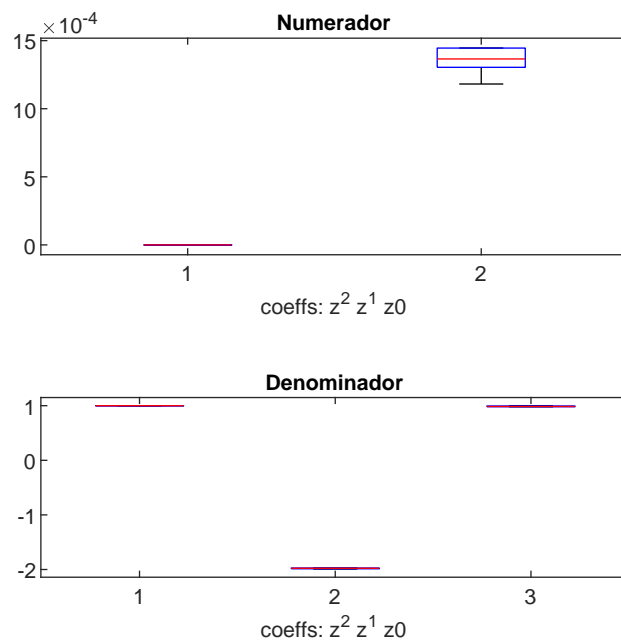


Figura 45. Gráfica de dispersión de coeficientes de función de transferencia: Adulto1.

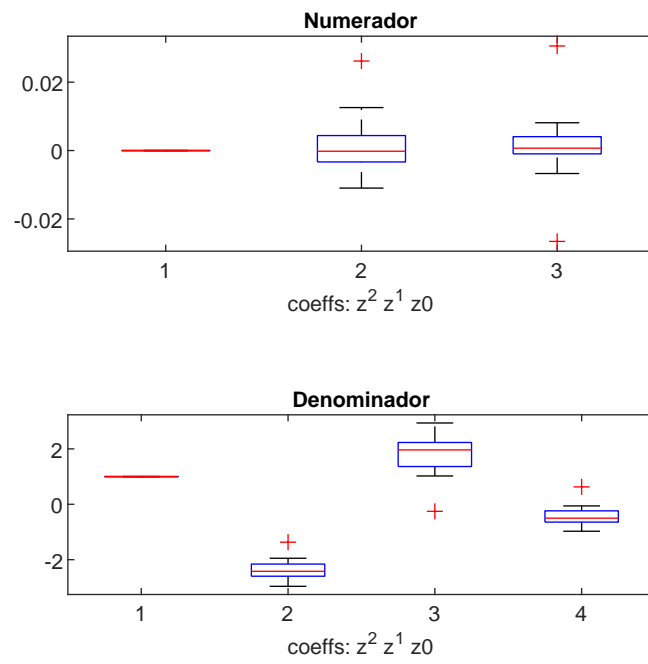


Figura 46. Gráfica de dispersión de coeficientes de función de transferencia: 570.

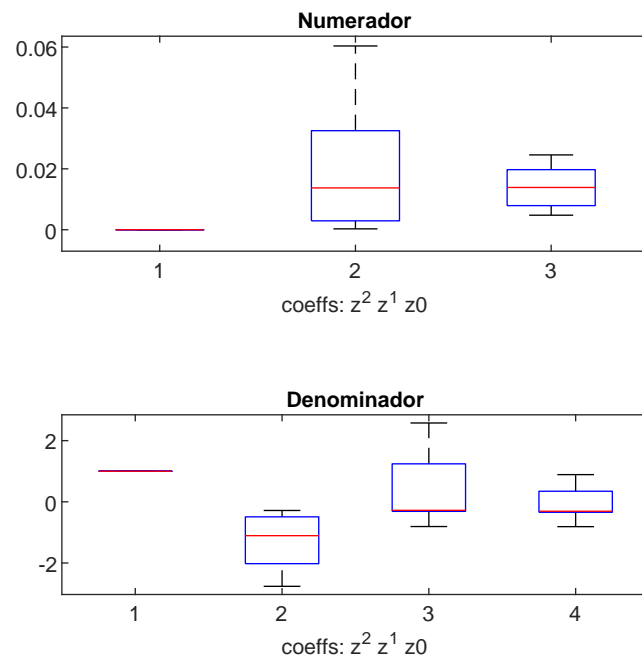


Figura 47. Gráfica de dispersión de coeficientes de función de transferencia: 575.

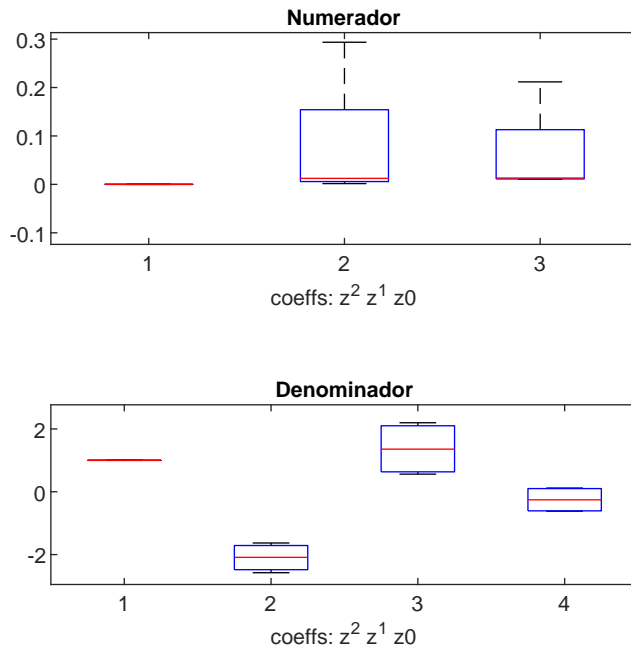
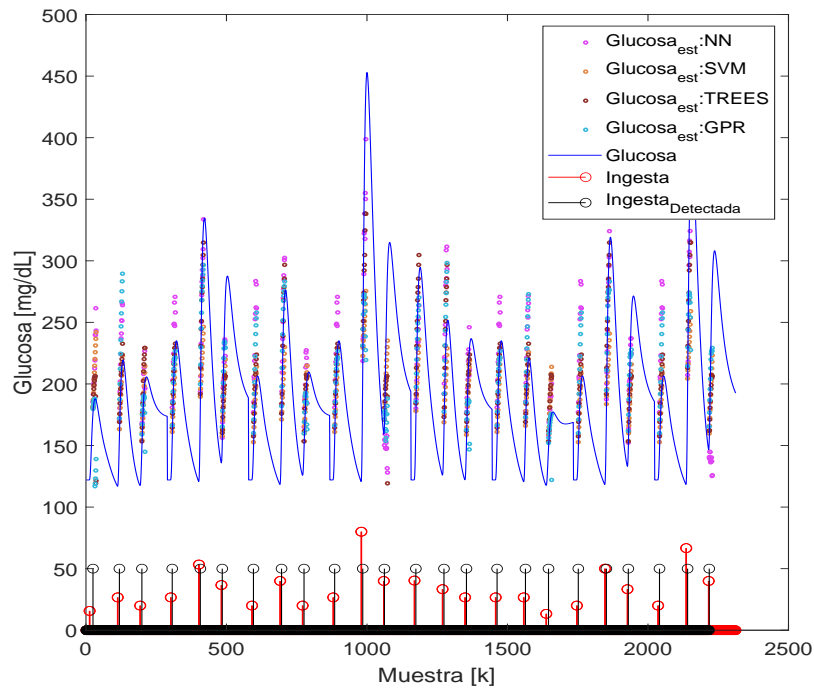


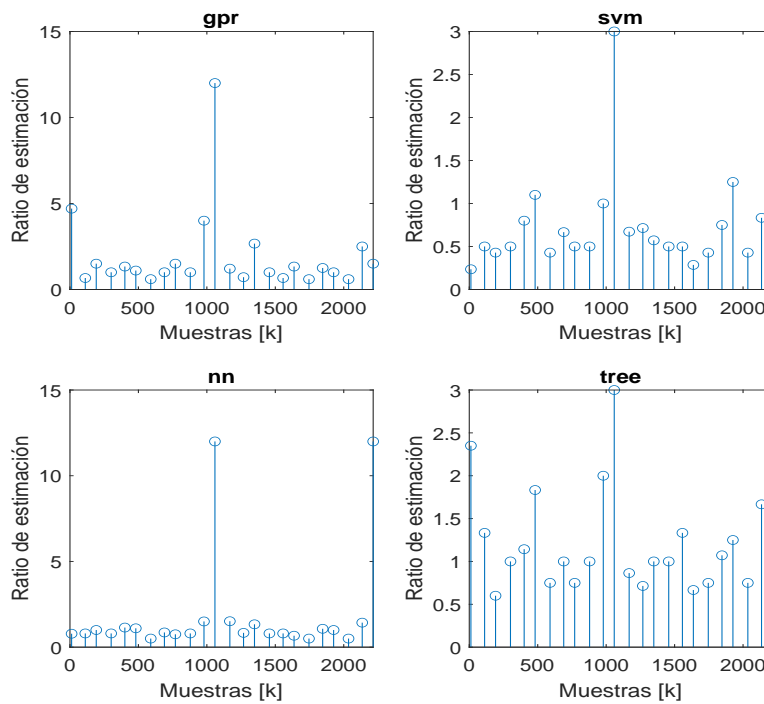
Figura 48. Gráfica de dispersión de coeficientes de función de transferencia: 588.

4.3. Sistema de detección y estimación

Finalmente se combinan los algoritmos de detección y estimación de carbohidratos sobre diferentes mediciones de glucosa de los distintos pacientes. Los resultados de estas simulaciones se pueden observar en las figuras 49, 50, 51 y 52. En ellas se simulan los distintos algoritmos de predicción de ingesta empleando el detector de ingesta basado en máquinas de soporte vectorial con kernel lineal.

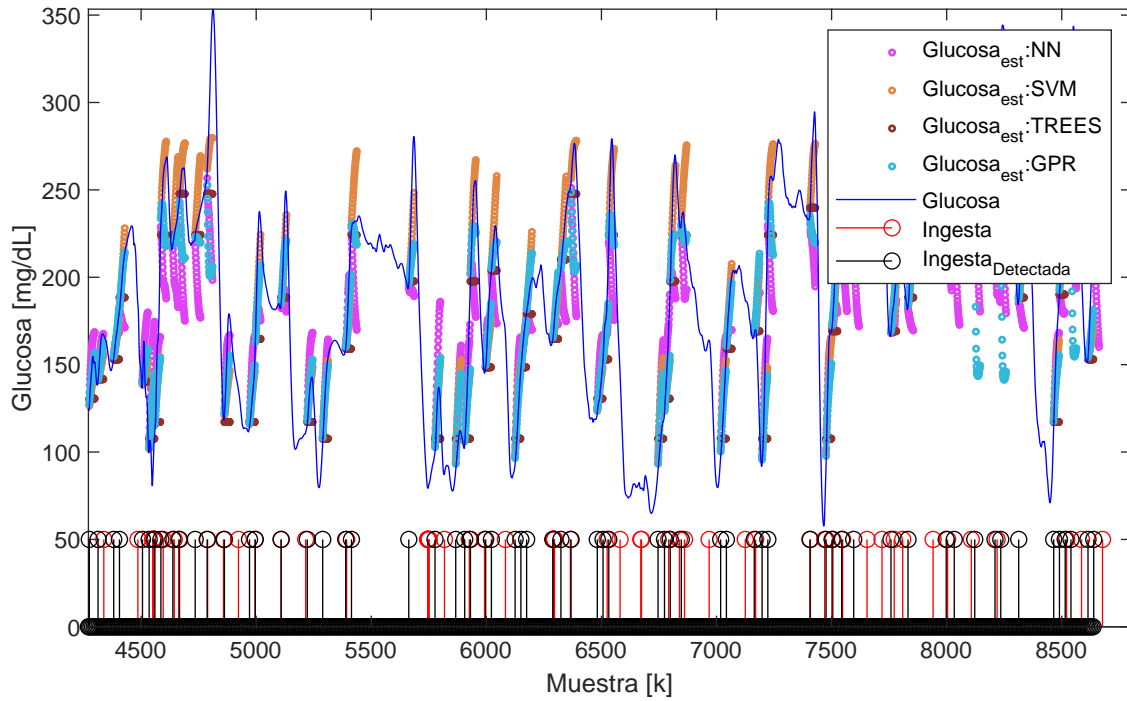


(a) Predicción y detección de ingestas de carbohidratos

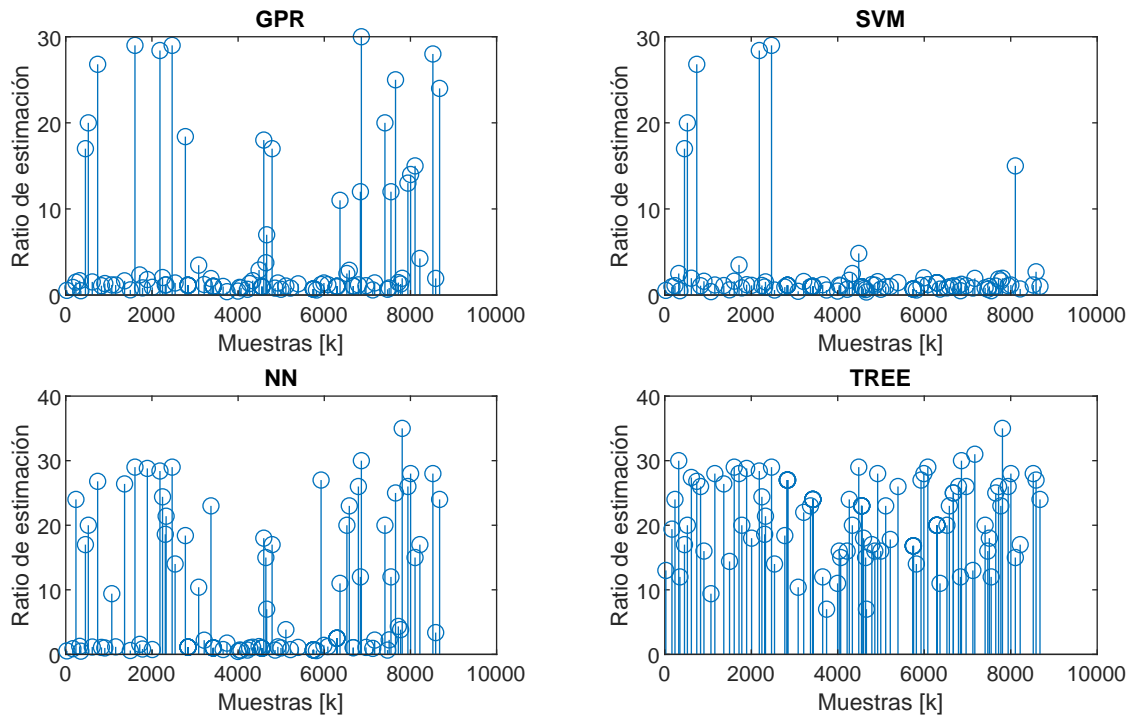


(b) Ratio de estimación de ingestas de carbohidratos: Cantidad reportada por paciente vs Cantidad estimada por los distintos algoritmos

Figura 49. Resultados finales sobre los algoritmos de detección y predicción: Paciente adulto1.

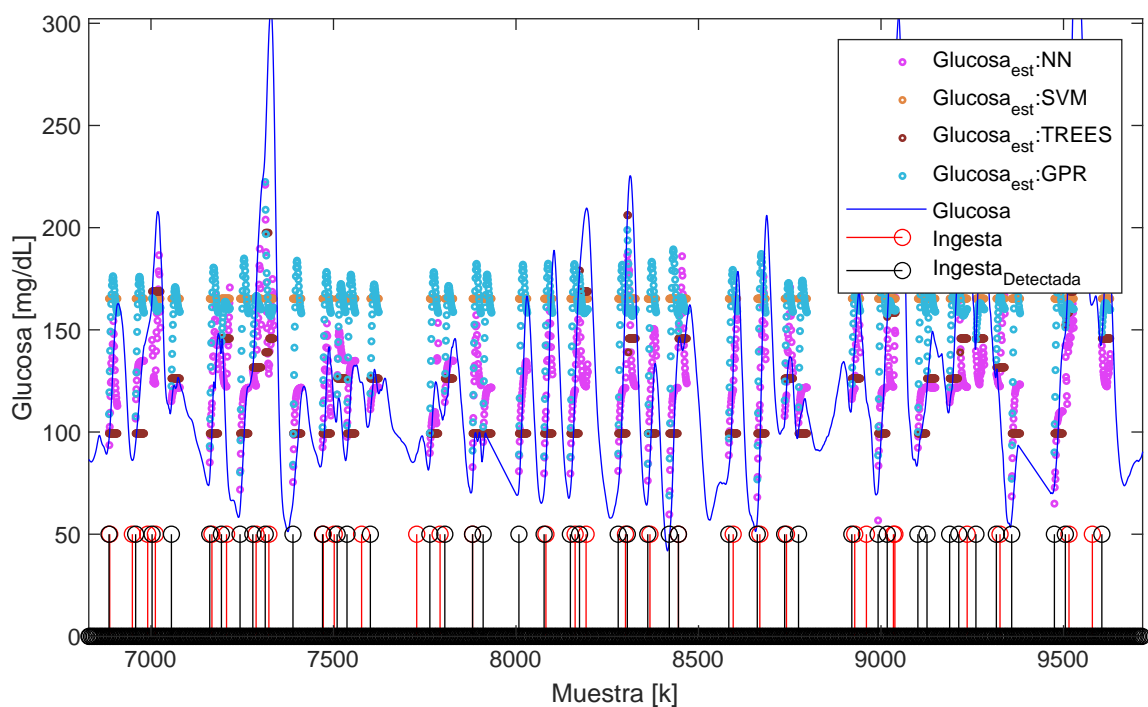


(a) Predicción y detección de ingestas de carbohidratos

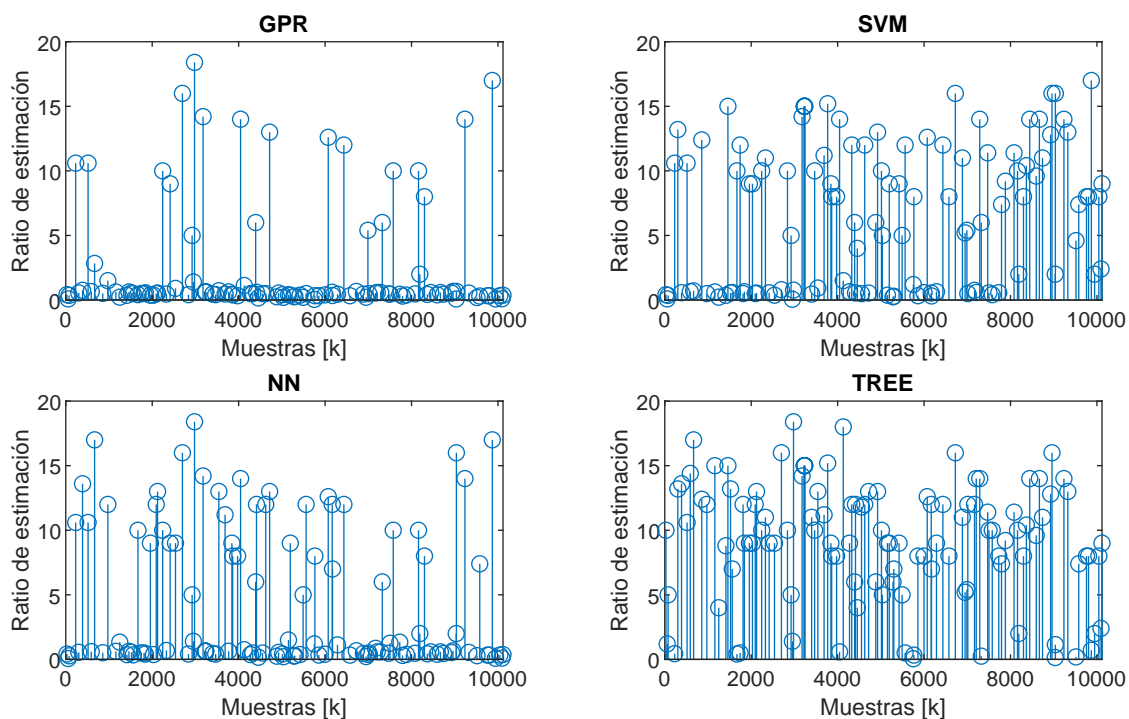


(b) Ratio de estimación de ingestas de carbohidratos: Cantidad reportada por paciente vs Cantidad estimada por los distintos algoritmos

Figura 50. Resultados finales sobre los algoritmos de detección y predicción: Paciente 570.

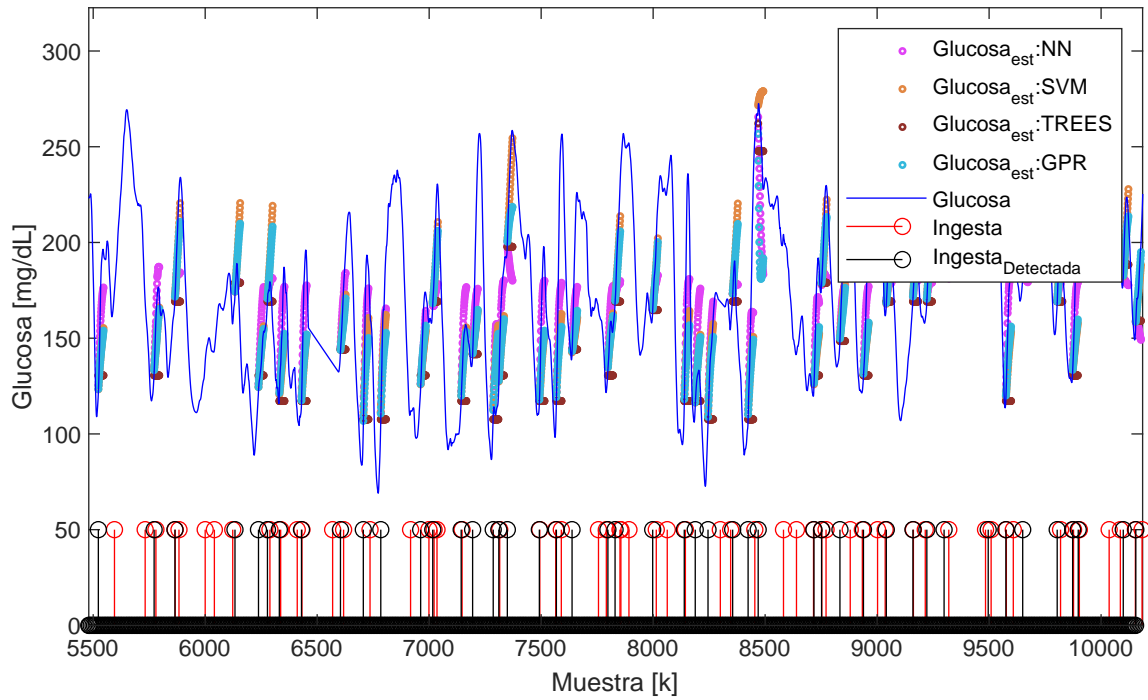


(a) Predicción y detección de ingestas de carbohidratos

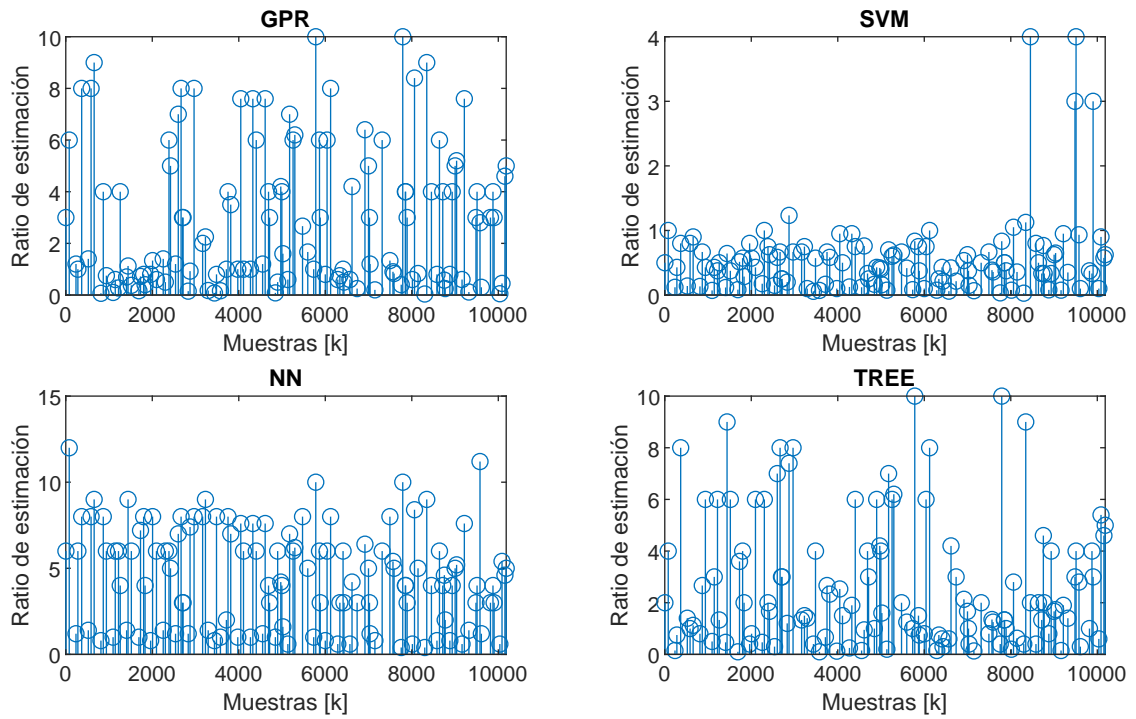


(b) Ratio de estimación de ingestas de carbohidratos: Cantidad reportada por paciente vs Cantidad estimada por los distintos algoritmos

Figura 51. Resultados finales sobre los algoritmos de detección y predicción: Paciente 575.



(a) Predicción y detección de ingestas de carbohidratos



(b) Ratio de estimación de ingestas de carbohidratos: Cantidad reportada por paciente vs Cantidad estimada por los distintos algoritmos

Figura 52. Resultados finales sobre los algoritmos de detección y predicción: Paciente 588.

4.4. Resumen de la sección

La presente sección tiene como objetivo mostrar, explicar y justificar los principales resultados obtenidos a fin de proporcionar mayor claridad al lector.

- Una aclaración importante respecto a las curvas o superficies de decisión es que los valores tanto de glucosa como de su derivada han sido estandarizados. Así mismo, es importante resaltar que con fines de interpretabilidad, las regiones en verde representan la presencia de ingestas mientras que las rojas lo contrario. En ese sentido y aunque el criterio podría variar, creemos que las máquinas de soporte vectorial y análisis discriminante guardan una mayor relación con los resultados esperados, esto es porque ambas superficies de decisión permiten dar a entender que es posible detectar ingestas tanto en valores bajos como altos de glucosa pero solo en valores positivos de su derivada, es decir cuando existen incrementos de glucosa, no decrementos.
- En general, se encontró un mejor desempeño del algoritmo de máquinas de soporte vectorial para las tareas de predicción, especialmente sobre la base de datos de pacientes reales. Esto se respalda a partir de las diferentes métricas de error calculada así como los ratios de estimación de ingesta
- Finalmente, respecto a los gráficos de dispersión de los coeficientes de funciones de transferencia, es posible evidenciar que los calculados en los pacientes reales tienen mayor variabilidad que en los pacientes in silico, esto, sin embargo, está dentro de lo esperado al tratarse en el caso de los pacientes virtuales de datos con poca variabilidad y

tener una relación casi lineal entre curvas de glucosa e ingesta (esto puede ser inferido ya que el modelo uva padova en si mismo es un simulador y los datos se generan mediante ecuaciones). Caso contrario, en los pacientes reales se encontró que mismas variaciones de glucosa correspondían a distintos valores de ingesta.

5. Conclusiones

El entrenamiento y validación de los diferentes algoritmos de detección y estimación sobre pacientes in silico, permite establecer un punto de partida para proyectar el desempeño esperado de estos algoritmos sobre pacientes reales. Esta afirmación, se valida satisfactoriamente sobre los algoritmos de detección al observar similitudes entre las superficies de decisión tanto en pacientes in silico como reales.

Se considera satisfactorio el desempeño de todos los algoritmos empleados para llevar a cabo la detección de ingestas, no obstante, algunos de estos guardan un mayor sentido físico así como otros carecen de interpretabilidad, como es el caso del algoritmo SVM-gausiano, el cual predice ingestas de comida incluso cuando la derivada de glucosa es negativa, esto por supuesto no tiene ningún fundamento y no refleja más que un posible sobreajuste durante el entrenamiento. Otros algoritmos, por ejemplo, como los basados en análisis discriminante y SVM-lineal, son más coherentes, esto se evidencia por medio de las gráficas de superficie de decisión elaboradas para cada algoritmo.

Se encontraron numerosos casos de sobredetección de ingestas en los diferentes algoritmos entrenados. Esto sin embargo puede deberse a rangos de excursión prolongados de glucosa debido a hiperglicemias mal tratadas por parte del paciente.

El uso de funciones de transferencia para modelar y calcular la relación entre los incrementos de glucosa dada una ingesta es una alternativa que está sujeta a muchos factores, entre esas, la variabilidad de los datos, la exactitud con la que los pacientes hayan reportado el tiempo de ingesta así como la cantidad estimada de la misma y finalmente las no linealidades a las que están sujetas. Los factores mencionados anteriormente pueden verse reflejados en situaciones como: distintos rangos de excursión de glucosa para una misma cantidad de carbohidratos en distintos momentos del día, funciones de transferencia con coeficientes muy variados entre sí y finalmente, ratios de estimación de ingesta notablemente más precisos sobre pacientes virtuales (figura 49b) respecto a los encontrados sobre pacientes reales (figuras 50b, 51b y 52b).

Los algoritmos de predicción permiten proyectar con una precisión aceptable la glucosa durante los periodos postprandiales. Esta precisión, no obstante, puede verse afectada no solo por los datos empleados para su entrenamiento sino por el propio algoritmo de detección que actúa como un activador de los modelos de regresión. Adicionalmente, dada la no linealidad de los datos, así como posiblemente la complejidad del organismo de cada paciente, podría llevar a periodos postprandiales de glucosa más extensos, de esta forma, es posible que el algoritmo genere no solo sobredetecciones sino también sobre estimaciones de ingestas que podrían ser atribuidas a una sola.

Finalmente, algunas métricas como el error de Clarke y matrices de confusión (las cuales se

pueden encontrar en el documento final) no fueron decisivas al momento de seleccionar los mejores algoritmos de predicción y detección respectivamente.

Referencias Bibliográficas

- (2021). Gaussian process regression models. Teoría y ejemplos sobre regresion de procesos gaussianos. MATLAB.
- (2021). Support vector machines. Notas sobre máquinas de soporte vectorial.
- Albawi, S., Mohammed, T. A., & Al-Zawi, S. (2017). Understanding of a convolutional neural network. En 2017 international conference on engineering and technology (ICET), pp. 1–6. Ieee.
- Anaya, M. (2010). Propuesta de modelo reducido orientado hacia el control del comportamiento dinámico de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I. Tesis de máster, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.
- Anthimopoulos, M., D. J. S. S. R. B. H. D. D. D. P. . M. (2015). Computer vision-based carbohydrate estimation for type 1 patients with diabetes using smartphones. journal of diabetes science and technology, 2015. Journal of diabetes science and technology.
- Athnasiou, M., Zarkogianni, K., Karytsas, K., & Nikita, K. S. (2021). An lstm-based approach towards automated meal detection from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes mellitus. En 2021 IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), pp. 1–5. IEEE.

- Beauchamp, J., Bunescu, R., Marling, C., Li, Z., & Liu, C. (2021). Lstms and deep residual networks for carbohydrate and bolus recommendations in type 1 diabetes management. Sensors, 21(9):3303.
- Bebis, G. & Georgiopoulos, M. (1994). Feed-forward neural networks. IEEE Potentials, 13(4):27–31.
- Bevan, R. & Coenen, F. (2020). Experiments in non-personalized future blood glucose level prediction. En CEUR Workshop Proceedings, volumen 2675, pp. 100–104.
- Bothe, M. K., Dickens, L., Reichel, K., Tellmann, A., Ellger, B., Westphal, M., & Faisal, A. A. (2013). The use of reinforcement learning algorithms to meet the challenges of an artificial pancreas. Expert review of medical devices, 10(5):661–673.
- Brownlee, J. (2016). Master machine learning algorithms: Discover how they work and implement them from scratch, 2016. URL <https://books.google.ca/books>.
- Bunescu (2018). Adaptive prediction of blood glucose levels using wearable physiological sensors. <http://smarthealth.cs.ohio.edu/nih.html>. (Accessed on 07/16/2022).
- Chaparro, E., Rico, L., & Villamizar, R. (2011). Control del nivel de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I ante referencia de glucosa variable, usando máquinas de soporte vectorial como estimador del nivel de ingesta de glucosa. Tesis doctoral, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

- Clarke, W. L. (2005). The original clarke error grid analysis (ega). Diabetes technology & therapeutics, 7(5):776–779.
- Corbett, J. P., Garcia-Tirado, J., Colmegna, P., Diaz Castaneda, J. L., & Breton, M. D. (2022). Using an online disturbance rejection and anticipation system to reduce hyperglycemia in a fully closed-loop artificial pancreas system. Journal of diabetes science and technology, 16(1):52–60.
- Creswell, A., White, T., Dumoulin, V., Arulkumaran, K., Sengupta, B., & Bharath, A. A. (2018). Generative adversarial networks: An overview. IEEE signal processing magazine, 35(1):53–65.
- Daniels, J., Herrero, P., & Georgiou, P. (2022). A deep learning framework for automatic meal detection and estimation in artificial pancreas systems. Sensors, 22(2):466.
- Dassau, E., Bequette, B. W., Buckingham, B. A., & Doyle III, F. J. (2008). Detection of a meal using continuous glucose monitoring: implications for an artificial β -cell. Diabetes care, 31(2):295–300.
- Faccioli, S., Sala-Mira, I., Díez, J., Facchinetti, A., Sparacino, G., Del Favero, S., & Bon-
dia, J. (2022). Super-twisting-based meal detector for type 1 diabetes management: Im-
provement and assessment in a real-life scenario. Computer Methods and Programs in
Biomedicine, 219:106736.
- Herrera, G. & López, E. (2015). herramientas de diseño automático de controladores robus-

tos LQG para la regulación de los niveles de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I (DMT1), sintonizado mediante algoritmos genéticos. Tesis de máster, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

IDF (2019). Idf diabetes atlas. Technical report, 9th edn. Brussels, Belgium.

Kölle, K., Biester, T., Christiansen, S., Fougner, A. L., & Stavadahl, Ø. (2019). Pattern recognition reveals characteristic postprandial glucose changes: Non-individualized meal detection in diabetes mellitus type 1. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 24(2):594–602.

Lee, H. & Bequette, B. W. (2008). A closed-loop artificial pancreas based on mpc: human-friendly identification and automatic meal disturbance rejection. IFAC Proceedings Volumes, 41(2):4252–4257.

Lee, H., Buckingham, B. A., Wilson, D. M., & Bequette, B. W. (2009). A closed-loop artificial pancreas using model predictive control and a sliding meal size estimator.

Lee, S., Kim, J., Park, S. W., Jin, S.-M., & Park, S.-M. (2020). Toward a fully automated artificial pancreas system using a bioinspired reinforcement learning design: In silico validation. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 25(2):536–546.

Li, S., Yang, J., Chen, W.-H., & Chen, X. (2014). Disturbance observer-based control: methods and applications. CRC press.

Ligdi, G. (2021). Kernel. Introducción a los kernels, características y tipos.

- Maciejowski, J. M. (2002). Predictive control: with constraints. Pearson education.
- Man C., Micheletto F., L. D. B. M. K. B. C. C. (2014). The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features. Journal of Diabetes Science and Technology, 8(1):26–34.
- Manel, M. (2008). Introducción a los métodos kernel.
- Marling, C. & Bunescu, R. (2020). The ohiot1dm dataset for blood glucose level prediction: Update 2020. En CEUR workshop proceedings, volumen 2675, p. 71. NIH Public Access.
- Mayo, M. & Koutny, T. (2020). Neural multi-class classification approach to blood glucose level forecasting with prediction uncertainty visualisation. En KDH 2020, volumen 2675, pp. 80–84. CEUR Workshop Proceedings.
- McShinsky, R. & Marshall, B. (2020). Comparison of forecasting algorithms for type 1 diabetic glucose prediction on 30 and 60-minute prediction horizons. En KDH@ ECAI, pp. 12–18.
- Medsker, L. R. & Jain, L. (2001). Recurrent neural networks. Design and Applications, 5:64–67.
- Monsalve, R., Vecino, C., & Villamizar, R. (2010). Controladores Robustos QFT para la Regulación Automática de Glucosa en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo I : Diseño y Validación Numérica. Tesis doctoral, Universidad Industrial de Santander.
- Nemat, H., Khadem, H., Elliott, J., & Benaissa, M. (2020). Data fusion of activity and cgm

for predicting blood glucose levels. En Knowledge Discovery in Healthcare Data 2020, volumen 2675, pp. 120–124. CEUR Workshop Proceedings.

OMS (2016). Informe mundial sobre la diabetes. Organización Mundial de la Salud.

Padilla, D., Greyeb, Y., Carreño, J. J., & Villamizar, R. (2016). Diseño y simulación de un sistema de control predictivo para administrar la inyección de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I. Tesis doctoral, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

Rodriguez, R. (2018). Simulación en tiempo real de la dinámica de glucosa para diferentes pacientes con diabetes mellitus tipo I, orientada a la implementación "Hardware in the loop". Tesis doctoral, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

Rouhiainen, L. (2018). Inteligencia artificial. Madrid: Alienta Editorial.

Rubin-Falcone, H., Fox, I., & Wiens, J. (2020). Deep residual time-series forecasting: Application to blood glucose prediction. En KDH@ ECAI.

Sala-Mira, I., Diez, J.-L., Ricarte, B., & Bondia, J. (2019). Sliding-mode disturbance observers for an artificial pancreas without meal announcement. Journal of Process Control, 78:68–77.

Samadi, S., Rashid, M., Turksoy, K., Feng, J., Hajizadeh, I., Hobbs, N., Lazaro, C., Sevil, M., Littlejohn, E., & Cinar, A. (2018). Automatic detection and estimation of unannounced

meals for multivariable artificial pancreas system. Diabetes technology & therapeutics, 20(3):235–246.

Santamaría, S. V. V. . I. (2018). Métodos kernel para clasificación.

Sanz, R., García, P., Díez, J.-L., & Bondia, J. (2020). Artificial pancreas system with unannounced meals based on a disturbance observer and feedforward compensation. IEEE Transactions on Control Systems Technology, 29(1):454–460.

Sun, X., Rashid, M. M., Sevil, M., Hobbs, N., Brandt, R., Askari, M.-R., Shahidehpour, A., & Cinar, A. (2020). Prediction of blood glucose levels for people with type 1 diabetes using latent-variable-based model. En KDH@ ECAI, pp. 115–119.

Turksoy, K., Samadi, S., Feng, J., Littlejohn, E., Quinn, L., & Cinar, A. (2015). Meal detection in patients with type 1 diabetes: a new module for the multivariable adaptive artificial pancreas control system. IEEE journal of biomedical and health informatics, 20(1):47–54.

Vondrick, C. & Torralba, A. (2017). Generating the future with adversarial transformers. En Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, pp. 1020–1028.

Zheng, F., Bonnet, S., Villeneuve, E., Doron, M., Lepecq, A., & Forbes, F. (2020). Unannounced meal detection for artificial pancreas systems using extended isolation forest. En 2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC), pp. 5892–5895. IEEE.

Zhu, T., Yao, X., Li, K., Herrero, P., & Georgiou, P. (2020). Blood glucose prediction for type 1 diabetes using generative adversarial networks. En CEUR Workshop Proceedings, volumen 2675, pp. 90–94.