

ESTUDI, DESENVOLUPAMENT I VALIDACIÓ D'EINES AVANÇADES PER A LA GESTIÓ DE LA DIABETIS

Adrià Parcerisas Albés

Per citar o enllaçar aquest document:
Para citar o enlazar este documento:
Use this url to cite or link to this publication:
<http://hdl.handle.net/10803/672908>



<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ca>

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons Reconeixement

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento

This work is licensed under a Creative Commons Attribution licence



TESI DOCTORAL

**Estudi, desenvolupament i
validació d'eines avançades per a
la gestió de la diabetis**

ADRIÀ PARCERISAS ALBÉS

2021



TESI DOCTORAL

ESTUDI, DESENVOLUPAMENT I VALIDACIÓ D'EINES AVANÇADES PER
A LA GESTIÓ DE LA DIABETIS

ADRIÀ PARCERISAS ALBÉS

2021

PROGRAMA DE DOCTORAT EN TECNOLOGIA

Supervisat per: Dr. Josep Vehí Casellas i Dr. Iván Contreras
Fernández-Dávila

Memòria presentada per optar al títol de doctor per la Universitat
de Girona

*A la meva mare Carolina, al meu pare Lluís,
a la meva germana Anna,
i a la Cristina, amb amor.*

AGRAÏMENTS

La realització d'aquest treball ha estat una de les tasques més àrdues però també més importants que he dut a terme en la meua vida. Aquesta experiència m'ha ajudat a formar-me no només a nivell científic sinó també a nivell personal, i mai podria haver-la dut a terme sense l'ajuda dels que m'envolten.

En primer lloc, vull expressar la meua gratitud als meus dos supervisors, el Prof. Dr. Josep Vehí i el Dr. Iván Contreras, que m'han estat donant suport i ajudant des d'un primer moment. Gràcies per tot el temps dedicat, pels coneixements i experiència compartits, per l'orientació i el suport al llarg dels últims anys. Sempre els estaré profundament agraït a tots dos.

També vaig tenir el gran plaer de treballar amb els meus companys de grup, amb els quals vaig compartir oficina i vaig contribuir directament al desenvolupament d'aquest treball. Gràcies a l'Arthur Hirata i a la Sílvia Oviedo per tot el suport i discussions sobre l'aprenentatge automàtic. Gràcies també a la Charrise Ramkissoon per l'ajuda amb el procés de redacció i publicació d'articles. També vull agrair a l'Anna Comas tot el suport prestat al laboratori, tant a nivell acadèmic com a nivell tècnic. I també m'agradaria agrair l'ajuda sobre la manipulació i neteja de dades per a la primera part de l'estudi a la Remei Calm i al Jordi Regincós.

M'agradaria agrair a l'equip mèdic de l'Hospital Clínic de Barcelona associat al nostre grup de recerca, el Dr. Ignacio Conget, la Dra. Marga Giménez, la Dra. Carmen Quirós i la Dra. Clara Viñals, les seves recomanacions durant les reunions i les col·laboracions en les publicacions. També agraeixo al Prof. Dr. Jorge Bondia i al seu equip de la Universitat Politècnica de València, pels seus valuosos consells i diverses reunions en els últims anys.

També vull agrair a l'empresa SocialDiabetes, especialment al Víctor Bautista i a la María Jesús Salido, per la col·laboració que vam tenir durant la primera etapa del treball i pel suport aportat.

Finalment, voldria agrair el recolzament del Ministeri de Ciència i Innovació a través de la subvenció PID2019-107722RB-C22/AEI/10.13039/501.100.011.033, el Govern de Catalunya a través de la 2017SGR1551 i la UE a través del Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER) (2018 PROD 00041).

Gràcies a tots!

Adrià Parcerisas Albés

Girona, Espanya

Febrer 2021

LLISTA DE PUBLICACIONS

1. J. Vehi, J. R. Isern, A. Parcerisas, R. Calm, and I. Contreras, "Impact of use frequency of a mobile diabetes management app on blood glucose control: Evaluation study," *J. Med. Internet Res.*, vol. 21, no. 3, pp. 1–9, 2019, doi: 10.2196/11933.
2. A. Parcerisas, I. Contreras, A. Delecourt, A. Bertachi, I. Cognet, C. Viñals, M. Giménez, J. Vehí, "A machine learning approach to minimize nocturnal hypoglycemic events in type 1 diabetic patients under multiple doses of insulin," *Health Informatics Journal*, 2021. [Enviat]

LLISTA D'ABREVIATURES

Els acrònims, les abreviacions i les variables que es mostren a continuació es poden trobar al llarg d'aquesta tesi.

Acrònims i abreviacions

ADRR	<i>Average Daily Risk Range</i> (Rang de risc mitjà diari)
ANN	<i>Artificial Neural Network</i> (Xarxa neuronal artificial)
AOB	<i>Activity On Board</i> (Activitat a bord)
App	Aplicació
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (Àrea sota la corba)
BOB	<i>Bolus On Board</i> (Bolus a bord)
CGM	<i>Continuous Glucose Monitoring</i> (Monitor contínu de glucosa)
CHO	Carbohidrats
COB	<i>Bolus On Board</i> (Carbohidrats a bord)
CSII	<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i> (Infusió contínua d'insulina subcutània)
CV	Coefficient de Variació
CVG	Control Variability Grid (Quadrícula de control de la variabilitat glucèmica)
DM	Diabetis Mellitus
DMT1	Diabetis Mellitus Tipus 1
DMT2	Diabetis Mellitus Tipus 2
DSS	<i>Decision Support System</i> (Sistema de suport a la presa de decisions)
eAG	<i>Estimated Average Glucose</i> (Estimació mitjana de glucosa)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Agència de menjar i medicaments)
FL	<i>Fuzzy Logic</i> (Lògica difusa)
Gmean	<i>Geometric Mean</i> (Mitjana geomètrica)
GS	Glucosa en Sang
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HBGI	<i>High Blood Glucose Index</i> (Índex alt de glucosa en sang)
HN	Hipoglucèmia Nocturna
IA	Intel·ligència Artificial
IMC	Índex de Massa Corporal

LBGI	<i>Low Blood Glucose Index</i> (Índex baix de glucosa en sang)
LDA	<i>Linear Discriminant Analysis</i> (Anàlisi linial discriminant)
LSTM	<i>Long-Short Term Memory</i> (Memòria a curt-llarg termini)
MCC	<i>Matthews Coefficient Correlation</i> (Coeficient de correlació de Matthews)
MDI	Múltiples Dosis d'Insulina
ML	<i>Machine Learning</i> (Aprenentatge automàtic)
m-health	<i>Mobile health</i> (Salut mòvil)
PA	<i>Pàncrees Artificial</i>
PID	Proporcional-Integral-Derivatiu
RF	<i>Random Forest</i> (Boscos aleatoris)
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (Característica operativa del receptor)
SAP	<i>Sensor Augmented Pump</i> (Bomba d'insulin augmentada per sensor)
SD	<i>Standard Deviation</i> (Desviació estàndard)
SDA	<i>SocialDiabetes Application</i> (Aplicació de SocialDiabetes)
SE	Sensitivitat
SMBG	<i>Self-Management Blood Glucose</i> (Autocontrol de la glucosa en sang)
SP	Especificitat
SVM	<i>Support Vector Machines</i> (Màquines de suport vectorial)
TAR	<i>Time Above Range</i> (Temps per sota de rang)
TBR	<i>Time Below Range</i> (Temps per sobre de rang)
TIR	<i>Time In Range</i> (Temps dins de rang)

LLISTA DE TAULES

Taula 1. Fitxa de l'eina Barra d'estat glucèmic.	36
Taula 2. Fitxa de l'eina Línia de tendència glucèmica.	37
Taula 3. Fitxa de l'eina Planificació de menjars.	38
Taula 4. Diferents regions del plànol X-Y de la CVG que poden associar-se amb diferents qualitats de regulació glucèmica.	39
Taula 5. Fitxa de l'eina Control de la variabilitat.	40
Taula 6. Fitxa de l'eina HbA1c estimada.	42
Taula 7. Fitxa de l'eina Avaluació de riscos (LBGI/HBGI/ADRR).	44
Taula 8. Fitxa de l'eina Evolució de riscos (LBGI/HBGI/ADRR).	46
Taula 9. Fitxa de l'eina Detector d'esdeveniments d'hiperglucèmia i hipoglucèmia.	48
Taula 10. Fitxa de l'eina Evolució dels esdeveniments d'hiperglucèmia i hipoglucèmia.	49
Taula 11. Fitxa de l'eina Alertes d'esdeveniments d'hiperglucèmia i hipoglucèmia.	50
Taula 12. Evolució de la GS en usuaris amb DMT1 i amb DMT2.	56
Taula 13. Evolució de l'HbA1c estimada en usuaris amb DMT1 i DMT2.	57
Taula 14. Evolució dels paràmetres de risc LBGI i HBGI pels usuaris amb DMT1 i DMT2. .	59
Taula 15. Taula comparativa entre les variables utilitzades en l'estudi de Bertachi et al [30] i les integrades en aquest estudi.	68
Taula 16. Resultats preliminars obtinguts a partir de diferents tècniques de machine learning.	71
Taula 17. Equacions de les mètriques de rendiment emprades. Abbreviations: true positive (TP), true negative (TN), false positive (FP), false negative (FN).	71
Taula 18. Medianes de la sensibilitat (SE) i l'especificitat (SP) del model utilitzant la tècnica de support vector machines (SVM), incloent les mesures d'activitat física. S'han avaluat tres mètriques de rendiment diferents: MCC, F1score i Gmean.	75
Taula 19. Medianes de la sensibilitat (SE) i l'especificitat (SP) del model utilitzant la tècnica de support vector machines (SVM), excloent les mesures d'activitat física. S'han avaluat tres mètriques de rendiment diferents: MCC, F1score i Gmean.	76
Taula 20. Percentatge de nits amb esdeveniments d'hipoglucèmia entre les 00.00 i les 06.00h. Els resultats s'expressen en percentatges. La simulació basal correspon a la simulació sense carbohidrats.	78
Taula 21. Comparativa de les diferents aplicacions m-health disponibles al mercat respecte "Hypomin".	83
Taula 22. Percentatge de nits amb hipoglucèmia nocturna entre les 00:00 i les 06:00 hores per 25 i 30 grams de CHO de rescat. Els resultats són expressats en percentatge, excepte el nombre d'hipoglucèmies i els p-values.	84
Taula 23. Resultats estadístics del percentatge de temps en diferents intervals glucèmics. Cada interval de nivell de glucosa en sang és expressat en mg/dl.	85
Taula 24. Proposta dels possibles snacks com a acció de mitigació.	86

LLISTA DE FIGURES

Figura 1. Gent areu del món vivint amb diabetis. Estimació per adults (20-79 anys) al 2019. Exportat de: International Diabetes Federation (2019).....	2
Figura 2. Visió general del mecanisme homeostàtic de la glucosa en condicions normal (a) i en condicions diabètiques (b). Exportat de: The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications (2013).....	6
Figura 3. Evolució dels diferents pens d'insulina fabricats per NovoNordisk. De les xeringues als smart pens. Extret de: Operational Activities of Supply Chain Management at Novo Nordisk Bangladesh Ltd (2017).	11
Figura 4. La primera bomba d'insulina; Kadish's device. Extret de Insulin pumps: from inception to the present and toward the future (2010).	13
Figura 5. Glucòmetre de test de glucosa en sang amb pantalla digital. Extret de: A portable and quantitative biosensor for cadmium detection using glucometer as the point-of-use device (2019).	14
Figura 6. Mostra de dades contínues proporcionades per un CGM. Extret de: Role of continous glucose monitoring in diabetes treatment (2018).	15
Figura 7. Sistema d'enllaç tancat en un pàncrees artificial.	17
Figura 8. Esquema resum de les diferents funcionalitats de les apps m-health com a sistemes de suport a la presa de decisions.	30
Figura 9. Exemple representatiu de l'eina Barra d'estat glucèmic.	36
Figura 10. Exemple representatiu de l'eina Línia de tendència glucèmica.	38
Figura 11. Exemple representatiu de l'eina Planificació de menjars.....	38
Figura 12. Exemple de l'eina Control de la Variabilitat per a un únic usuari.....	41
Figura 13. Exemple de tres opcions de visualització de l'eina HbA1c estimada.....	43
Figura 14. Exemple de l'eina Avaluació de riscos.....	45
Figura 15. Exemple de l'evolució dels paràmetres de l'eina Evolució de riscos.....	47
Figura 16. Gràfic representatiu de l'eina Evolució dels esdeveniments d'hipoglucèmies (esquerra) i d'hiperglucèmies (dreta).	50
Figura 17. Esquema general de la plataforma integrada de SocialDiabetes.	51
Figura 18. Diagrama de flux del criteri d'inclusió/exclusió del cas d'estudi de l'aplicació a la base de dades de SocialDiabetes.	53
Figura 19. Gràfic evolutiu de la GS estimada dels usuaris amb DMT1 (esquerra) i dels usuaris amb DMT2 (dreta).....	56
Figura 20. Gràfic evolutiu d l'A1c estimada dels usuaris amb DMT1 (esquerra) i amb DMT1 (dreta).....	57
Figura 21. Gràfic evolutiu dels índex de risc LBGI (esquerra) i HBGI (dreta) per als usuaris amb DMT1.	58
Figura 22. Gràfic evolutiu dels índex de risc LBGI (esquerra) i HBGI (dreta) per als usuaris amb DMT2.	58
Figura 23. Metodologia aplicada per preparar les dades no processades pel model de machine learning.	69
Figura 24. Diagrama general de la metodologia aplicada per dissenyar els models de machine learning.	73

Figura 25. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves generades a partir dels models poblacionals. A l'esquerra es mostren els resultats pels models que inclouen mesures d'activitat física i a la dreta els models que les exclouen.....	77
Figura 26. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves generades a partir dels models poblacionals per pacient. A l'esquerra es mostren els resultats pels models que inclouen mesures d'activitat física i a la dreta els models que les exclouen.	77
Figura 27. Exemple d'acció preventiva a un esdeveniment hipoglucèmic amb 30 grams de carbohidrats de rescat i diferents constants de temps.....	79
Figura 28. Esquema d'estructura de l'aplicació.....	82
Figura 29. Esquema de l'estudi clínic.....	87
Figura 30. Estudi d'intervenció creuada aleatòria.....	87

TAULA DE CONTINGUTS

INTRODUCCIÓ	1
1.1 Diabetis Mellitus: concepte, classificació i gestió	1
1.1.1 Diabetis Mellitus.....	1
1.1.2 Tipus de Diabetis Mellitus	3
1.1.3 Gestió de la diabetis	5
1.2 Estat de l'art	9
1.2.1 Evolució de dispositius mèdics per a la gestió de la diabetis.....	10
1.2.2 Aplicacions <i>m-health</i> com a sistemes de suport a la presa de decisions per a la gestió de la diabetis.....	18
1.3 Motivació de la tesi	31
1.4 Objectius de la tesi	32
1.5 Estructura.....	33
EINES D'AVALUACIÓ DEL CONTROL GLUCÈMIC I DE RISCOS D'HIPERGLUCÈMIA I HIPOGLUCÈMIA	33
2.1 Variabilitat glucèmica.....	34
2.1.1 Barra d'estat glucèmic.....	35
2.1.2 Línia de tendència glucèmica	37
2.1.3 Planificació de menjars.....	38
2.1.4 Control de la variabilitat.....	39
2.1.5 Hemoglobina glicosilada estimada.....	41
2.2 Índexs de risc.....	43
2.2.1 Avaluació dels riscos.....	44
2.2.2 Evolució de riscos	45
2.3 Esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia.....	47
2.3.1 Detector d'esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia	48
2.3.2 Evolució dels esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia.....	49
2.3.3 Alertes d'esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia	50
2.4 Cas d'estudi: aplicació a la base de dades de SocialDiabetes	51
2.4.1 Metodologia	52
2.4.2 Resultats	55
2.4.3 Discussió	59
PREDICCIÓ I PREVENCIÓ D'HIPOGLUCÈMIES MITJANÇANT TÈCNiques DE MACHINE LEARNING	63

3.1	Anàlisi de dades.....	64
3.1.1	Adquisició de dades.....	64
3.1.2	Preprocessament de dades.....	65
3.1.3	Feature engineering.....	65
3.1.4	Processament de dades.....	68
3.2	Metodologia.....	69
3.2.1	Selecció d'algoritmes.....	69
3.2.2	Mètriques de rendiment.....	71
3.2.3	Aplicació dels algoritmes.....	72
3.2.4	Mesures de mitigació.....	73
3.3	Resultats.....	74
3.3.1	Rendiment dels models de predicció.....	74
3.3.2	Desenvolupament de la validació del model.....	78
3.4	Discussió.....	80
3.5	Cas d'estudi: Hypomin.....	81
3.5.1	Implementació d'una app mòbil per a un assaig clínic.....	81
3.5.2	Simulador testejat <i>in-silico</i> per a l'assaig clínic.....	84
3.5.3	Disseny de l'assaig clínic.....	86
CONCLUSIONS.....		89
4.1	Contribucions.....	89
4.2	Treballs futurs.....	91

RESUM

La diabetis mellitus (DM) és una malaltia crònica caracteritzada per la incapacitat del cos per produir la quantitat necessària d'insulina per regular els nivells de glucosa en sang. La majoria de casos ocorren degut a una destrucció de les cèl·lules beta pancreàtiques, les quals s'encarreguen de segregar la insulina, arrel d'un procés autoimmunitari (DM tipus 1) o, degut a una ineficàcia de l'ús de la insulina (DM tipus 2). El tractament intensiu amb múltiples dosis d'insulina (MDI) és l'estàndard d'atenció sobretot pels pacients amb DM tipus 1 (DMT1) i els permet reduir els nivells de glucosa en sang per prevenir les complicacions de la diabetis a llarg termini. La hipoglucèmia és un factor limitant en l'aplicació d'aquesta teràpia i imposa un dels reptes més importants en el tractament de les persones amb diabetis, l'objectiu és mantenir la normoglucèmia. Les persones amb DMT1 s'enfronten al repte de mantenir els nivells de glucèmia dins d'un rang segur, reduint la hiperglucèmia sense provocar esdeveniments hipoglicèmics.

Existeixen moltes aplicacions (apps) mòbils de salut (m-health) per a la gestió de la diabetis i el control dels nivells de glucosa, però la majoria d'elles no tenen eines centrades en les condicions més difícils per a les persones amb DM, les hiperglucèmies i les hipoglucèmies. És per això que la principal motivació d'aquesta tesi és, no només millorar les aplicacions m-health d'ajuda a la presa de decisions d'autogestió a la diabetis, sinó també predir amb precisió les situacions d'hiperglucèmia i hipoglucèmia, la qual cosa donaria al pacient temps per intervenir i prevenir aquestes fluctuacions de glucosa i millorar la seva salut i qualitat de vida.

Així doncs, la proposta d'aquesta tesi és dissenyar i desenvolupar estratègies i algorismes de control, anàlisi i visualització de dades, per al control de la glucosa en sang i la millora de les condicions de vida d'aquelles persones que viuen amb DM sota teràpia d'MDI. L'objectiu de la primera part de l'estudi és desenvolupar noves eines i funcionalitats d'avaluació del control glicèmic i de riscos d'esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia com a suport a la presa de decisions per a la millora de prestacions de les apps m-health dedicades a la DM. La segona part de la tesi, té com a objectiu elaborar i implementar un model de predicció i prevenció d'hipoglucèmies com a sistema de suport a la presa de decisions capaç de predir hipoglucèmies nocturnes a través de la implementació d'estratègies de mitigació mitjançant tècniques de *Machine Learning*.

RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica caracterizada por la incapacidad del cuerpo para producir la cantidad necesaria de insulina para regular los niveles de glucosa en sangre. La mayoría de casos ocurren debido a una destrucción de las células beta pancreáticas, las cuales se encargan de segregar la insulina, raíz de un proceso autoinmunitario (DM tipo 1) o, debido a una ineficacia del uso de la insulina (DM tipo 2). El tratamiento intensivo con múltiples dosis de insulina (MDI) es el estándar de atención sobretodo a los pacientes con DM tipo 1 (DMT1) y les permite reducir los niveles de GS para prevenir las complicaciones de la diabetes a largo plazo. La hipoglucemia es un factor limitante en la aplicación de esta terapia e impone uno de los retos más importantes en el tratamiento de las personas con diabetes, cuyo objetivo es mantener la normoglucemia. Las personas con T1D se enfrentan al reto de mantener los niveles de glucemia dentro de un rango seguro, reduciendo la hiperglucemia sin provocar eventos hipoglucémicos.

Existen muchas aplicaciones (apps) móviles de salud (m-health) para la gestión de la diabetes y el control de los niveles de glucosa en sangre, pero la mayoría de ellas no poseen herramientas centradas en las condiciones más difíciles para las personas con DM, las hiperglucemias y las hipoglucemias. Es por esto que una de las principales motivaciones de esta tesis es, no sólo mejorar las apps m-health de ayuda a la toma de decisiones de autogestión a la diabetes, sino también predecir con precisión las situaciones de hiperglucemia e hipoglucemia, lo que daría al paciente tiempo para intervenir y prevenir estas fluctuaciones de glucosa en sangre y mejorar su salud y calidad de vida.

Así pues, la propuesta de la tesis es diseñar y desarrollar estrategias y algoritmos de control, análisis y visualización de datos, para el control de la glucosa en la sangre y la mejora de las condiciones de vida de aquellas personas que viven con DM bajo terapia de MDI. El objetivo de la primera parte del estudio es desarrollar nuevas herramientas y funcionalidades de evaluación del control glicémico y de riesgos de eventos de hiperglucemia e hipoglucemia como soporte a la toma de decisiones para la mejora de prestaciones de las apps m-health dedicadas a la DM. La segunda parte de la tesis, tiene como objetivo elaborar e implementar un modelo de predicción y prevención de hipoglucemias como sistema de soporte a la toma de decisiones capaz de predecir hipoglucemias nocturnas a través de la implementación de estrategias de mitigación mediante técnicas de *Machine Learning*.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease characterized by the body's inability to produce the necessary amount of insulin to regulate blood glucose (BG) levels. Most cases occur due to a destruction of the pancreatic beta cells, which are responsible for secreting insulin, the root of an autoimmune process (type 1 DM) or, due to ineffective use of insulin (type 2 DM). Intensive insulin therapy using multiple doses of insulin is the standard of care of T1D patients and allows them to reduce blood glucose levels to prevent long-term diabetes complications. Hypoglycemia is a limiting factor in the application of this therapy and imposes one of the most important challenges in the treatment of people with diabetes, whose aim is to maintain normoglycemia. People with T1D face a lifelong challenge of maintaining BG levels within a safe range by reducing hyperglycemia without provoking hypoglycemic events.

There are many mobile health (m-health) applications (apps) for diabetes management and control of BG levels, but most of them do not have tools focused on the most difficult conditions for people with DM, hyperglycemia and hypoglycemia. This is why one of the main motivations of this thesis is not only to improve m-health apps for diabetes self-management decision support, but also to accurately predict hyperglycemia and hypoglycemia events, which would give the patient time to intervene and prevent these BG fluctuations and improve their health and quality of life.

Thus, the proposal of the thesis is to design and develop strategies and algorithms for monitoring, analysis and visualization of data, for BG control and improvement of the living conditions of those people living with DM under MDI therapy. The objective of the first part of the study is to develop new tools and functionalities for the assessment of glycemic control and risk of hyperglycemia and hypoglycemia events as a decision support to improve the performance of m-health apps dedicated to DM. The second part of the thesis aims to develop and implement a hypoglycemia prediction and prevention model as a decision support system capable of predicting nocturnal hypoglycemia through the implementation of mitigation strategies using Machine Learning techniques.

INTRODUCCIÓ

Aquest capítol introductorï presentava una visió global de la diabetis mellitus, la motivació i els reptes relacionats amb aquesta malaltia, l'estat de l'art de les diferents tecnologies que es troben a l'abast per la seva autogestió i els objectius principals del treball.

1.1 Diabetis Mellitus: concepte, classificació i gestió

En aquesta secció es descriu la diabetis mellitus (DM) de manera general, se n'enumeren les diferents variants de la malaltia i se n'expliquen les més comunes, i es fa un enfocament de la gestió de la malaltia a dia d'avui.

1.1.1 Diabetis Mellitus

La DM és una malaltia crònica caracteritzada per la incapacitat del cos per produir la quantitat necessària d'insulina per regular els nivells de glucosa en sang (GS) [1]. Des del punt de vista mèdic, representa una sèrie de condicions metabòliques associades amb la hiperglucèmia i causades per defectes en la secreció d'insulina i/o l'acció de la insulina [2]. Per una banda, pot ser produïda degut a que el pàncrees deixa de produir insulina de manera normal. En aquest cas, s'anomena DM de tipus 1 (DMT1). Per altra banda, també pot esdevenir quan el cos no pot utilitzar eficaçment la insulina produïda pel pàncrees. Quan això ocorre, es diagnostica DM de tipus 2 (DMT2). El major problema d'aquesta malaltia és la incapacitat del cos per mantenir la concentració de GS en nivells normals (normoglucèmia) [1]. No obstant això, des de la perspectiva del pacient individual, la diabetis és una condició per a tota la vida que requereix atenció diària a la dieta, l'estil de vida i el monitoratge de la sang i/o l'orina, i està associada amb diversos graus d'ansietat i múltiples visites als professionals d'atenció sanitària [2].

En persones sanes, els nivells de GS en el torrent sanguini es mantenen en un rang molt estret a causa de l'acció de les hormones endocrines pancreàtiques. La insulina és una hormona produïda per un grup de cèl·lules del pàncrees anomenades cèl·lules dels illots, i dins de les cèl·lules dels illots estan les cèl·lules β . Aquestes cèl·lules són responsables de produir i alliberar insulina segons sigui necessari, per tal de mantenir els nivells de GS dins del rang normal [3]. En les persones amb DM, com el pàncrees ja no produeix insulina o les cèl·lules del cos no l'absorbeixen adequadament, la concentració de glucosa en el torrent sanguini tendeix a augmentar, aconseguint nivells per sobre del normal (hiperglucèmia) [4]. No obstant això, les persones amb DMT1 o DMT2, també poden experimentar nivells baixos de concentració de GS (hipoglucèmia) quan la insulina exògena o els medicaments s'utilitzen erròniament en el tractament.

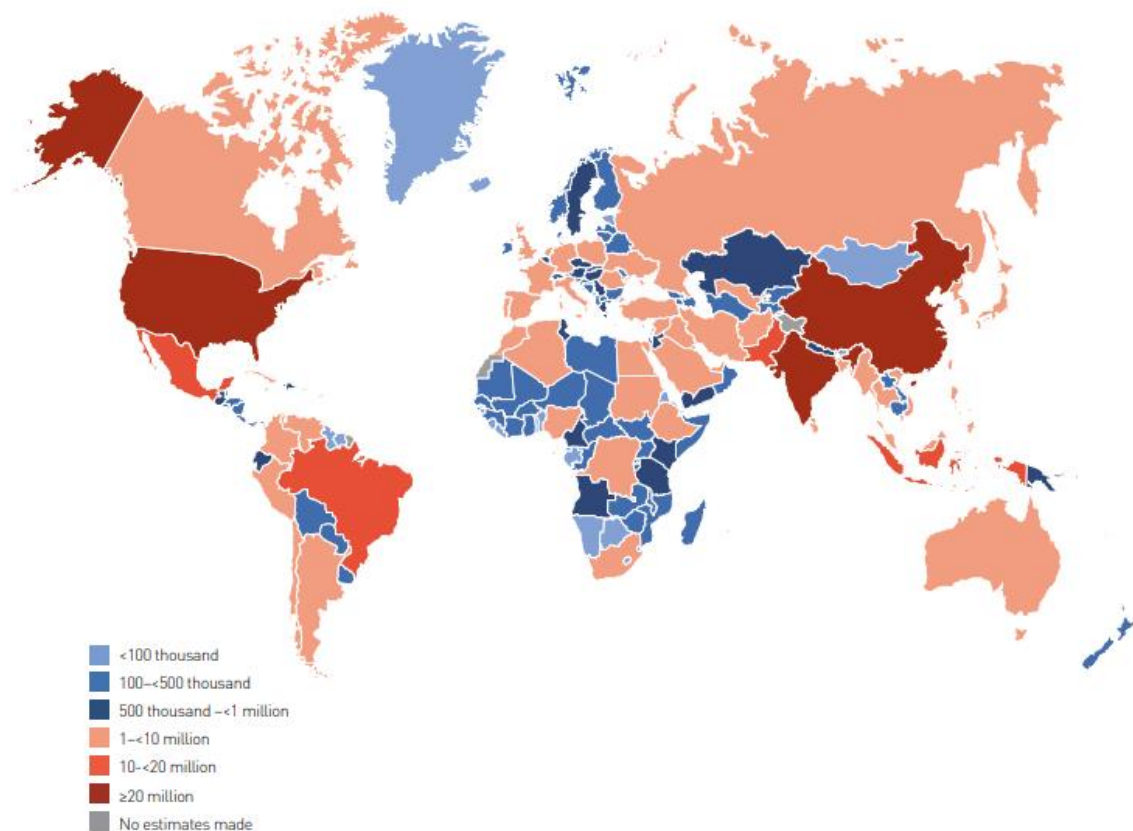


Figura 1. Gent areu del món vivint amb diabetis. Estimació per adults (20-79 anys) al 2019. Exportat de: International Diabetes Federation (2019).

Segons la Federació Internacional de Diabetis, al 2019 hi havia 463 milions de persones amb diabetis en el món (aproximadament el 9% dels adults), la qual cosa fa que la diabetis sigui una de les majors emergències sanitàries mundials del segle XXI [5]. La Figura 1 mostra que aquesta malaltia afecta a països de tots els continents. Un fet encara més agreujant és que aquestes xifres creixen constantment. Segons el mateix informe, la prevalença de diabetis tant per a homes

com per a dones augmentarà fins a gairebé el 10% cap el 2045, amb un important impacte en la morbiditat i la mortalitat, així com en l'àmbit socioeconòmic [6]. Aquest impacte es deu no només a la seva alta prevalença i incidència, sinó també a les complicacions agudes i cròniques associades, que són causades per un control deficient de la glucosa [7].

Així doncs, la diabetis és un problema d'atenció sanitària mundial que té un gran impacte econòmic a causa de les despeses d'atenció sanitària tant per als pacients/famílies com per als serveis públics de salut. Els principals costos es deuen a la pèrdua de treball per complicacions relacionades amb la diabetis i als costos mèdics directes [8]. Les polítiques públiques relacionades amb la prevenció i el control de la DM haurien de fer esment especialment a les persones de condicions socioeconòmiques més baixes [9]. Les despeses sanitàries totals de DM al llarg del 2017 van ser de 727.000 milions de dòlars estatunidencs, i s'espera un creixement del 7% de cara al 2045 [5].

Un altre fet important és que aproximadament el 50% de les persones que tenen DM no són conscients de la seva malaltia. Com més aviat sàpiguen els subjectes sobre les seves condicions, millors seran les possibilitats de reduir el risc de futures complicacions, ja que es pot proporcionar l'atenció adequada. Als països de baixos ingressos, la proporció de casos no diagnosticats aconsegueix el 76,5% per a les persones de 20 a 79 anys d'edat [5]. La DM pot ser diagnosticada sobre la base de proves que utilitzen la glucosa en plasma dels subjectes. Els símptomes de la DMT1 i els de la DMT2 són similars, però tendeixen a aparèixer més ràpidament en les persones amb DMT1. Els símptomes més comuns són els següents: set inusual, canvi de pes, micció freqüent, augment de la fatiga, cicatrització lenta dels talls i edemes, visió borrosa i fam constant. Si no es tracta, la DM condueix a complicacions cròniques amb una morbiditat i mortalitat significatives [9].

1.1.2 Tipus de Diabetis Mellitus

La DM pot classificar-se en tres categories principals: les ja mencionades anteriorment DMT1 i DMT2 i la diabetis gestacional, encara que també existeixen altres tipus no tan comuns de DM, com la diabetis monogènica i la diabetis secundària. Aquest treball se centra en la DMT1 i la DMT2, les quals es descriuen en aquesta secció.

1.1.2.1 Diabetis Mellitus Tipus 1

La DMT1 és una malaltia crònica que es caracteritza per la producció inadequada d'insulina per part del pàncrees [10]. El que ocorre és que les cèl·lules T del sistema

immune destrueixen les cèl·lules β productores d'insulina en els illots de Langerhans. Per tant, s'associa amb la circulació d'autoanticossos als antígens de les cèl·lules β que provoquen una absència extrema de producció d'insulina per part del pàncrees [8]–[12].

Els pacients amb DMT1 tenen greus deficiències en la producció d'insulina i han d'utilitzar la insulina externa exclusivament per a controlar la seva GS. La presentació clínica clàssica de la DMT1 és un inici agut amb elevacions extremes de les concentracions de glucosa acompanyades de símptomes causats per una insuficiència ràpida de les cèl·lules β [13]. La tríada típica de símptomes és la pèrdua de pes, la poliúria i la polidípsia. Aquestes són conseqüències metabòliques de la deficiència d'insulina, que també condueix al risc de cetoacidosis diabètica [10]. El tractament de la DMT1 requereix una teràpia mitjançant múltiples dosis d'insulina (MDI) o infusió contínua d'insulina subcutània (CSII) utilitzant una bomba [14]. El principal problema d'aquests tractaments és la possibilitat de desenvolupar una hipoglucèmia iatrogènica, la qual causa una morbiditat aguda i recurrent en la majoria dels casos.

Així doncs, la DMT1 és una malaltia complexa, resultat de múltiples factors genètics i etiològics ambientals. La DMT1 representa entre el 5 i el 10% del total de casos de DM a tot el món. La incidència de la DMT1 infantil està augmentant actualment a tot el món [10], [15]. El procés autoimmune generalment comença a la infància, però la taxa de destrucció cel·lular β autoimmune varia àmpliament entre els individus. Si bé la DMT1 es presenta més freqüentment en nens i adults joves, pot manifestar-se a qualsevol edat. El diagnòstic clínic en els adults sol ser menys agut. Més del 50% dels casos es presenten després dels 20 anys [10]. Més endavant s'expliquen més detalls sobre el tractament de la DMT1.

1.1.2.2 Diabetis Mellitus Tipus 2

La DMT2 és un trastorn metabòlic comú caracteritzat per una relativa deficiència d'insulina causada per la disfunció de les cèl·lules β del pàncrees i la resistència a la insulina en els òrgans afectats [16]. S'associa amb una menor esperança de vida a causa d'un major risc de malalties cardíaques, accidents cerebrovasculars, neuropatia perifèrica, malalties renals, ceguesa i amputació [17].

A diferència de la DMT1, els subjectes amb DMT2 conserven una producció parcial d'insulina i de cara al tractament, poden dur a terme una dieta/tractament saludable adequat, juntament amb la pràctica d'activitat física, que els ajuda a no anar a pitjor durant les primeres fases. Però quan no es tracta/controla bé i/o els tractaments previs no són eficaços, el sistema pot degenerar, primer a medicació externa, i després a tractaments d'insulina [18], [19]. La presentació clínica clàssica DMT2 és un inici més gradual amb nivells de glucosa que augmenten lentament amb el temps,

i el seu diagnòstic requereix valors de glucosa específics per distingir les concentracions patològiques en la població no diabètica [13]. En l'actualitat, els millors predictors de l'augment del risc de diabetis i de la progressió cap a la diabetis són una glucosa plasmàtica elevada en dejú, una prova de tolerància a la glucosa anormal, l'obesitat i l'evidència de la deterioració de l'acció de la insulina. No obstant això, no es comprenen del tot els mecanismes pels quals les persones amb una deterioració de la glucosa en dejú i/o una tolerància anormal a la glucosa progressen cap a una DMT2 manifesta [20].

La hiperglucèmia de DMT2 ocorre en absència d'evidència de destrucció autoimmunitària de les cèl·lules dels illots. Això té dues conseqüències. D'una banda, l'heterogeneïtat de la malaltia és molt complexa. D'altra banda, la malaltia s'identifica purament en termes d'hiperglucèmia, ignorant fins a un cert punt els mecanismes subjacents que condueixen a la malaltia [17]. Més endavant, s'examinen altres explicacions relatives als tractaments de la DMT2.

1.1.3 Gestió de la diabetis

La gestió de la diabetis és la part més important per dur a terme un correcte tractament de la malaltia. No obstant això, mantenir els nivells de GS dins el rang recomanat suposa un desafiament per a les persones que la pateixen ja que hi ha diversos factors que fan que aquests nivells de GS canviïn de manera sobtada. Això implica que els pacients hagin de mesurar i enregistrar els seus propis nivells de GS. Al portar un diari de les seves pròpies mesures de glucosa a la sang i anotar l'efecte del menjar i l'exercici, els pacients poden modificar el seu estil de vida per controlar millor la seva diabetis. En el cas dels pacients que reben insulina, la participació del pacient és important per aconseguir una dosificació i una sincronització eficaces. A continuació, s'explica detalladament com es porta a terme tot això.

1.1.3.1 Regulació de la glucosa en sang

La glucosa és la font d'energia més important i és essencial per al metabolisme humà [21]. Posteriorment a un menjar, una sèrie de reaccions químiques transformen els macronutrients obtinguts dels aliments en components que poden ser utilitzats per als processos bàsics del cos. Els tres macronutrients principals són: els greixos, les proteïnes i els carbohidrats (CHO). Encara que aquests són importants per a la supervivència i el desenvolupament del cos humà, són els CHO els que causen el major impacte en l'equilibri de la GS per a aquells que pateixen de DMT1 [22]. Durant el procés de digestió després d'un menjar, els CHO es trenquen en la seva forma més simple, i després es transporten a través del torrent sanguini als teixits perifèrics, augmentant la concentració de GS.

En subjectes sans, la insulina secretada per les cèl·lules pancreàtiques és necessària per treure la glucosa del torrent sanguini per tal de ser usada com a combustible en les cèl·lules del cos. Per tant, sempre és necessari tenir una certa quantitat d'insulina en la sang, per facilitar el transport de la glucosa a les cèl·lules [23]. La insulina sol ser secretada de dues maneres diferents: insulina basal i en bolus. La insulina basal (o insulina de fons) és un alliberament constant d'insulina destinada a establir els nivells de GS durant el dejuni i de la nit al matí. Pot variar entre dies i també en un mateix dia, segons les activitats o els nivells d'estrès del subjecte. La insulina en bolus se subministra quan es menja. En aquest moment, és necessari alliberar insulina per cobrir el contingut de CHO d'un menjar. En els primers 15 minuts després del menjar, la insulina emmagatzemada en les cèl·lules s'allibera ràpidament, seguida d'un augment gradual de la secreció d'insulina durant la següent hora i mitja a tres hores, en resposta als efectes ascendents causats pel menjar en la concentració de GS [24].

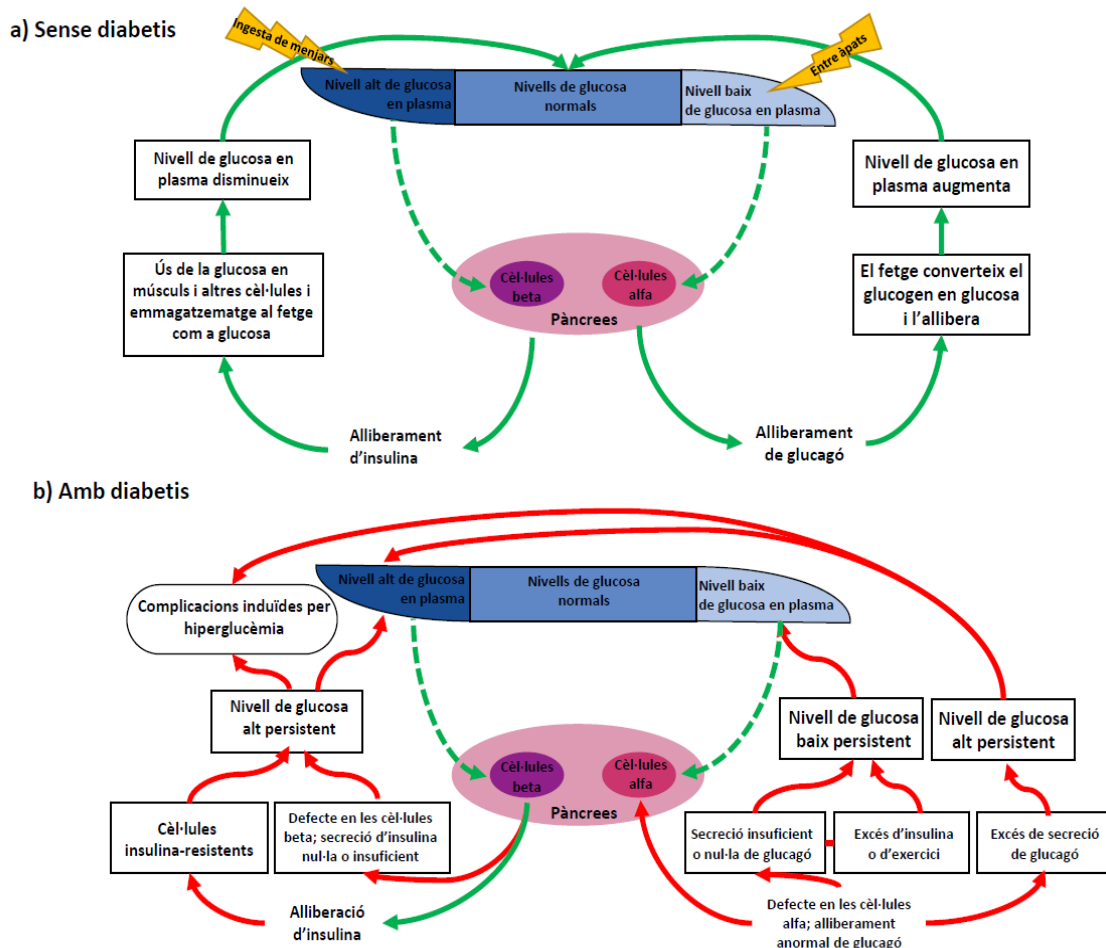


Figura 2. Visió general del mecanisme homeostàtic de la glucosa en condicions normal (a) i en condicions diabètiques (b). Exportat de: *The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications* (2013).

Malgrat això, fins i tot els subjectes sans poden experimentar hipoglucèmia, nivells baixos de GS, després de llargs períodes sense menjar o durant activitats físiques intenses. En aquestes situacions, quan el nivell de sucre en sang baixa, el pàncrees redueix la producció d'insulina i les hormones contra-reguladores treballen per evitar que els nivells de glucosa aconseguixin la hipoglucèmia. La principal hormona de contra-regulació és el glucagó, que exerceix un paper important per evitar la hipoglucèmia greu. El glucagó també es produeix en els illots de Langerhans del pàncrees, però per les cèl·lules β . Tanmateix, les funcions contra-reguladores a més han demostrat estar compromeses en persones amb DM [25]. Una vegada que el glucagó és alliberat, estimula la producció de glucosa hepàtica, per evitar la hipoglucèmia. El glucogen emmagatzemat en el fetge es converteix en glucosa, augmentant els nivells de GS [26]. Per tant, tant la insulina com el glucagó componen un complex sistema de retroalimentació que manté la GS dins d'un estret rang, entre 70 i 100 mg/dl per a persones sanes en condicions de dejuni (veure Figura 2) [27], [28].

1.1.3.2 Riscos i complicacions de la regulació de la glucosa en sang

Per tot el que s'ha esmentat anteriorment, el principal objectiu de la vida quotidiana és mantenir els nivells normals de GS, l'anomenada, normoglucèmia [29]. No obstant això, el manteniment de la normoglucèmia és un dels majors desafiaments en el tractament dels pacients amb DM. El tractament de la hiperglucèmia amb insulina pot donar lloc a una hipoglucèmia que, al seu torn, pot contribuir a complicacions clínicament rellevants. Això implica que el càlcul de les dosis precises d'insulina és fonamental, ha d'adaptar-se individualment i ha de ser reactiu a la concentració de glucosa del pacient [29]–[31].

L'absència d'insulina o de resistència a la insulina en subjectes amb DM condueix a nivells anormalment alts de GS, la qual cosa es coneix com hiperglucèmia. La hiperglucèmia pot causar dany a diversos òrgans del cos i pot conduir a malalties cardiovasculars, neuropaties, nefropaties i malalties dels ulls, la qual cosa porta a la retinopatia i la ceguesa [3]. Es produeix quan els nivells de GS són superiors a 140 mg/dl. Les persones amb DMT2 poden evitar aquest tipus d'esdeveniments fent exercici i seguint una dieta saludable. De totes maneres, les persones amb DMT1 necessiten insulina exògena per mantenir la glucosa en nivells adequats.

La insulina pot administrar-se mitjançant una teràpia d'insulina convencional o intensiva, depenent de la situació de la persona. Per una banda, la teràpia convencional d'insulina consisteix en una o dues dosis diàries d'insulina d'acció llarga, coneguda com insulina basal [32]–[34]. Per altra banda, en la teràpia intensiva, més coneguda com MDI, la quantitat d'insulina pot ajustar-se de manera flexible i espontània en funció dels nivells de GS, la quantitat de CHO ingerits i/o de l'activitat física realitzada. Per tant, pot injectar-se insulina d'acció ràpida, coneguda

com a bolus, diverses vegades al dia o utilitzar una bomba d'insulina [33]. Les persones amb DMT2 solen passar la primera etapa amb medicaments. De totes maneres, si la situació es complica, se'ls deriva a una teràpia d'insulina convencional, la qual consisteix en administrar insulina basal per compensar els nivells de GS. Si la situació no reverteix, llavors es passa a una teràpia MDI en la qual, a part de la insulina basal, s'injecta bolus per compensar els àpats. En canvi, a les persones amb DMT1, se les sol induir directament la teràpia intensiva, ja que des d'un primer moment necessiten un control més estricte dels nivells de GS [32]–[34].

Alguns estudis han demostrat que la teràpia intensiva d'insulina pot prevenir o retardar les complicacions de la diabetis esmentades anteriorment [35]–[38]. Quan es considera la teràpia intensiva es poden produir episodis crítics de baixa GS, la qual cosa es coneix com a hipoglucèmia. Aquests tipus d'esdeveniments ocorren quan els nivells de GS cauen per sota de 70 mg/dl [39]. La hipoglucèmia és també una complicació de la diabetis que pot conduir a convulsions, pèrdua de la consciència, coma i fins i tot la mort.

Per aquesta raó, les persones amb diabetis han de controlar els seus nivells de GS regularment. Fins ara, el marcador estàndard per al control glucèmic en pacients amb DMT1 o DMT2 ha estat l'hemoglobina glicada (HbA1c). Aquesta mesura és un indicador del grau de control glucèmic i reflecteix els nivells mitjans de GS en aproximadament tres mesos [40], [41]. L'HbA1c pot estar influenciada per diverses condicions que afecten la supervivència dels glòbuls vermells independentment de la glucèmia, però també per les taxes de glucagó, la urèmia, l'embaràs, el tabac i l'origen ètnic. Tots aquests factors afecten les relacions interpersonals entre l'HbA1c i la glucosa mitjana. El grau d'aquest impacte és actualment incalculable. Quan es consideren aquestes altres condicions que influeixen en els nivells d'HbA1c, queda clar que la relació entre l'HbA1c i les complicacions pot no ser la mateixa que la relació entre la glucosa mitjana en la sang i les complicacions [42], [43]. És per això, que recentment el consens ha definit el concepte de temps en rang, de l'anglès *time in range*, el qual estandarditza l'ús de la franja de glucosa primària entre 70 i 180 mg/dl. Ocasionalment, els valors de glucosa entre 70 i 140 mg/dl poden utilitzar-se com rang secundari, especialment per qüestions reglamentàries i estudis de comparabilitat [43].

Els pacients amb diabetis han de realitzar aquesta prova de manera rutinària, com una part de l'atenció contínua. L'autocontrol de la glucosa en sang (SMBG) és l'estàndard d'atenció per a les persones amb diabetis per aconseguir el control de la glucosa i prevenir la hipoglucèmia [6], [44], [45]. La prova es realitza amb un glucòmetre, un dispositiu portàtil per al control de la glucosa i una petita mostra de sang, generalment extreta de la punta d'un dit. S'anima als pacients que es facin almenys quatre proves de SMBG cada dia [46], perquè hi ha una associació amb una major freqüència de SMBG i menor HbA1c [47]. D'altra banda, el monitoratge continu de glucosa (CGM), proporciona informació en una freqüència (mostres d'1

a 5 minuts) que seria impracticable amb la GS capil·lar intermitent i pot mostrar els nivells de GS instantanis en temps real [48]. Es poden observar progressos en moltes àrees del tractament de la diabetis. Encara que s'han reportat resultats clínics satisfactoris per al control de la GS [49], [50], queden diversos desafiaments per realitzar efectivament un sistema de llaç tancat òptim de la GS. La necessitat d'alarmes d'hipoglucèmia nocturna (HN), l'anunci de menjars i exercici degut a la falta de control fisiològic de la GS en la DMT1, el recompte de CHO, les fases de menjar perduts, la naturalesa multifacètica de l'exercici, l'efecte de la composició del menjar en la glucosa postprandial, la inter- i intra-variabilitat en els pacients, els retards en la ruta subcutània de la infusió d'insulina i la detecció de la glucosa, i la falta de precisió dels CGM existents en el rang hipoglucèmic, durant les èpoques d'alta taxa de canvi i durant l'exercici aeròbic, s'han identificat com a factors limitant en el desenvolupament d'un pàncrees artificial (PA) per a ús domiciliari [51], [52].

Malgrat les estratègies de control existents per a la GS regulada, el control satisfactori de la GS continua sent un repte important per als algoritmes de llaç tancat. Per consegüent, es necessiten estratègies innovadores per a un control eficaç de la GS. Les millores en els algoritmes de detecció i les accions de mitigació associades proporcionaran el rendiment i la seguretat necessaris per al control automatitzat de la GS en els sistemes de llaç tancat destinats al tractament de la DMT1 [51], [53], [54].

En cada classe de diabetis es requereix un diagnòstic oportú, l'educació dels pacients en l'autocontrol i l'atenció mèdica contínua per prevenir complicacions agudes (p. ex., cetoacidosis diabètica) i minimitzar el risc de complicacions a llarg termini (p. ex., nefropatia, retinopatia, malaltia cardiovascular o accident cerebrovascular). A més de la medicació, el control de la diabetis requereix el compliment d'una sèrie de conductes d'autocura que sovint són molt oneroses per als pacients: programar acuradament els menjars, comptar els carbohidrats, fer exercici, controlar els nivells de GS i ajustar els esforços diàriament. Els efectes de la no adherència al tractament recomanat no són evidents immediatament i les complicacions a llarg termini poden trigar anys a desenvolupar-se. Per consegüent, la teràpia de la diabetis és complexa, i les decisions terapèutiques han de tenir en compte diversos factors mèdics i activitats relacionades amb l'estil de vida que han d'optimitzar-se per millorar la qualitat de vida dels pacients diabètics [14].

1.2 Estat de l'art

Com s'ha dit en la secció 1.1.3 sobre la gestió de la diabetis, la teràpia intensiva d'insulina és essencial per mantenir la glucosa en sang en nivells regulars en totes les persones amb DMT1 i en aquelles amb DMT2 en una etapa avançada, de totes maneres, no és suficient. En aquest apartat es presenta l'estat de l'art pel que fa als

dispositius tecnològics considerats per a la gestió de la DM, inclòs el PA, que és un sistema d'enllaç tancat destinat a regular la infusió d'insulina de manera automàtica.

1.2.1 Evolució de dispositius mèdics per a la gestió de la diabetis

Els dispositius mèdics s'han convertit en elements indispensables per a la gestió de la diabetis. A continuació, es mostra com han anat evolucionant al llarg del temps i se'n descriuen els més comuns: dispositius d'injecció d'insulina, dispositius d'infusió d'insulina, monitors de glucosa en sang i finalment, el pàncrees artificial.

1.2.1.1 Dispositius d'injecció d'insulina

Inicialment, la insulina va començar a ser produïda pel pàncrees del bestiar i els porcs. Avui dia, existeixen diverses formulacions d'insulina, que es diferencien bàsicament en tres característiques: inici de l'acció, acció màxima i durada efectiva. L'inici de l'acció indica quan es detecten els efectes de la insulina. El temps que tarda la insulina a aconseguir el seu rendiment òptim es caracteritza per ser el moment de màxima acció. El temps durant el qual es manifesten els efectes de la insulina és la durada efectiva. En general, la insulina es classifica en: ràpida, intermèdia/mixta i lenta. La invenció dels anàlegs de la insulina d'acció ràpida ha pogut millorar substancialment el control glucèmic postprandial, però els investigadors consideren que una insulina encara més ràpida podria reduir encara més les excursions glucèmiques causades pels menjars [55].

En els primers anys d'ús d'insulina, els subjectes s'injectaven insulina amb xeringues de vidre i la dosi d'insulina es basava en l'aparició de símptomes: disminuir la dosi en cas d'hipoglucèmia/convulsions o augmentar la dosi si augmentava la micció. L'estimació de la concentració de glucosa en la sang es realitzava mitjançant proves d'orina en instal·lacions clíniques [56]. En les darreres dècades, els notables avenços clínics i tecnològics han portat la gestió de la DMT1 a un nivell superior. En el passat, els pacients havien de seguir una dieta molt restringida i una dosi d'insulina fixa. Actualment, els subjectes amb DMT1 poden variar les dosis d'insulina per adaptar-se a la ingesta de CHO i a l'activitat física, i també menjar quan ho desitgin. Per tant, fer ús de les eines adequades és una de les claus per aconseguir l'èxit en la gestió de la DMT1.

La insulina es va descobrir per primera vegada a principis del 1920 [57], quan Banting et al. van informar del seu primer enfocament per utilitzar la insulina per tractar la DM a un nen de 14 anys [58], i els seus resultats van guiar el començament dels tractaments "reals", donant esperança als qui patien de DM. El mètode

d'administració utilitzava grans xeringues de vidre i agulles reutilitzables, que necessitaven ser esterilitzades per ebullició després de cada ús.

Les injeccions d'insulina mitjançant la via vial i la xeringa estan limitades per la incomoditat i imprecisió en la preparació de la dosi d'insulina [59]. Aquestes qüestions van portar al desenvolupament dels *pens* d'insulina. El primer *pen* d'insulina va ser fabricat per NovoNordisk al 1985 [60], [61] i des de llavors s'han anat actualitzant i millorant contínuament per optimitzar el seu rendiment (veure Figura 3) [61], [62]. Els *pens* d'insulina ofereixen molts avantatges respecte al mètode tradicional de xeringues. Aquests es relacionen principalment amb una major conveniència, discreció i facilitat d'ús i menys dolor associat amb l'administració, la qual cosa es tradueix en una major preferència del pacient, acceptació social i compliment del tractament [62]–[65]. A més, aquests dispositius s'associen amb una major precisió en el dosatge i característiques de seguretat, que redueixen el risc de sobredosi i sotsdosi i la consegüent hiperglucèmia [66].

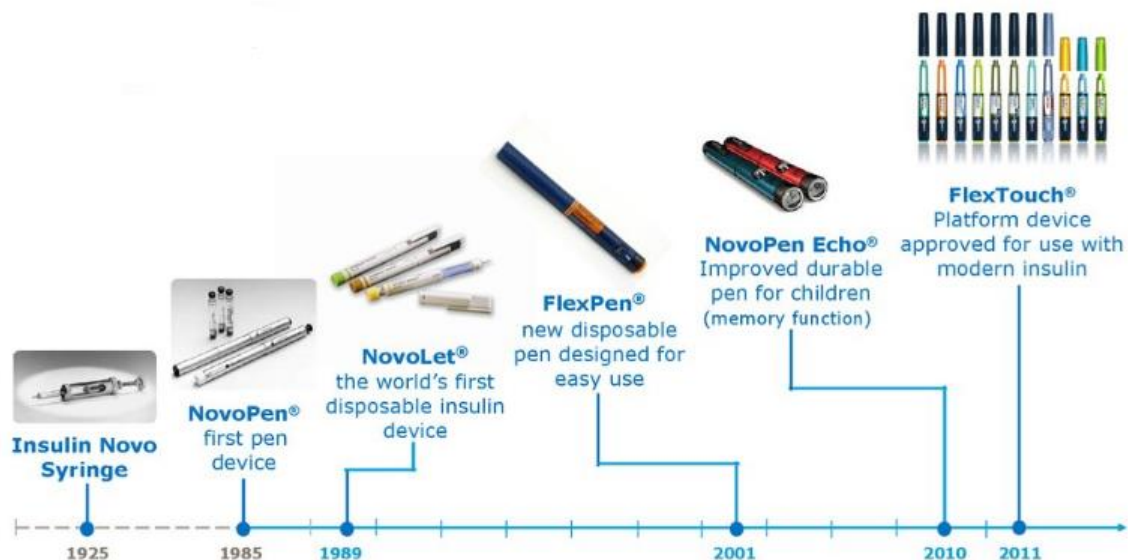


Figura 3. Evolució dels diferents pens d'insulina fabricats per NovoNordisk. De les xeringues als smart pens. Extret de: *Operational Activities of Supply Chain Management at Novo Nordisk Bangladesh Ltd (2017)*.

Llavors, el tractament amb múltiples dosis d'insulina es converteix en el més utilitzat pels pacients amb diabetis, que requereix l'administració diària d'insulina d'acció ràpida i de llarga durada. Convencionalment, el flascó d'insulina i la xeringa eren els mètodes més comuns per administrar el tractament amb MDI, però l'ús de dispositius de pens d'insulina està guanyant popularitat [62], [67]. Els pens d'insulina s'han dissenyat per proporcionar un mitjà convenient i senzill d'administració d'insulina. Aquests dispositius consisteixen en un cartutx o dipòsit d'insulina i una xeringa i estan disponibles en els tipus reutilitzable/durador o d'un sol ús. Atès que la insulina es manté en el dispositiu, el pacient només necessita enroscar una petita agulla de bolígraf abans de l'administració [62]. Malgrat els avanços en l'administració de MDI, la variabilitat en els nivells de glucosa continua

sent un problema per a alguns pacients, i això podria ser abordat parcialment per la teràpia d'infusió contínua d'insulina subcutània [68]. Aquesta tècnica és explicada i comparada amb la teràpia MDI en la secció següent. Actualment, s'està duent a terme el desenvolupament de nous *pens* d'insulina amb millors prestacions, als quals se'ls anomena *smart pens*. La principal novetat que aporten aquests nous dispositius és la capacitat d'emmagatzemar les dades de cadascun dels controls que l'usuari registra, és a dir, d'alguna manera permet generar un sistema més automatitzat i podria ser un gran avenç de cara als algorismes de control a la presa de decisions [69], [70] (veure Figura 3). Els *smart pens* estan dissenyats per orientar a la persona amb diabetis sobre la dosi d'insulina (mitjançant calculadores incorporades), funcions de memòria per recordar la quantitat i el temps de la dosi d'insulina i la transmissió automàtica de la dosi d'insulina al mòbil mitjançant tecnologies Bluetooth.

La idea és que en un futur es combinin l'internet de les coses, anomenat en anglès "Internet of Things", i els nous *smart pens*, de manera que es pugui donar suport a la teràpia d'insulina amb un accés a internet de manera continuada [71]. S'espera que el dosatge d'insulina combinat amb dades contínues d'insulina en plasma en temps real millori juntament amb l'ús de tècniques d'intel·ligència artificial (IA) i *Machine Learning* (ML) per dur a terme càlculs de dosi, i predir i prevenir esdeveniments adversos com la hipoglucèmia [69], [72].

1.2.1.2 Dispositius d'infusió d'insulina

Des del descobriment de Banting, es van dedicar molts esforços a la producció i purificació de la insulina. El primer dispositiu d'administració d'insulina apareix a la dècada del 1970 [57]. Més concretament, es va introduir la bomba d'insulina fabricada per cobrir els problemes i inconvenients causats per les xeringues, com la flexibilitat i la precisió [73]. No obstant això, en tant que era de la grandària d'un microones, es va utilitzar principalment per tractar la cetoacidosis diabètica als hospitals (veure Figura 4) [74]. Les bombes modernes són de la grandària d'un telèfon cel·lular i poden ser portades discretament. Bàsicament, una bomba d'insulina consta de quatre parts principals: un dipòsit de plàstic d'un sol ús, ple fins a 300 unitats d'insulina; un mecanisme d'accionament per cargol que mou la insulina a través del tub a velocitats variables; una petita computadora programada per dispensar la insulina; i una bateria com a font d'energia [57]. Les bombes d'insulina proporcionen una infusió subcutània constant d'insulina d'acció ràpida i imiten millor l'administració normal d'insulina en el pàncrees que les injeccions d'insulina. A més del subministrament basal, la bomba també pot administrar una gran quantitat d'insulina en un període curt de temps, és a dir, un bolus d'insulina. El principal desafiament observat és la configuració de l'equip d'infusió per transferir la insulina bombada al teixit subcutani [75].

Al 1976 es va introduir el primer tractament intensiu d'insulina basat en una bomba d'insulina, a dia d'avui conegut com CSII. Les bombes CSII imiten el patró d'alliberament d'insulina del pàncrees, proporcionant així un règim més fisiològic per al reemplaçament de la insulina [76]. A més de proporcionar un règim més fisiològic, la CSII ofereix una major flexibilitat en l'estil de vida amb la possibilitat d'un ajust més convenient de l'administració d'insulina en funció de l'activitat física o la ingesta d'aliments [68], [77].

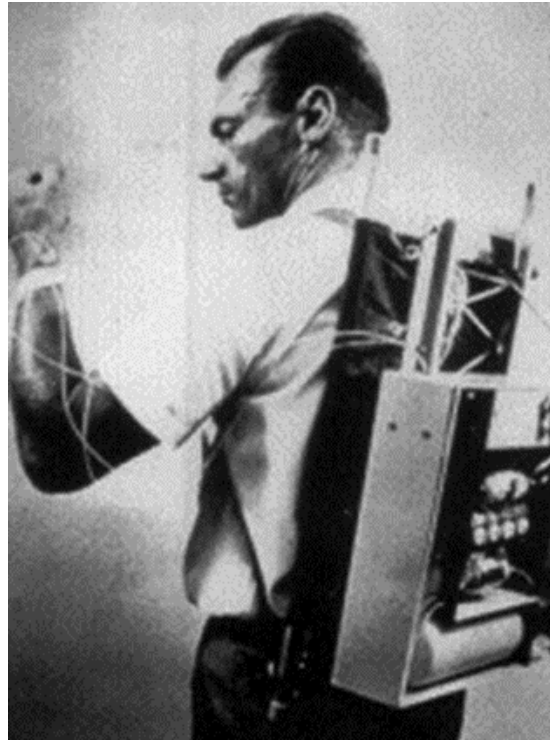


Figura 4. La primera bomba d'insulina; Kadish's device. Extret de Insulin pumps: from inception to the present and toward the future (2010).

Des d'una perspectiva funcional, el CSII implica l'administració d'insulina a través d'un sistema d'infusió que es connecta per mitjà d'un tub a una cànula que s'implanta per via subcutània, generalment a l'abdomen [78]. Amb l'aplicació del sistema de bomba d'insulina, s'utilitza una infusió contínua i lenta d'anàlegs de la insulina d'acció ràpida per reproduir la secreció basal, que pot ajustar-se per a cada pacient, mentre que les injeccions en bolus s'injecten abans dels menjars i la PA.

Si comparem les teràpies MDI i CSII, en la MDI, l'enfocament del bolus basal es considera no sols la insulina d'acció ràpida, sinó també les dosis d'insulina d'acció prolongada per mantenir la GS en el rang normal. En canvi, en el tractament del CSII, l'enfocament del bolus basal només té en compte la insulina ràpida. Així, per a l'administració del bolus, els pacients han d'informar la quantitat de CHO del menjar i inserir una lectura de GS obtinguda per una prova de SMBG.

L'ús òptim de la bomba d'insulina requereix l'adopció freqüent de decisions i, per tant, els pacients han de tenir coneixements bàsics sobre la farmacodinàmica de la insulina i el recompte de carbohidrats i ser capaços d'avaluar situacions, així com tenir tant la motivació com la capacitat de manejar una bomba computeritzada [78].

1.2.1.3 Dispositius de monitoratge de glucosa en sang

El primer dispositiu de monitoratge de la GS va aparèixer a la dècada del 1960, quan es va introduir el primer glucòmetre com a dispositiu portàtil de mesurament de la glucosa disponible per al monitoratge de la glucosa en sang tant en els llocs de prova dels centres d'atenció com en el monitoratge a la llar [79]. Per realitzar un mesurament, es col·loca una petita mostra de sang (generalment presa de la punta del dit) en la tira de prova i després s'insereix aquesta tira de prova en el dispositiu.

Passat un curt període de temps, el valor del mesurament es mostra en una pantalla (veure Figura 5). Aquest procediment es coneix com a SMBG i pot realitzar-se ràpidament en qualsevol lloc, gràcies a la seva simplicitat. El SMBG permet als pacients avaluar la seva resposta individual al tractament i valorar si s'estan aconseguint els objectius de glucèmia [66]. Els desavantatges de SMBG són la necessitat de prendre múltiples mostres de sang dels dits cada dia, les limitades dades disponibles, ja que SMBG només proporciona una única presa instantània dels nivells de glucosa, i l'impacte de l'error de l'usuari en la precisió de la prova [79].



Figura 5. Glucòmetre de test de glucosa en sang amb pantalla digital. Extret de: A portable and quantitative biosensor for cadmium detection using glucometer as the point-of-use device (2019).

Quan es va introduir inicialment el glucòmetre, els nivells de glucosa s'obtenien cada 1 s a 15 min mitjançant accés intravascular, un mètode que s'associava a un risc significatiu d'infecció i trombosi [68]. El principal inconvenient d'aquests dispositius era la durada de la portabilitat i el constant calibratge necessari.

Els monitors continus retrospectius de glucosa, introduïts al 1999, van ser els primers dispositius de monitoratge de glucosa que es van comercialitzar. Fabricats per Medtronic, els monitors continus de glucosa proporcionaven un historial de glucèmia de 3 dies en mesurar els nivells de glucosa del líquid intersticial [80]. Les millores progressives dels últims 20 anys han portat al desenvolupament de dispositius que mesuren els nivells de líquid intersticial i són, per tant, menys

invasius [68], [80], [81]. La precisió de les lectures del CGM depèn de l'equilibri dels nivells de glucosa entre el líquid intersticial i el plasma, i la sang, alhora que es té en compte un retard en la difusió de la glucosa entre el plasma i el líquid intersticial [82]. Al 2009, Dexcom va desenvolupar una nova versió de CGM, el sistema D7P, que millorava els temps de calibratge (cada 12 hores) i la durada de la portabilitat (fins a 7 dies). Però al desembre de 2016, l'administració de medicaments i aliments (FDA) va aprovar el sistema DG5 per a la recomanació de dosatge d'insulina, amb el qual els pacients podien utilitzar-lo en comptes del SMBG per a les decisions de tractament de la diabetis [83]. La versió més recent és la de DG6, que té una durada de portabilitat de fins a 10 dies. Al 2014, Abbott va llançar el sistema Freestyle Libre, conegut com isCGM. Aquest sistema és igual a un CGM però els usuaris han d'usar un lector de mà per escanejar el sensor per rebre les lectures instantànies i també els resultats històrics amb una freqüència de 15 minuts fins a 8 hores. La durada actual d'aquests dispositius és de fins a 14 dies [7].

Amb les millores en el CGM, s'ha fet factible combinar dues tecnologies (MDI i CGM) en la gestió de la diabetis. Les noves generacions de CGM són en temps real, més precises, de menor grandària i han demostrat optimitzar el control de la glucèmia en pacients amb DMT1 (veure Figura 6) [84]–[86].

Els CGM en temps real serveixen com a mitjà no sols per facilitar l'autocontrol dels nivells de glucosa, sinó també perquè els pacients compreguin millor el concepte dels ajustos de dosi i els efectes del tractament [78], podent observar les tendències de la glucosa per prendre decisions relacionades amb la insulina i també sent advertits per alarmes o alertes quan es viola un llindar de glucosa. No obstant això, hi ha diverses barreres que limiten l'adhesió a la tecnologia de la CGM, inclosos factors financers, fisiològics i tècnics [87]–[89]. Fins i tot amb aquestes barreres, els estudis han demostrat que l'addició de CGM en la teràpia de MDI millora el control glucèmic en els pacients amb DMT1.



Figura 6. Mostra de dades contínues proporcionades per un CGM. Extret de: *Role of continuous glucose monitoring in diabetes treatment (2018)*.

Al 2006, es va llançar la bomba d'insulina augmentada per sensor, en anglès coneguda com “*sensor augmented pump*” (SAP), el sistema Real-Time Paradigm de Medtronic, que va introduir el primer dispositiu que combinava la bomba d'insulina i el CGM, amb tots els components necessaris comunicant-se entre si, per a un producte de PA ambulatori de circuit tancat [90]. La SAP contínua és un altre avanç tecnològic, pel qual integra el CGM en temps real amb el CSII, una tècnica que ha demostrat millores en el control de la glucèmia en assajos clínics i en entorns del món real [91]–[93]. Aquests dos dispositius, juntament amb un algorisme, són capaços d'actuar automàticament, suspentent la infusió d'insulina per evitar la

hipoglucèmia o reduir la seva gravetat [93]. Entre els dispositius SAP, al 2015, Medtronic va llançar el MiniMed 640G introduint una característica més refinada, coneguda com a suspensió predictiva de glucosa baixa. Aquesta característica és capaç de suspendre la infusió d'insulina en cas que les prediccions de glucosa en la sang estiguin per sota d'un llindar establert, i després reprendre la insulina quan els nivells de glucosa s'elevin a nivells segurs. En diversos estudis la teràpia SAP ha aconseguit un millor control glucèmic en comparació amb la teràpia de MDI i CSII, especialment en reduir l'aparició d'esdeveniments hipoglucèmics nocturns [92], [94]–[96]. A més, la teràpia SAP amb la característica de suspensió d'insulina tendeix a ser més rendible en pacients amb un control glucèmic deficient en comparació amb el sistema CSII+SMBG [97], [98].

L'ús del SAP redueix l'A1c en un 0,7-0,8% en comparació amb el tractament base o el tractament amb MDI en els pacients amb DMT1 [91], [92]. El SAP requereix la participació del pacient per utilitzar les lectures de glucosa de CGM per tal d'ajustar l'administració de la bomba d'insulina. Això fa que el SAP sigui susceptible a errors humans. A més, la teràpia SAP requereix que els pacients es despertin per controlar la HN [60].

Encara que la majoria dels dispositius CGM proporcionen alarmes de llindar i predictives per advertir a l'usuari d'episodis imminents o en curs d'hipoglucèmia o hiperglucèmia, l'adopció generalitzada d'aquestes característiques sovint es veu obstaculitzada per la baixa precisió i les falses alertes. Per això, s'ha impulsat el desenvolupament d'un dispositiu de major precisió, especialment en els potencialment perillosos nivells baixos de glucosa en sang. Malgrat la clara utilitat del CGM, l'element d'error humà que pot introduir-se per la falta de resposta d'un pacient a la informació proporcionada pel dispositiu assenyala la necessitat d'una major automatització del monitoratge de la glucosa [66].

1.2.1.4 Pàncrees Artificial

Actualment, el gran pas endavant en el control automàtic de GS és el sistema de circuit tancat o pàncrees artificial. Aquest sistema automatitzat té com a objectiu gestionar la GS i reduir els riscos de DMT1 com la hiperglucèmia, generar alarmes i/o adaptar-se a les condicions canviants [99].

Perquè tingui èxit, el sistema de circuit tancat ha de reflectir l'estat fisiològic en el moment en què la insulina respon als canvis dels nivells de glucosa, amb la finalitat de restablir una glucèmia estable gairebé normal en els pacients diabètics amb deficiència d'insulina [100]. Per aconseguir una teràpia de reemplaçament òptima, el sistema de circuit tancat ha de contenir tres elements crucials: un braç sensor (per realitzar mesures contínues o repetides de la glucosa; monitor continu de la glucosa); un ordinador (per controlar el moment d'administració d'insulina;

algoritme de control) i un braç d'administració d'insulina (per injectar insulina a demanda; bomba d'infusió d'insulina) (veure Figura 7) [100]–[102]. El sensor de glucosa s'utilitza per generar un senyal gairebé continu corresponent al nivell de glucosa en la sang. Aquest senyal serveix d'entrada per a l'algoritme del sistema de control que calcula la quantitat d'insulina que ha d'administrar-se per mantenir els nivells de glucosa dins d'un rang estret i normoglicèmic [100].

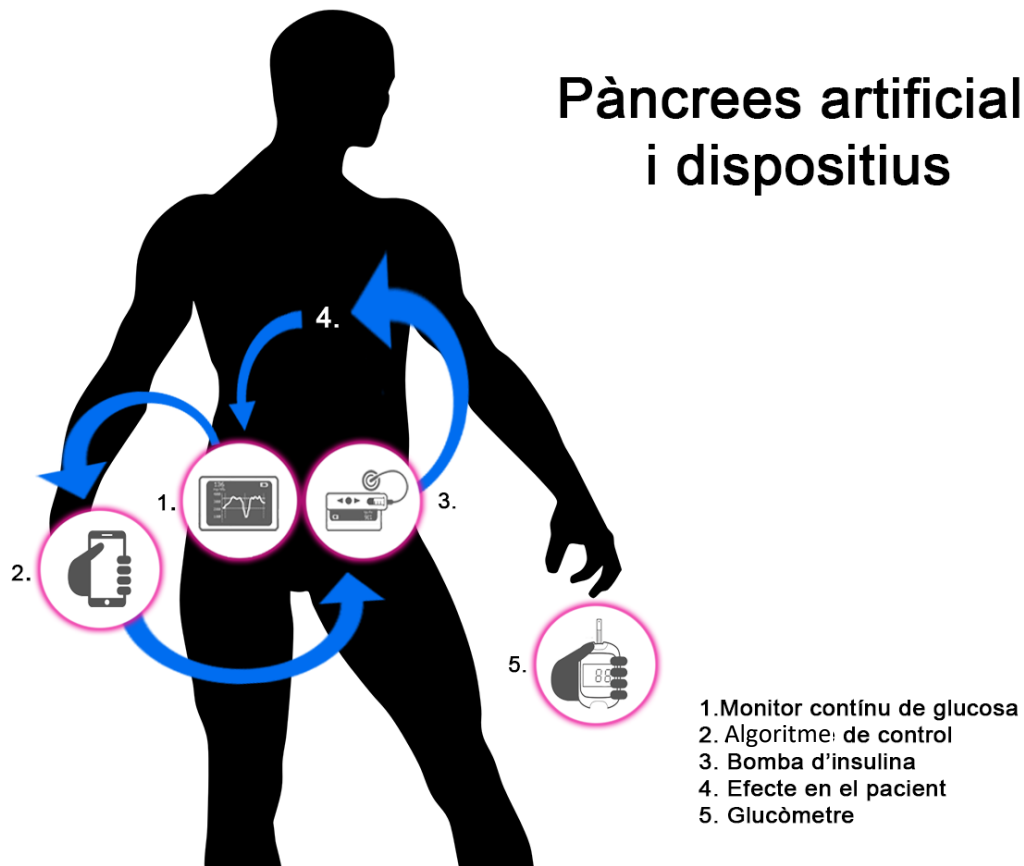


Figura 7. Sistema d'enllaç tancat en un pàncrees artificial.

El concepte de sistema artificial de circuit tancat es va iniciar a finals de la dècada dels 1950, però el seu èxit es va veure reduït per limitacions pràctiques [103]. Els esforços de recerca en aquest àmbit s'han vist recentment reforçats per la introducció de sensors continus de glucosa [101]. Històricament, el primer sistema de circuit tancat dissenyat es remunta al decenni del 1960 [104], però era molt invasiu. En els últims anys s'han desenvolupat sistemes d'administració d'insulina més avançats que imiten millor la fisiologia, amb dispositius de detecció de glucosa més precisos, que han afirmat la viabilitat de l'administració d'insulina en circuit tancat [90]. El procés òptim ha de funcionar contínuament sense errors per tal d'evitar que aquests condueixin a una hipoglucèmia o hiperglucèmia greu. Aquesta

funció autònoma s'assemblaria a la secreció d'insulina sensible a la glucosa per part del pàncrees mitjançant un enfocament de circuit tancat [105], gestionant els nivells de glucosa i subministrant la insulina [106]. Així doncs, per definició, el PA alliberarà, en teoria, als pacients amb diabetis de la responsabilitat de l'autocontrol de la seva condició.

Publicacions recents han mostrat que els PA milloren el control de la glucosa quan es comparen amb els sistemes CSII o SAP [107]. Molt recentment, la FDA va aprovar el Medtronic 670G, el primer sistema de circuit tancat del món a sortir al mercat. Malgrat que s'està expandint ràpidament [104], [108]–[110], encara té moltes limitacions, com la precisió, el retard en l'acció de la insulina, el retard pel CGM i la falta de models que incloguin PA, menjars i errors d'usuari [54]. Per totes aquestes raons, el principal obstacle per aconseguir un PA totalment automatitzat és la falta de models de predicció de la GS que siguin prou fiables com per modelar la variància de la fisiologia d'un pacient diabètic [54], [111]. Cobelli et al [112] es van centrar en els models fisiològics, analitzant els senyals de les sèries temporals de la CGM i desenvolupant un model de control predictiu com a estratègia per tancar el bucle en el control de la GS.

Recentment, la popularitat dels algorismes de ML i les tècniques d'IA estan augmentant, sobretot en estudis de la predicció de la GS i estan millorant no només la propera generació de PA [113], sinó també altres aplicacions, com les alarmes personalitzades de sistemes de suport a la presa de decisions (DSS) i d'esdeveniments de GS basades en prediccions a curt termini [54].

1.2.2 Aplicacions *m-health* com a sistemes de suport a la presa de decisions per a la gestió de la diabetis

En l'última secció, s'ha vist que les teràpies basades en dispositius CGM associats a la tecnologia de la bomba d'insulina (sistemes combinats CGM+CSII) s'estan tornant ràpidament més comuns. Una part clau perquè aquestes teràpies siguin realment efectives és un DSS o PA que sigui capaç de predir el que succeirà en un període de temps relativament llarg [114]. Per abordar aquest aspecte, la popularitat dels algorismes de ML i les tècniques d'IA estan augmentant en l'horitzó de la diabetis [54]. Això està permetent la creació de nous sistemes de suport a la presa de decisions i l'avenç dels sistemes d'alarma i DSS existents. La idea és poder integrar el major nombre possible d'eines per millorar els sistemes de teràpia actuals a través de la millora de les aplicacions de salut mòbil, és a dir, de les aplicacions utilitzades com a dispositius mèdics per a la gestió de la salut, anomenades en anglès aplicacions *mobile health* (*m-health*). Per tant, a continuació es fa una recerca exhaustiva de cadascuna de les funcionalitats més importants utilitzades com a sistemes de suport a la presa de decisions, per tal d'obtenir-ne l'objectiu de

cadascuna d'elles, el seu estat de desenvolupament actual, amb la idea de que totes elles siguin integrades en una mateixa aplicació. Així doncs, en aquesta secció es resumeixen les funcionalitats més rellevants que s'estan creant avui dia, així com la seva evolució al llarg d'aquests últims anys. Al final de la secció, a la Figura 8, es pot veure un esquema resum de les diferents aplicacions i el seu desenvolupament, el que s'ha dut a terme i el que falta per fer, per tal de deixar clar quins són els objectius de les noves recerques pel que fa a les apps m-health per a la gestió de la diabetis.

1.2.2.1 Estratègies de control de la glucosa en sang

El desenvolupament del PA ha estat intensament perseguit durant l'última dècada. Un PA consisteix en un sistema automatitzat que imita la fisiologia dels illots, incloent un sensor de glucosa, un algoritme de control de circuit tancat i un dispositiu d'infusió d'insulina. L'objectiu final d'un PA és millorar el control general de la diabetis i reduir la freqüència dels esdeveniments que amenacen la vida associats amb la DMT1. Els algoritmes utilitzats pel PA per calcular la dosi d'insulina han estat investigats intensament, ja sigui utilitzant dades de pacients diabètics o pacients simulats per computadora, comunament anomenats pacients virtuals. Els principals algoritmes candidats es deriven de la teoria tradicional de l'enginyeria de control; no obstant això, la IA s'ha establert més com a referent en els últims anys i podria, en última instància, proporcionar millors candidats per fer front als desafiaments d'un PA [29].

Existeixen molts algoritmes de control per vigilar la concentració de glucosa en la sang. El controlador proporcional-integral-derivat (PID) ha estat un dels controladors tradicionals en aquesta mena d'estratègies de control [115]. Aquest controlador s'ha utilitzat en moltes recerques, ja que s'ha demostrat que pot funcionar bé amb els paràmetres del cos humà [116]–[118]. El desavantatge d'utilitzar el controlador PID és que no considera els canvis o desviacions que puguin haver-hi en aquests paràmetres, la principal característica del sistema biològic, les possibles variacions de pacient a pacient o fins i tot en un propi pacient [118].

En els últims anys s'han establert tres metodologies principals d'IA com a tècniques de control per afegir-les a les estratègies dels controladors i evitar els problemes esmentats: *fuzzy logic* (FL), *artificial neural networks* (ANN) i *reinforcement learning*. La majoria de les alternatives d'algoritmes d'enginyeria de control es basen en el FL. Els controladors apliquen la teoria del FL per imitar les línies de raonament dels cuidadors de la diabetis. Per tant, el principal benefici de la FL sobre l'enginyeria de control clàssica és la capacitat de bregar amb les no-linealitats i incerteses. No obstant això, encara no s'ha demostrat que els sistemes de lògica difusa superin clarament els enfocaments clàssics ben afinats.

Al 2010, va desenvolupar-se el controlador “MD-Logic” per autors que buscaven individualitzar el control glucèmic utilitzant un controlador difús [119], [120]. Diferents resultats van confirmar una taxa reduïda d'hipoglucèmies nocturnes i un control glucèmic superior en comparació amb el tractament amb bomba d'insulina [121]-[123]. Altres grups de recerca també van investigar l'aplicació del FL al control de la GS. Per exemple, Mauseth et al [124] van informar d'un controlador del FL dissenyat per personalitzar el control glucèmic. En un estudi posterior, van proposar posar l'accent en un controlador difús amb menjars alts en greixos i exercici [125]. Els resultats van revelar dèficits en el seu enfocament anterior i finalment van conduir a millores en el controlador del FL.

Un altre mètode d'IA que s'ha adoptat cada vegada més en l'àrea dels algorismes de control és l'anomenat algorisme de reforç [29]. Al 2013 Daskalaki et al van presentar una estratègia de control de la GS adaptable i específica per a cada pacient basada en l'enfocament d'aprenentatge *Actor-Critic* i van provar el seu enfocament en pacients virtuals amb DMT1 [126]. Més tard, van plantejar un altre algorisme *Actor-Critic* per optimitzar la infusió d'insulina per a la regulació personalitzada de la glucosa, i van avaluar el sistema utilitzant pacients virtuals [127]. Els resultats van revelar que el seu nou mètode d'ajust disminuïa el risc d'hipoglucèmia greu, especialment en pacients amb baixa sensibilitat a la insulina.

Durant aquest període, diversos grups van proposar algorismes complementaris d'IA per fer costat als controladors d'IA. Diversos estudis van proposar ajudar al controlador amb un algorisme genètic, amb l'objectiu de prevenir les fluctuacions causades pels derivats en el disseny difús [128], [129]. Catalogna et al, donaren suport a un controlador d'ANN, que optimitzava la topologia de la xarxa i les característiques d'aprenentatge, en lloc d'utilitzar l'enfocament d'assaig i error comunament adoptat en la determinació de la topologia de l'ANN [129].

L'optimització de les tècniques d'IA, a més del seu ús en conjunció amb els controladors d'IA, s'ha utilitzat en altres estudis per determinar els paràmetres dels controladors. Per exemple, al 2017 Tang et al van utilitzar l'algorisme genètic per extreure informació dels historials mèdics dels pacients per tal de generar múltiples models personalitzats [130]. Com a complement dels avenços en els algorismes de control, s'han realitzat esforços per millorar els models que intenten captar la dinàmica de la glucosa i de la insulina. Zarkogianni et al [131] van desenvolupar una xarxa neuronal recurrent entrenada amb un algorisme d'aprenentatge recurrent en temps real que modelava la cinètica de la GS dels pacients amb DMT1 i predeïa els nivells de GS utilitzant informació sobre la ingesta d'aliments, les mesures de GS i la insulina injectada. González-Olvera et al van investigar l'ús d'una xarxa neuronal difusa en un intent de combinar les millors propietats de les ANN i dels sistemes difusos [132]. A l'any següent, Alanis et al van realitzar un estudi més rigorós utilitzant una xarxa neuronal recurrent entrenada per modelar la GS en pacients amb DMT1 [133]. L'enfocament que van aplicar va considerar l'absorció de glucosa

mitjançant el consum de carbohidrats i la infusió d'insulina com a inputs. Aquests tres estudis de xarxes neuronals van proposar un model de dinàmica de la insulina com a primer pas en el disseny d'un esquema de control, i després van validar el model utilitzant dades de pacients amb DMT1. Els seus resultats van demostrar que eren capaços de captar la dinàmica de la GS. Més recentment, dos estudis han presentat un esquema de control complet utilitzant xarxes neuronals [129], [134]. Tots dos estudis han tractat de determinar si aquesta tècnica pot predir i controlar les excursions de la GS en la DMT1 utilitzant models específics per a cada pacient. Els resultats de tots dos enfocaments han demostrat que les ANN són mètodes precisos per a la regulació dels nivells de glucosa.

S'estan estudiant altres controladors per supplantar l'estratègia del PID. Per exemple, al 2018 Patra et al van dissenyar una tècnica de control de *backstepping* per estimar amb precisió els estats del sistema per al control predictiu del model per tal de millorar el rendiment general [135]. En l'estudi es van centrar en la regulació de la GS per als pacients amb DMT1 amb l'objectiu de formular un controlador robust com a solució per decidir la dosi exacta d'insulina en un dispositiu de PA. El resultat de l'estudi dona lloc a l'enfocament proposat com un controlador precís de les injeccions d'insulina per regular els nivells de GS. Això justifica l'aplicació en temps real de l'enfocament proposat en el futur.

Respecte a les aplicacions mòbils, Cafazzo et al [136] van estudiar el disseny i l'avaluació centrats en l'usuari en 12 subjectes de la "Bant app"; una aplicació (app) mòbil que se centra en la transferència simple i automatitzada de les lectures del glucòmetre, una comunitat social i recompenses per l'adherència a un comportament saludable. Una versió actualitzada va ser provada per Goyal et al [137] en un assaig de 12 mesos en què van participar 46 subjectes, assenyalant les tendències, el llibre de registre, així com les característiques preferides de l'app. Kirwan et al [138], van realitzar un assaig aleatori de l'app "Glucose Buddy", resultant en una millora del control glucèmic dels pacients a través del *tracking* de la GS i la retroalimentació personalitzada de les dades de cada pacient via text, almenys setmanalment. Estudis recents continuen demostrant l'eficàcia de diferents aplicacions amb enfocaments similars [139]–[141]. De totes maneres, tot i demostrar grans avenços pel que fa el control glucèmic, cap d'aquestes aplicacions introdueix noves funcionalitats personalitzades com serien estudis de l'activitat física, de menjars, etc.

1.2.2.2 Predicció de la glucosa en la sang

La capacitat d'anticipar les excursions de GS podria proporcionar advertiments primerencs sobre tractaments ineficaços o deficients. Així, la informació recollida de les noves tecnologies per al control de la diabetis, com els dispositius CGM, podria conduir a prediccions en temps real dels nivells de glucosa futurs. La predicció dels

nivells de GS és difícil a causa del nombre de factors fisiològics que intervenen, com els retards associats a l'absorció d'aliments i d'insulina, i el desfasament associat a les mesures en el teixit intersticial. Els errors de la CGM també augmenten la dificultat de predir els valors de GS [142].

Els enfocaments a partir d'ANN han estat els més emprats en els últims anys [143]–[146], però altres metodologies d'aprenentatge automàtic com la *random forest* (RF) o les *support vector machines* (SVM) s'estan adoptant amb una freqüència cada vegada major [147]–[150]. Al 2016, Mhaskar i Poggio [151], [152] van demostrar que les *deep networks* funcionaven substancialment millor que les xarxes superficials en termes d'expressivitat per a l'aproximació de funcions quan la funció objectiu tenia una estructura compositiva. Per aquesta raó, els estudis actuals se centren en les tècniques de *deep learning* [152], [153].

Recentment, Pustozarov et al [154] han dissenyat una app basada en un sistema de recomanació per a models de predicció de GS utilitzant dades de CGM i implementant tècniques de regressió lineal. De totes maneres, el sistema desenvolupat ha estat creat per al control de la GS en pacients amb diabetis mellitus gestacional. La idea futura és poder redissenyar-la per a ser apte per a tots els tipus de diabetis. Un altre projecte rellevant és l'app “DIAdvisor”, presentada per Naumova et al [155] com una aplicació tècnica i algorítmica de diabetis per a les prediccions a curt termini de l'evolució de la GS d'un pacient amb diabetis. El desafiament actual consisteix en desenvolupar altres models per a DMT1 i DMT2 i augmentar el temps de l'horitzó de predicció.

1.2.2.3 Detecció d'esdeveniments glucèmics adversos

Igual que amb la predicció de la glucèmia, la detecció d'episodis glucèmics abasta un conjunt d'eines que s'ocupen de la complexitat d'un control eficaç de la glucèmia. No obstant això, en aquesta secció no s'aborden els valors de glucosa, sinó l'aparició d'episodis hiperglucèmics o hipoglucèmics. Aquestes eines ens permeten detectar l'aparició d'episodis glucèmics i ens donen l'oportunitat de respondre ràpidament als seus efectes. A diferència de la secció anterior, la majoria dels estudis sobre aquest tema se centren en la detecció de la hiperglucèmia o la hipoglucèmia en situacions en les quals no és possible vigilar eficaçment la GS.

El problema més difícil es presenta quan les persones amb diabetis tracten d'ajustar el seu rang glucèmic, ja que pot donar lloc a un major risc d'hipoglucèmia [156], [157]. La predicció de la CGM és un enfocament important per resoldre. Existeixen dues aplicacions principals per abordar-ho. D'una banda, els sistemes de control *closed-loop*, on un model prediu els valors de CGM i un controlador genera una acció de control basada en les prediccions. I d'altra banda, els sistemes *open-loop* del DSS, on un model determinat s'estableix per predir els futurs nivells de CGM, o els

esdeveniments associats, i el resultat predit es transforma llavors en una alarma, una correcció de la dosi, etc. [156].

Els models que se centren en la predicció de resultats particulars, com els esdeveniments hipoglucèmics, són significatius perquè poden ser emprats en aplicacions de DSS [156]. Estudis anteriors en els quals es van emprar diverses tècniques de ML van demostrar que el camp de la predicció de la glucosa està creixent activament [114], [158]. No obstant això, la majoria dels treballs realitzats fins avui s'han limitat principalment a una finestra de predicció més curta [14], [147], [159], [160]. En termes generals, un augment de l'horitzó de predicció condueix a una deterioració de la precisió de la predicció per a un model donat. Tanmateix, la inclusió d'informació sobre els menjars, l'exercici, altres senyals d'entrada i el canvi de l'estructura del model també afecten la precisió d'un horitzó de predicció concret. Per tant, les mètriques de rendiment han d'entendre's com una funció de l'horitzó de predicció, i l'individu, el clínic o el sistema de decisió ha de seleccionar la relació horitzó de predicció/exactitud que millor satisfaci les necessitats del pacient.

Pel que fa a les aplicacions mòbils, Feuerstein-Simon et al [161] van dur a terme un estudi pilot de l'app "HypoMap", 9 i 6 participants (41% i 27% del total de participants) van informar que l'app era útil per a reconèixer i reduir la hipoglucèmia després de 6 i 12 setmanes respectivament. Les dades de CGM van confirmar la millora en 6 setmanes després de l'entrenament amb l'ús de l'app (reducció en minuts i episodis de glucosa ≤ 70 mg/dl i < 54 mg/dl) en 10 individus (45% del total de participants) i 8 (36% del total de participants) respectivament. El fet que aquestes reduccions s'observessin principalment durant el dia, dona suport a la premissa que les aplicacions m-health tenen un paper important en aquesta millora. Més recentment, Faiola et al [162] han dissenyat el seu primer prototip d'app de "HYPOalert" per donar suport a la DMT1 i la DMT2 amb l'autocontrol de la seva hipoglucèmia. L'estudi ha demostrat que els usuaris estan molt interessats en l'ús de "HYPOalert", així com en el seu sistema de vigilància i alerta de la hipoglucèmia que dona suport al control dels estils de vida saludables dels pacients de diabetis. En definitiva, ens trobem davant d'estudis preliminars i enfocats a la detecció d'excursions glucèmiques de manera generalitzada. Caldria posar-los a la pràctica i fer-ne un enfocament més concret, tenint en compte aspectes rellevants com els àpats, l'activitat física i el comportament de la glucèmia durant la nit.

1.2.2.4 Calculadores de bolus d'insulina i advisory systems

Les teràpies d'insulina més comunes per als diabètics, la CSII i les MDI, funcionen tenint en compte uns principis bastant similars [14]. Ambdues utilitzen la insulina basal (injecció d'insulina basal d'acció prolongada i infusió a una taxa basal constant,

respectivament) i la insulina en bolus (injecció d'insulina en bolus d'acció ràpida i bolus de menjar, respectivament) per cobrir menjars o refrigeris. El càlcul de les dosis correctes d'insulina i l'estimació de la quantitat de carbohidrats és una tasca habitual en la vida quotidiana de molts pacients insulíndependents. Els assessors de bolus es basen en dosis d'insulina anteriors, mesures de GS, estimacions de carbohidrats planificades i altres paràmetres específics del pacient, com la relació insulina/carbohidrats i la sensibilitat a la insulina. El càlcul manual de les dosis de bolus i el recompte dels carbohidrats pot ser complex i difícil perquè els individus han de considerar múltiples paràmetres per aconseguir un control satisfactori de la glucosa, i un error de càlcul d'aquests valors pot donar lloc a episodis glucèmics persistents [163].

Per donar suport a l'estimació dels carbohidrats i la determinació de les dosis d'insulina per part dels pacients, s'estan adoptant cada vegada més eines per tal de proporcionar assessorament en bolus i estimacions de carbohidrats. Aquestes eines tracten d'augmentar la precisió de la correcció de bolus i de l'hora de menjar. La IA s'ha utilitzat per proporcionar conjunts d'eines per millorar la precisió de les estimacions de carbohidrats i calcular el bolus d'insulina òptim per al menjar ingerit.

Des del 2015, els grups de recerca de l'*Imperial College* de Londres han realitzat un ampli estudi d'una calculadora de bolus d'insulina basada en la metodologia de raonament per casos [164]–[168]. El seu enfocament, que maneja diversos escenaris de diabetis optimitzats dinàmicament, va demostrar en un assaig clínic que és una eina segura de suport a la presa de decisions. A més, es va demostrar que aquest enfocament millorava el control glucèmic en el maneig de la diabetis quan es combinava amb un PA [168]. Al 2018, un altre estudi va presentar un enfocament basat en l'ANN per optimitzar el càlcul del bolus per part dels pacients que utilitzen el CGM [169]. Els resultats van revelar que era millor per reduir el valor de l'índex de risc de la glucosa en sang que altres enfocaments. Finalment, Lee et al van proposar un sistema de tractament d'assessorament que proporcionava recomanacions sobre la insulina, els menjars i l'exercici [170]. El seu estudi, que va comparar el raonament basat en regles i els algorismes *k-nearest neighbor*, va concloure que el segon era el més adequat per a aquest enfocament.

Estudis recents sobre tècniques de ML i IA per al control de la diabetis indiquen tres aplicacions que són adequades per al pacient sota teràpia de MDI: sistema d'activitat en bolus, eines de recomanacions de menjar i exercici, i assistents d'estimació de menjar [14], [163]. Aquests sistemes es denominen *bolus advisors* i no han de calcular manualment les dosis de bolus d'insulina, ja que estan directament vinculats al perfil glucèmic del pacient. Un exemple clar és el sistema d'Oviedo et al [163], que es basa en les prediccions de la ML que redueixen la incidència dels episodis hipoglucèmics en proposar un *bolus advisor system* per als pacients sotmesos a tractament amb MDI. Els reptes actuals se centren en la personalització

dels sistemes i en augmentar el rendiment de la predicció de la hipoglucèmia postprandial.

Les primeres aplicacions de calculadora de bolus apareixen a principis de segle. Al 2002, Fischer et al [171] van realitzar un assaig clínic amb l'app "DAFNE". Els resultats van ser rellevants, millorant la qualitat de vida i el control glucèmic a curt termini dels pacients avaluats. Més endavant, al 2008, Shashaj et al [172] van examinar l'app "Bolus Wizard" per a pacients pediàtrics utilitzant CSII, una calculadora de bolus incorporada a la bomba d'insulina que calculava la dosi d'insulina que s'administra en el menjar en funció dels següents paràmetres: glucosa sanguínia actual, grams de carbohidrats en el menjar, relació carbohidrat-insulina, líquid intersticial, glucosa sanguínia objectiu i quantitat d'insulina administrada prèviament, la qual cosa facilita el càlcul i el fa més precís. Els resultats van demostrar que la dosi d'insulina en bolus calculada amb el Bolus Wizard va ser més eficaç per millorar el control glucèmic pre- i postprandial amb menys bolus de correcció, sense diferències en les necessitats d'insulina prandial i sense restricció en el contingut de carbohidrats dels menjars. Al 2011, Charpentier et al [173] van analitzar la calculadora de bolus "Diabeo app", conclouent un augment del control glucèmic i una reducció del temps mèdic. Posteriorment, Knight et al [174] van dissenyar també l'app "RapidCalc" amb ajustos més personalitzats.

Recentment, les calculadores de bolus d'insulina, que poden integrar-se en les rutines diàries, s'han convertit en una característica comuna de les aplicacions mèdiques [175], [176]. Al 2015, Huckvale et al [175] van realitzar un examen sistemàtic en el qual van arribar a la conclusió que les calculadores de bolus integrades en aplicacions ofereixen una possible alternativa per als pacients que utilitzen el tractament amb insulina. Poden millorar la precisió del dosatge de la insulina, per exemple, ajudant a quantificar amb precisió la ingesta de carbohidrats. Al 2017, Ryan et al [177] van desenvolupar una app per a telèfon intel·ligent i un repositori web per abordar aquests temes en la cura de la diabetis. L'app va permetre als participants registrar els seus nivells individuals de glucosa, les ingestes de carbohidrats proposades i les activitats planificades. Després, l'app va usar els paràmetres dels individus per suggerir les dosis d'insulina apropiades. Aquesta calculadora de dosi d'insulina podia ser utilitzada pels qui utilitzen sistemes de recompte de carbohidrats o de correcció de la sensibilitat a la insulina i pels qui utilitzen dosis fixes d'insulina per als menjars. Els resultats van mostrar una millora dels nivells d'A1C, la qual cosa va ser particularment evident en els usuaris de MDI.

Els estudis més recents demostren que les aplicacions mòbils com "SocialDiabetes" [141], "Hygieia" [178] i "Accu-Chek Connect" [179] poden tenir un impacte favorable en el control glucèmic i facilitar el control de la glucosa. Finalment, Bailey et al [180] van presentar el sistema "InPen", utilitzant un *pen* vinculat a una app d'*iPhone*. El sistema funciona com una calculadora de bolus i d'alarmes de dosis per prendre

insulina per a aquells que no utilitzen bomba d'insulina. Com es pot veure, el tema de les calculadores de bolus està molt avançat i la majoria d'aplicacions m-health ja duen aquesta funcionalitat incorporada.

1.2.2.5 Avaluació de riscos i personalització

La majoria dels instruments i protocols disponibles en el mercat per al control de la diabetis es basen en models generals de la població diabètica o abasten subconjunts de pacients definits per característiques d'agrupació senzilles i característiques fàcilment identificables. Tanmateix, la vida quotidiana dels pacients diabètics està determinada per una àmplia gamma d'escenaris de tractament que no estan representats en aquests models generals. Els pacients insulinodependents han de manejar un procés altament complex per mantenir nivells adequats de GS.

El tractament de la diabetis es regeix per diversos factors, la qual cosa implica una alta variabilitat intra i interpacient [181]. L'exercici, els trastorns de la nutrició, l'edat i les complicacions cardiovasculars són només alguns de la llarga llista de factors que poden afectar dràsticament la qualitat de vida i soscavar el compliment de la medicació fins i tot quan els pacients segueixen estrictament el seu règim de tractament. Aquesta variabilitat dels pacients limita greument l'ús de models generals, que no poden captar els comportaments fisiològics específics dels individus. Per tant, un pas important cap a una millor detecció i intervenció dels riscos és la personalització del sistema. En l'última dècada, s'han dedicat importants esforços de recerca al desenvolupament d'eines de gestió capaces d'estratificar els pacients en diferents segments de la població [14]. Els mètodes d'avaluació de riscos i d'estratificació de pacients són importants per millorar la gestió de la diabetis i, per consegüent, els resultats generals de la salut dels pacients diabètics.

Alguns dels estudis més destacats en aquest àmbit són el de Skevofilakas et al [182], que al 2010 van crear un DSS híbrid com una eina valuosa de m-health per als metges amb la finalitat de classificar a un pacient DMT1 com un cas d'alt risc per desenvolupar retinopatia diabètica. Més recentment, Sangi et al [183] van desenvolupar un model d'assessorament de riscos per predir els canvis de les complicacions de la diabetis segons la variabilitat de 37 factors de risc diferents. Paral·lelament, Dubrava et al [184] van mostrar que el model RF podria aplicar-se a les dades dels registres electrònics de salut per tal de determinar la probabilitat d'un diagnòstic de neuropatia diabètica perifèrica, la qual cosa podria ajudar a facilitar la identificació dels pacients que podrien beneficiar-se d'un examen més exhaustiu i/o una intervenció terapèutica més primerenca. Finalment, Dagliati et al [185] van descriure una app d'un conducte d'extracció de dades, que combinava estratègies basades en la IA per extreure una calculadora de riscos de complicacions microvasculars. En aquest cas, per als pacients amb DMT2.

L'avaluació de riscos i personalització del pacient és una de les funcionalitats més novedoses però també és una de les que encara requereix molta recerca. Com s'ha mencionat anteriorment, fins a dia d'avui, els estudis s'han centrat en un tipus de pacients específics i/o en un tipus de complicacions específiques.

1.2.2.6 Detecció d'exercici, menjars i fallades

Atès que les persones que pateixen tots dos tipus de diabetis necessiten suport per controlar amb èxit la seva malaltia, les solucions de major precisió que requereixen una menor interacció de l'usuari s'associen amb tractaments per a la diabetis de major qualitat [14]. Les eines o algorismes capaços de detectar a temps els esdeveniments crítics que afecten el control de la glucèmia, com l'exercici, un menjar o la fallada de l'equip d'infusió, són fonamentals per a l'automatització sistemàtica dels sistemes tant de circuit tancat com de circuit obert.

L'activitat física ofereix múltiples beneficis per als pacients diabètics, però també complica el control de la diabetis, especialment en els pacients amb DMT1. Alguns dels factors que afecten la dinàmica de la GS durant l'exercici són la intensitat, la durada i el tipus d'exercici, la insulina a bord i la taxa d'absorció de carbohidrats. Les eines i els sistemes centrats en la detecció automatitzada de l'exercici podrien millorar la precisió dels tractaments. Turksoy et al [186] van proposar també l'ús d'un algoritme de classificació de *k-nearest neighbor* (KNN) per detectar automàticament el tipus i la intensitat de l'exercici en un sistema d'AP. De manera similar, Jacobs et al [187] van proposar un model de regressió per localitzar automàticament l'exercici físic en pacients que portaven un acceleròmetre i un sensor de freqüència cardíaca.

La detecció de menjars és important en els sistemes de PA que no permeten alertes manuals de menjars i com a sistema de seguretat per als pacients que poden oblidar introduir manualment la informació sobre els menjars. Turksoy et al han investigat també el desenvolupament d'un sistema de detecció de menjars basat en l'anàlisi dels senyals de CGM utilitzant un filtre Kalman i un sistema difús per estimar el contingut de carbohidrats [188], [189].

Els pacients insulíndependents que controlen la seva glucosa amb dispositius CGM utilitzen les mesures de la glucosa per calcular les taxes d'infusió d'insulina. Per consegüent, la fallada d'aquests dispositius pot provocar episodis de hiperglucèmia o hipoglucèmia. Leal et al [190] van proposar un enfocament que utilitzava SVM per detectar mesures correctes i incorrectes en temps real de CGM. Van provar el seu sistema en 23 pacients en estat crític i van obtenir resultats prometedors en pacients amb sèpsies o xoc sèptic. El mateix objectiu es va perseguir en la tasca realitzada per Turksoy et al [191], que van utilitzar un algoritme de KNN per al diagnòstic de les possibles fallades. A més, la fallada de la bomba d'insulina pot provocar

hiperglucèmia prolongada o cetoacidosis diabètica. La detecció precoç de les falles podria minimitzar el risc associat. Cescon et al [192] van proposar l'ús d'un model d'autoregressió variable en el temps per desenvolupar un sistema d'alerta per al pacient.

Aquesta funcionalitat és semblant a la de la secció 1.2.2.3, però s'ha volgut fer un apartat apart ja que els estudis que tracten sobre això separen la funció de detecció d'excursions amb l'estudi del control glucèmic postpandrial, o post-exercici. Tanmateix, tal i com s'ha conclòs en l'apartat anterior, encara s'han de dur a terme més estudis de cadascun dels aspectes mencionats, començant per l'avaluació per separat de cadascun d'ells o si més no, dur a la pràctica estudis recents com els de Turksoy et al.

1.2.2.7 Suport a l'estil de vida i a la vida diària en el control de la diabetis

El control de l'estil de vida és un aspecte fonamental en cura de la diabetis. El sedentarisme, l'estrès, l'incompliment de la medicació, la falta d'exàmens mèdics regulars i els mals hàbits poden portar a la interrupció del tractament dels pacients amb diabetis. Des del moment del diagnòstic, els pacients han d'optimitzar els seus estils de vida per controlar les complicacions i altres condicions comòrbides, amb l'objectiu general de millorar la seva pròpia cura. Les tecnologies i els magatzems de dades actuals permeten solucions que modelen les dades i prenen decisions de qualitat basades en ells. Els DSS consisteixen en eines centrades en ajudar els pacients o els metges a manejar les teràpies de la diabetis. Aquests sistemes solen tenir característiques de supervisió que faciliten el registre sistemàtic d'informació sobre la dieta, l'activitat física, la medicació, les mesures de la glucosa, etc., i el combinen amb eines per fer costat tant als pacients com als metges, amb l'objectiu general de millorar els resultats terapèutics.

Des del 2010 s'han proposat múltiples estudis encaminats a desenvolupar els sistemes de gestió de la diabetis per controlar la diabetis. Un dels enfocaments més productius és el projecte "METABO" [193]–[197]. Aquest projecte implica el monitoratge i característiques avançades, incloent eines per prevenir futures excursions, optimitzar dinàmicament les vies d'atenció, extreure patrons a través del descobriment de coneixements i guiar els programes de pèrdua de pes. Recentment, Everett et al han presentat un DSS utilitzant ML per promoure l'adherència a l'exercici i la reducció de pes [198]. S'han proposat altres eines per millorar el suport de la vida diària a les teràpies per a la diabetis. S'han dissenyat per analitzar els fòrums de discussió en línia i les xarxes socials per extreure informació rellevant [199]–[202]. A més, s'han desenvolupat eines per analitzar les cites clíniques, la medicació i l'adherència a la teràpia. Per exemple, s'ha

implementat un enfocament d'aprenentatge automàtic per examinar els llindars d'adherència a la medicació i el risc d'hospitalització [203].

Al 2007, Klonoff [204] argumenta que els estudis no mostren els beneficis de la SMBG per als pacients que no estan prenent insulina perquè no han integrat una educació ben estructurada com a part de la intervenció. De fet, al 2013, altres estudis continuaven donant suport a aquesta premissa en concloure que existien *gaps* infal·libles entre les recomanacions basades en l'evidència i la funcionalitat utilitzada en les intervencions dels estudis [205]–[208]. També van confirmar que l'educació personalitzada era una característica poc representada en les aplicacions mòbils per a la diabetis.

A partir d'aquí, l'ús d'aplicacions m-health per a persones amb diabetis en el seu estil de vida es fa més comuna. Rossi et al [209] van dissenyar el “Diabetes Interactive Diary”, que es va instal·lar en els telèfons mòbils dels pacients i va permetre registrar els valors de glucosa en sang i quantificar la ingesta total de CHO durant un menjar, triant l'aliment específic i la quantitat ingerida d'una llista d'imatges. El seu ús va donar lloc a una disminució significativa de la HbA1c en els pacients amb DMT2 [210]. No obstant això, quan es va utilitzar un diari de diabetis de base mòbil similar en pacients amb DMT1, no es va poder aconseguir una reducció estadísticament significativa de la HbA1c i altres paràmetres glucèmics com la glucosa en dejú i la glucosa postprandial [211].

Els estudis anteriors que han utilitzat estratègies d'aplicació en pacients amb DMT2 s'han centrat principalment en el monitoratge de la glucosa per si sola o en combinació amb consells sobre l'estil de vida, per exemple, sobre la dieta i l'activitat física [212]. Dues aplicacions de telèfons intel·ligents que incloïen un component d'exercici també incloïen altres components com, per exemple, el mesurament i monitoratge de la glucosa en sang, els hàbits alimentaris [213], així com el monitoratge addicional de la tensió arterial i el pes corporal [214], mostrant millors resultats.

Recentment, Bonn et al [215] han desenvolupat una nova solució d'intercanvi de dades que inclou una app de telèfon intel·ligent per als pacients i una plataforma digital per al personal d'atenció de la salut. Per altra banda, Zhou et al [216] han dissenyat l'app “Welltang”. En l'estudi pilot s'ha comprovat que l'app basada en el telèfon intel·ligent és eficaç per al control de la diabetis, ja que redueix l' HbA1c i millora els resultats clínics, conductuals i de coneixement sobre la diabetis en adults amb diabetis durant un període de tres mesos.

Com es pot observar, tot i semblar un aspecte força intuïtiu i necessari per a la gestió de la diabetis, és una funcionalitat que no està tan estudiada com sembla. Doncs encara requereix de molta investigació i recerca, i sobretot de desenvolupament a la pràctica, ja que les aplicacions mencionades es troben en fase de prova pilot o només s'han aplicat a un nombre molt reduït de pacients.

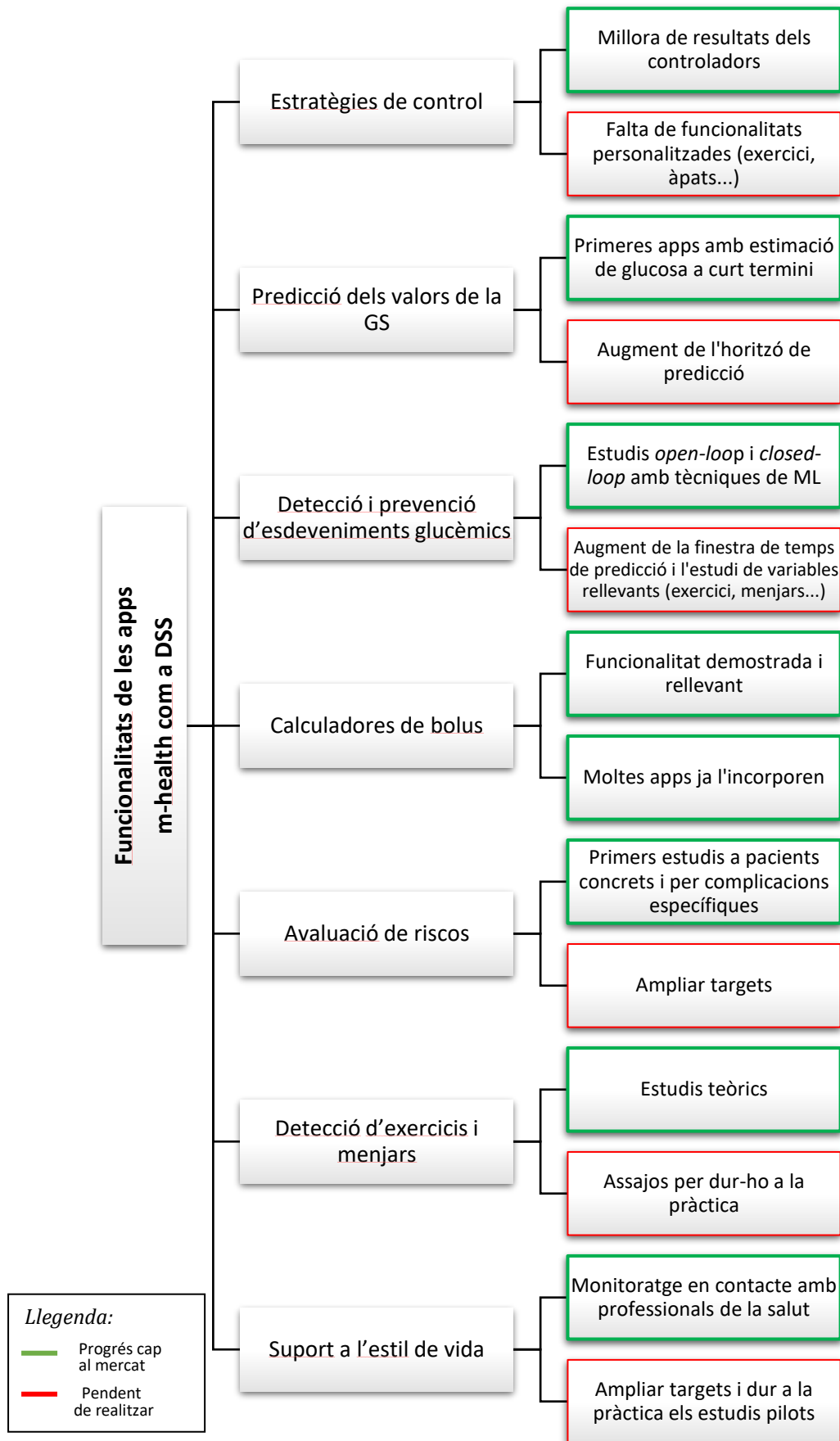


Figura 8. Esquema resum de les diferents funcionalitats de les apps m-health com a sistemes de suport a la presa de decisions.

1.3 Motivació de la tesi

Com s'ha vist en seccions anteriors, a dia d'avui la gran majoria de persones amb DM utilitzen monitors continus de glucosa ja sigui amb bombes d'insulina o bé utilitzant *pens* d'insulina ja que aconseguir i mantenir nivells correctes de glucosa en sang és una tasca difícil, sobretot per a les persones amb DMT1, les quals han de controlar els seus nivells de glucosa al llarg del dia i prendre mesures correctives quan pateixen híper- o hipoglucèmia [217]. Totes les opcions necessiten algorismes d'ajuda a la presa de decisions per tal de dur a terme una correcta autogestió de la malaltia.

Existeixen moltes aplicacions m-health per a la gestió de la diabetis però la majoria d'elles no tenen eines centrades en les condicions més difícils per a les persones amb DM, les hiperglucèmies i les hipoglucèmies. És per això que una de les principals motivacions d'aquesta tesi és, no només millorar les aplicacions m-health d'ajuda a la presa de decisions d'autogestió a la diabetis, sinó també predir amb precisió les situacions d'híper- i hipoglucèmia, la qual cosa donaria al pacient temps per intervenir i prevenir aquestes fluctuacions de GS i millorar la seva salut i qualitat de vida. Aquest tipus de prediccions permetria i facilitaria la identificació de possibles aplicacions per als pacients amb DMT1 com advertiments de problemes de deterioració immediata, recomanacions d'intervencions per prevenir problemes, millora dels perfils de GS, anàlisi de possibles escenaris quan es presenten unes certes condicions, etc. [29]. Per això, la primera part de la tesi està centrada en el desenvolupament de noves eines enfocades al control de la glucèmia i als riscos d'hipoglucèmia i hiperglucèmia.

El PA o control automàtic de glucosa, és la tecnologia per la qual aposten les grans empreses del sector de la diabetis [218] perquè s'espera que revolucioni la gestió de la DMT1, desenvolupant en el pacient l'actual procés de presa de decisions implícit en l'autocontrol i millorant el seu control metabòlic [219], [220]. La comunitat científica s'enfronta als nostres reptes, com per exemple l'activitat física, amb efectes glucèmics molt variats segons el tipus i intensitat (pot causar tant hipoglucèmia com hiperglucèmia). L'exercici i l'activitat física són les principals pertorbacions que poden comprometre l'eficiència i la seguretat del PA. Per poder trobar solucions a la majoria dels problemes esmentats i com a suport a la presa de decisions, s'estan utilitzant tècniques d'IA, i més concretament del camp del ML [29], [51]. Aquests tipus de tècniques estan sent integrades en eines que permeten donar suport, facilitar i automatitzar sistemes mitjançant l'extracció de coneixement de les dades generades pels pacients. Així doncs, una altra motivació rellevant d'aquesta tesi és aprofundir en tots aquests aspectes mencionats que encara representen un repte per a la comunitat científica. És per això, que la segona part de la tesi es centra en la creació de models de predicció i prevenció d'hipoglucèmies, tant poblacionals

com personalitzats, a través de l'ús de tècniques de ML i es duen a terme diferents estudis sobre les característiques rellevants que poden posar en risc la vida de les persones amb diabetis, fent èmfasi a la importància de l'exercici i l'activitat física.

1.4 Objectius de la tesi

L'objectiu general d'aquesta tesi doctoral és dissenyar i desenvolupar estratègies i algorismes de control, anàlisi i visualització de dades, per al control de la glucosa en sang i la millora de les condicions de vida d'aquelles persones que viuen amb DM sota teràpia d'MDI.

Aquest objectiu general es desglossa en diferents objectius específics:

- Desenvolupament de noves eines i funcionalitats d'avaluació del control glicèmic i de riscos d'esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia com a suport a la presa de decisions per a la millora de prestacions de les apps m-health dedicades a la DM.
 - Disseny de nous mètodes de suport i visualització per a l'avaluació de la variabilitat glucèmica.
 - Implementació de noves eines d'identificació i avaluació de riscos d'esdeveniments d'hipoglucèmia i hiperglucèmia.
 - Disseny de l'app m-health objectiu. Validació de les diferents funcionalitats a través de l'empresa SocialDiabetes i avaluació del comportament dels usuaris segons el seu ús.
- Desenvolupament d'un model de predicció i prevenció d'hipoglucèmies com a sistema de suport a la presa de decisions capaç de predir hipoglucèmies nocturnes a través de la implementació d'estratègies de mitigació mitjançant tècniques de ML.
 - Desenvolupament d'estratègies per detectar i prevenir esdeveniments d'hipoglucèmia i hiperglucèmia.
 - Disseny de nous algorismes de classificació que permetran generar diferents aspectes comuns ja siguin situacions de risc, mètriques, etc. de manera que es podria actuar de la mateixa manera en pacients amb condicions similars.
 - Disseny i comparació de models tant poblacionals com personalitzats amb l'objectiu de tenir disponible el model més òptim per a la seva aplicació en els diferents escenaris que es presenten en la vida real.
 - Detecció d'anomalies a través dels nous models per a la predicció i prevenció d'excursions de GS tals com la hiperglucèmia i la hipoglucèmia.
 - Estudi de diferents mètriques i característiques dels models per l'obtenció de nous resultats, les quals donaran noves visions i estratègies funcionals que milloraran la gestió de la diabetis.

- Estudi de la importància de l'activitat física en aquests tipus de pacients.
- Avaluació de riscos i de possibles situacions adverses que permetrà actuar de manera preventiva a través d'estratègies de mitigació.
- Millora de la robustesa a través d'un simulador *in-silico* per tal de validar de manera pràctica els resultats dels models generats.
- Validació dels nous models/algoritmes mitjançant una nova app m-health.

1.5 Estructura

La resta d'aquesta tesi ha estat organitzada de la següent manera:

- En el Capítol 2: **Eines d'avaluació del control glucèmic i de riscos d'hiperglucèmia i hipoglucèmia**, es presenta un panorama general de totes les funcionalitats dissenyades per millorar el rendiment d'una app m-health i assegurar la millora de les seves estratègies de suport a la presa de decisions. També es descriu la validació d'aquestes eines a través d'una app.
- En el Capítol 3: **Predicció i prevenció d'esdeveniments d'hipoglucèmia mitjançant tècniques de *machine learning***, es descriu la recerca realitzada sobre el sistema de suport a la presa de decisions capaç de predir les hipoglucèmies nocturnes. En aquest capítol es presenta una nova estratègia per evitar els esdeveniments d'hipoglucèmia nocturna i es descriu la validació del sistema en una nova app mòbil. A més, es presenten estratègies de mitigació per reduir el risc d'HN.
- El Capítol 4: **Conclusions**, està dedicat a la discussió i a les contribucions d'aquest treball. També s'aborden les perspectives de futures recerques.

EINES D'AVALUACIÓ DEL CONTROL GLUCÈMIC I DE RISCOS D'HIPERGLUCÈMIA I HIPOGLUCÈMIA

En aquest capítol es presenten noves eines per perfeccionar el rendiment de les aplicacions de salut mòbil (m-health) i millorar el control de la glucèmia i els riscos d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia. En primer lloc, es mostren mètodes novells per a l'avaluació de la variabilitat de la glucèmia. En segon lloc, es presenten diferents eines d'identificació i avaluació de factors de risc d'esdeveniments hiperglucèmics i hipoglucèmics. Finalment, es descriuen diverses estratègies de predicció i prevenció d'aquests esdeveniments, les quals es duran a terme en el capítol següent. A més, aquests instruments i estratègies s'avaluen en un cas d'estudi amb dades reals pertanyents a la base de dades d'una aplicació (app) utilitzada actualment.

La tasca comença amb una anàlisi dels requisits del projecte, realitzada a través d'una sèrie de tallers entre el grup de recerca MICELab de la Universitat de Girona i membres de SocialDiabetes. Amb la finalitat de triar exactament les eines més útils i necessàries tant per als usuaris com per als metges, s'han dut a terme una sèrie de protocols i estudis. Bàsicament, aquesta part del projecte s'ha basat en una anàlisi actual del mercat, tenint en compte les eines més representatives, la competitivitat del sector i les noves metodologies que s'estan executant. Aquesta anàlisi inicial s'ha complementat amb treballs preliminars, que s'expliquen en el següent apartat.

Una vegada realitzada l'anàlisi, s'ha ideat l'app objectiu la qual s'ha determinat com aquella que incorpori eines de mesura, avaluació, visualització i control de la glucèmica, de factors de risc d'excursions i de la seva predicció i prevenció, i també una part educacional per tal d'afavorir l'autogestió de la diabetis.

Per dur-ho a terme, s'ha seleccionat un conjunt d'eines per la mesura i control de la variabilitat de la glucèmia, els factors de risc hipoglucèmics i hiperglucèmics i eines per la seva detecció i prevenció, i els patrons de comportament dels usuaris sobre la base dels paràmetres establerts. El conjunt d'eines es divideix en dos blocs principals: d'una banda, a) els instruments informatius, que tenen bàsicament l'objectiu d'informar els usuaris sobre la base d'un instrument, el seu concepte, i fer-los conscients del seu funcionament i dels avantatges que pot aportar, i d'altra

banda, b) els instruments pròpiament dits. Els instruments s'agrupen en seccions segons les dades que proporcionen i el paper que exerceixen en el conjunt del sistema. Els paràmetres que es consideren susceptibles de convertir-se en eines útils són: variabilitat glucèmica, control de la glucèmia, estimació de l'hemoglobina glicosilada (HbA1c), paràmetres de risc com l'índex baix de glucosa en sang, anomenat en anglès *low blood glucose index* (LBGI), l'índex alt de glucosa en sang anomenat en anglès *high blood glucose index* (HBGI) i el rang de risc mitjà diari, anomenat en anglès *average daily risk range* (ADRR), i hipoglucèmia i hiperglucèmia. Així doncs, l'app objectiu final seria aquella que integrés tot aquest conjunt d'eines per tal de dur a terme una millora de la gestió de la diabetis.

Per tant, en cadascuna de les seccions es descriuen primerament els conceptes i es dona informació sobre el que proporcionen, en què es basen i quins són els seus objectius. En segon lloc, es presenta el conjunt d'eines definides per incorporar en el sistema. Per a cadascuna d'elles, segons el paràmetre que s'estigui analitzant, es disposa d'una o més variants. Cinc eines componen l'estudi de la variabilitat glucèmica: una eina basada en el nivell actual de glucosa en sang; una eina que estudia la variabilitat glucèmica durant un determinat període de temps (també depèn del temps i la freqüència d'activitat de l'usuari); una altra que es basa en l'estudi de la variació de la glucosa en sang d'un pacient abans i després de cada menjar; una eina per al control de la glucèmia anomenada quadrícula de control de variabilitat glucèmica (CVG); i una eina d'estudi de l'evolució de l'estimació de la A1c. A continuació, s'han dissenyat dues eines diferents per estudiar els paràmetres de risc, una per a l'avaluació i una altra per a l'evolució. Finalment, per a l'anàlisi de la hipoglucèmia i la hiperglucèmia exhaustiva, s'han dissenyat tres eines més: una per a la detecció, una altra per a l'evolució d'aquestes en un determinat període de temps (de la mateixa manera que l'esmentada anteriorment), i una eina per a la seva predicció, en forma d'advertiments.

2.1 Variabilitat glucèmica

La variabilitat glucèmica és un fenomen fisiològic que adquireix una dimensió encara més important en presència de la diabetis perquè no sols contribueix a augmentar els valors mitjans de glucosa en la sang, sinó que també afavoreix el desenvolupament de complicacions cròniques de la diabetis. La variabilitat glucèmica no només fa referència a les oscil·lacions dels nivells de GS, sinó que també inclou els períodes hipoglicèmics i els augments postprandials, així com les fluctuacions de la glucosa en la sang que es produeixen a la mateixa hora en dies diferents. La definició àmplia de variabilitat glucèmica considera les excursions glucèmiques intradia, inclosos els episodis d'hiperglucèmia i hipoglucèmia [9].

Sembla que la variabilitat glucèmica podria convertir-se en un paràmetre objectiu per a un control glucèmic òptim per sobre dels paràmetres glucèmics estàndard, com la glucosa en sang i l'HbA1c. S'espera que el fet d'evitar tant la hiperglucèmia com la hipoglucèmia mitjançant l'ús acurat de l'autogestió de la glucosa en sang

(SMBG) i la disponibilitat de nous agents per corregir la hiperglucèmia sense induir la hipoglucèmia redueixi la càrrega de mortalitat prematura i els esdeveniments incapacitants de la variabilitat glucèmica associats a la diabetis. No obstant això, la definició de la variabilitat glucèmica continua sent un desafiament degut principalment a la dificultat de mesurar-la i a la falta de consens sobre l'enfocament més òptim per al tractament dels pacients [35], [181].

Tot i que la desviació estàndard (SD) és la mesura més comuna de la variabilitat glucèmica, en la qual una SD alta pot indicar diversos problemes, entre ells la deficiència o l'excés d'insulina, la mala correspondència de les calories amb la insulina, l'administració tardana d'insulina a l'hora de menjar (o l'absència total d'injeccions), el consum erràtic d'entrepanes, la necessitat d'un tractament amb bomba d'insulina, etc., diversos estudis han descobert que la glucosa absoluta mínima i el coeficient de variació (CV) són una mica millors que la SD per avaluar la variabilitat glucèmica. Així doncs, tindrem en compte el CV per a aquest estudi. El CV és la relació entre la SD i la mitjana:

$$CV = \frac{DS}{Mitjana} (\%)$$

El CV és, per tant, una estandardització de la SD que permet la comparació de les estimacions de variabilitat independentment de la magnitud de la concentració de l'analit, almenys en la major part del rang de treball de l'assaig.

Per consegüent, com més gran sigui el CV, major serà el nivell de dispersió entorn de la mitjana. S'expressa generalment com un percentatge, la qual cosa permet la comparació entre distribucions de valors. Per als estudis de SD, l'objectiu ideal és: $SD \times 3 < \text{glucosa mitjana}$; no obstant això, aquest objectiu és difícil d'aconseguir en pacients amb diabetis mellitus tipus1 (DMT1). Un objectiu més assequible per aquests tipus de persones seria: $SD \times 2 < \text{glucosa mitjana}$. Per tant, si tenim en compte l'expressió $SD \times 2 < \text{glucosa mitjana}$, l'objectiu seria un $CV < 33,33\%$ [221].

2.1.1 Barra d'estat glucèmic

L'eina de la barra d'estat glucèmic ha estat dissenyada no sols per conèixer els valors mitjans de GS d'un usuari determinat, sinó també per afavorir el desenvolupament de complicacions cròniques mitjançant l'observació de les oscil·lacions de GS al llarg del dia. La idea és obtenir la mitjana de GS i la SD d'un dia determinat per calcular el CV en %.

Els usuaris poden ser classificats segons el valor del CV:

- a) CV inferior al 30%: bon nivell
- b) CV entre 30-60%: nivell moderat
- c) CV superior al 60%: nivell alt

L'usuari rep un missatge corresponent segons el seu nivell actual. En la Taula 1 s'inclou més informació sobre aquesta eina.

Taula 1. Fitxa de l'eina Barra d'estat glucèmic.

TERMINI Curt	TARGET <ul style="list-style-type: none"> Tots els usuaris Professionals de la salut
OUTPUT Variabilitat actual de la glucosa en sang	EINES RELACIONADES –
DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL Es seleccionen tots els valors de GS en un període determinat, se'n calcula la mitjana i la corresponent SD per tal d'obtenir el CV.	REQUERIMENTS <ul style="list-style-type: none"> Controls existents (mínim no requerit) Dates correctes Glucosa en rang
RESULTAT - Què s'obté? Número [0..N]	REPRESENTACIÓ Coeficient del valor actual

TIME EVENT	GLUCOSA
1	247
2	241
3	228
4	216
5	2015
6	188
7	175
8	166
9	151
10	142
11	143
12	166
13	162
14	144

Mitjana: 183.86
SD: 37.19
CV: $0.301 \cdot 100 = 30.10\%$

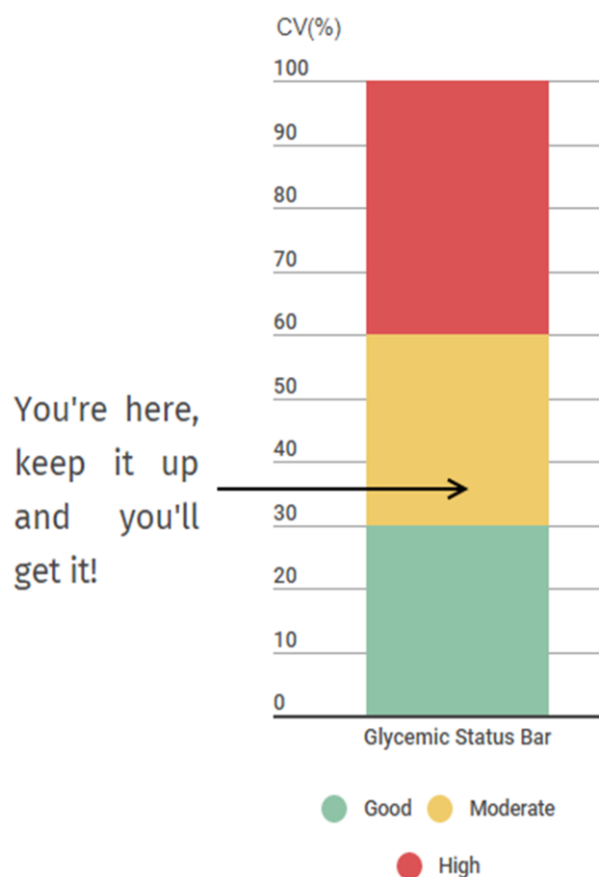


Figura 9. Exemple representatiu de l'eina Barra d'estat glucèmic.

2.1.2 Línia de tendència glucèmica

L'eina de la barra de tendència glucèmica és un gràfic multilíneal que representa l'evolució de la GS durant un temps específic. És útil per conèixer el rang dinàmic de l'usuari i veure si ha patit excursions durant aquest període (vegeu la Taula 2).

Taula 2. Fitxa de l'eina Línia de tendència glucèmica.

<p>TERMINI Mig</p>	<p>TARGET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usuaris amb ús freqüent de glucòmetre • Usuaris amb Freestyle Libre • Professionals de la salut
<p>OUTPUT Evolució diària, setmanal i/o mensual de la variabilitat glucèmica</p>	<p>EINES RELACIONADES</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c
<p>DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL A diferència de l'eina anterior, en aquest cas es té en compte no només la SD, sinó també els percentils (25,75) per obtenir un report més complet, útil i de fàcil accés tant per als usuaris com per als professionals de la salut.</p> <p>Per tant, ara els paràmetres que es calculen són:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucosa • SD • Percentil 25 • Percentil 75 • Target range 	<p>REQUERIMENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mínim 3 controls al dia • El període d'evolució depèn del temps d'activitat i dels controls mensuals de l'usuari
<p>RESULTAT - Què s'obté? Els valors clau obtinguts per aquesta eina són els paràmetres mencionats en el punt de "Desenvolupament/Càlcul".</p>	<p>REPRESENTACIÓ Gràfic multilíneal</p>

Daily Average Glucose: 190 mg/dL Estimated A1c: 7.9%

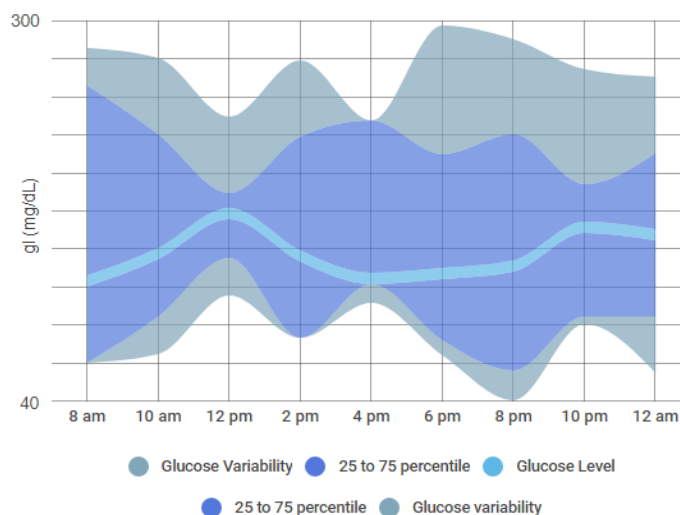


Figura 10. Exemple representatiu de l'eina Línia de tendència glucèmica.

2.1.3 Planificació de menjars

L'eina de plans de menjars es refereix a l'estudi de la variabilitat glucèmica pels menjars representats en les parcel·les de les caixes. S'obtenen els valors GS previs de cada menjar perquè cada usuari conegui la mitjana abans de cada àpat. És interessant saber si l'usuari segueix una dieta equilibrada i si s'obtenen diferències rellevants en les variacions de cada menjar. En la Taula 3 s'ofereix més informació.

Taula 3. Fitxa de l'eina Planificació de menjars.

<p>TERMINI Llarg</p>	<p>TARGET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usuaris amb ús freqüent de glucòmetre • Usuaris amb Freestyle Libre • Professionals de la salut
<p>OUTPUT Variabilitat glucèmica obtinguda en un període de temps (setmanal, mensual, etc.), separada per àpats</p>	<p>EINES RELACIONADES –</p>
<p>DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL El desenvolupament és similar al de l'eina anterior, però en aquest cas es calcula per àpats.</p>	<p>REQUERIMENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mínim de controls per àpat
<p>RESULTAT - Què s'obté? Els valors clau obtinguts per aquesta eina són:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucosa • DS • Percentil 25 • Percentil 75 • Target range 	<p>REPRESENTACIÓ Box plot per àpats</p>

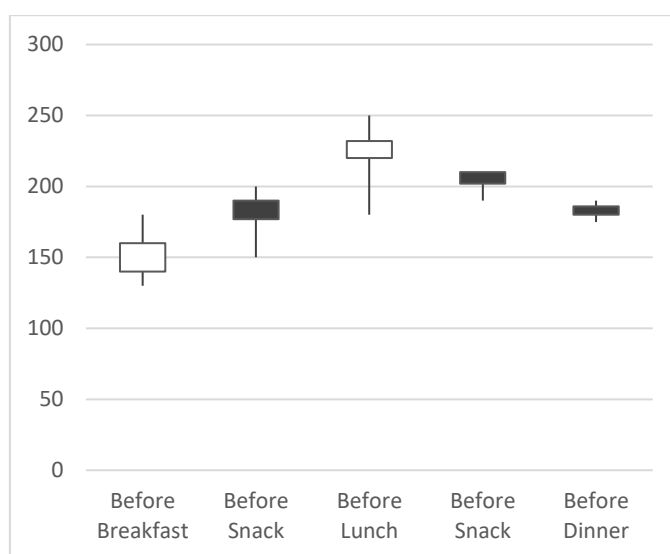


Figura 11. Exemple representatiu de l'eina Planificació de menjars.

2.1.4 Control de la variabilitat

L'eina Control de la variabilitat es basa en l'anàlisi de la CVG, prèviament mencionada, la qual és una representació gràfica dels valors mínims/màxims de glucosa en una població de pacients reals o virtuals. L'anàlisi de la CVG proporciona una avaluació visual i numèrica simultània de la qualitat general de la regulació de la glucèmia en tota la població de pacients (simulada o real). Com a tal, pot exercir un paper important en la posada a punt dels algoritmes de control de la glucosa de circuit tancat i també en la comparació del seu rendiment. El càlcul és molt fàcil. D'una banda, pot prendre el mínim de glucosa registrada com a coordenada X i el màxim com a coordenada Y, dins del període de temps considerat. Una vegada obtinguts els punts, pot representar-se en la quadrícula per veure quina és la situació de cada usuari.

L'eix X va de 110 mg/dl (esquerra) a 50 mg/dl (dreta), de manera que la regulació òptima es troba a la cantonada inferior esquerra. L'aspecte de la trama general és un núvol de punts situats en diferents regions del pla X-Y que poden associar-se amb diferents qualitats de regulació glucèmica [222]. Per classificar els subjectes en categories, es defineixen nou zones rectangulars en la Taula 4.

Taula 4. Diferents regions del plànol X-Y de la CVG que poden associar-se amb diferents qualitats de regulació glucèmica.

Tipus	Estat	Rang X (mg/dl)	Rang Y (mg/dl)
A	Control acurat	110-90	110-180
Lower B	Desviacions benignes cap a una hipoglucèmia	90-70	110-180
B	Desviacions de control benignes	90-70	180-300
Upper B	Desviacions benignes cap a una hiperglucèmia	110-90	180-300
Lower C	Sobrecorrecció d'hiperglucèmia	<70	110-180
Upper C	Sobrecorrecció d'hipoglucèmia	110-90	>300

Lower D	Impossible fer front a la hipoglucèmia	<70	180-300
Upper D	Impossible fer front a la hiperglucèmia	90-70	>300
E	Control erroni	<70	>300

Aquesta eina és un mètode per a la visualització de les excursions extremes de glucosa causades per un algoritme de control. El càlcul principal consisteix en obtenir els valors més baixos i més alts de GS per classificar a l'usuari en la zona rectangular corresponent de la CVG.

Els usuaris poden ser classificats depenent del resultat de l'anàlisi de la CVG, com es mostra en la Taula 4. La Taula 5 mostra una fitxa completa de les diferents característiques de l'eina.

Taula 5. Fitxa de l'eina Control de la variabilitat.

<p>TERMINI Llarg</p>	<p>TARGET</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usuaris amb ús freqüent de glucòmetre • Usuaris amb Freestyle Libre • Professionals de la salut 									
<p>OUTPUT Mètode de visualització d'excursions extremes de glucosa ja sigui per un sol usuari o per un grup d'usuaris, cadascun representat per un punt en un període de temps determinat.</p>	<p>EINES RELACIONADES –</p>									
<p>DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL El càlcul principal és obtenir els valors mínim i màxim de GS i classificar cada valor en la zona rectangular per representar-lo en el CVG.</p>	<p>REQUERIMENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mínim de 3 controls al dia • Dates correctes • Glucosa en rang • Taula de controls (mínim 60/mes) + 3 mesos d'activitat 									
<p>RESULTAT - <i>Què s'obté?</i> [0...N, 0...N]</p> <p>- <i>Exemple</i> Per a un grup d'usuaris donat, el resultat seria:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">Grup A: 129</td> <td style="text-align: center;">Grup Lower B: 134</td> <td style="text-align: center;">Grup B: 158</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Grup Upper B: 109</td> <td style="text-align: center;">Grup Lower C 57</td> <td style="text-align: center;">Grup Upper C: 25</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Grup Lower D: 370</td> <td style="text-align: center;">Grup Upper D: 66</td> <td style="text-align: center;">Grup E: 589</td> </tr> </table>	Grup A: 129	Grup Lower B: 134	Grup B: 158	Grup Upper B: 109	Grup Lower C 57	Grup Upper C: 25	Grup Lower D: 370	Grup Upper D: 66	Grup E: 589	<p>REPRESENTACIÓ Anàlisi de la CVG (núvol de punts per conjunt d'usuaris)</p>
Grup A: 129	Grup Lower B: 134	Grup B: 158								
Grup Upper B: 109	Grup Lower C 57	Grup Upper C: 25								
Grup Lower D: 370	Grup Upper D: 66	Grup E: 589								

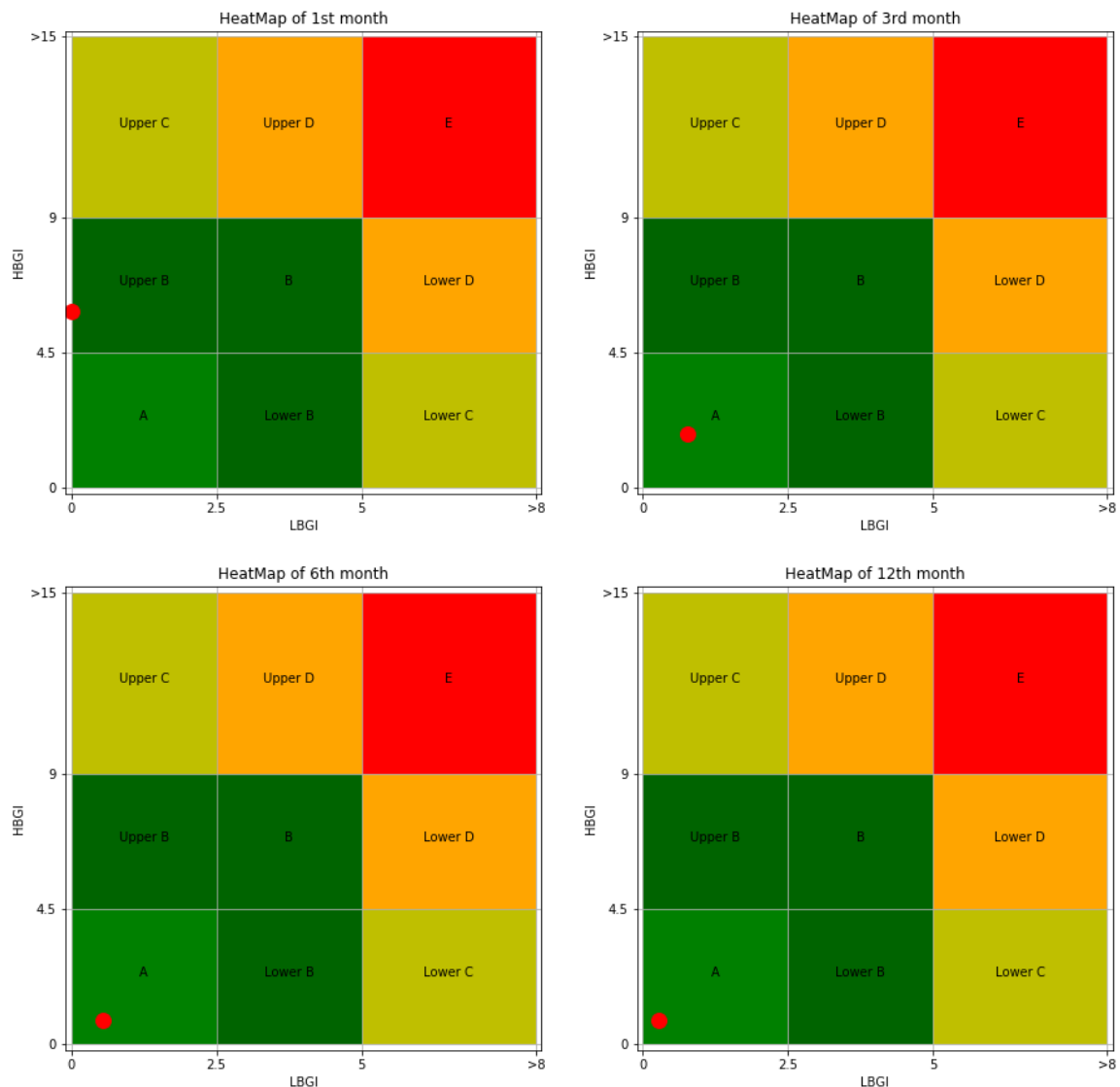


Figura 12. Exemple de l'eina Control de la Variabilitat per a un únic usuari.

2.1.5 Hemoglobina glicosilada estimada

La principal norma utilitzada per diagnosticar la diabetis i determinar la idoneïtat de la teràpia i el tractament o l'autocontrol d'aquesta malaltia és l'estimació mitjana de la glucosa (eAG) o la que es convertiria en l'HbA1c que mesura la glucèmia crònica. Actualment, A1c és el terme preferit per a l'HbA1c. Aquest terme evita la confusió amb les proves hematològiques i facilita la comunicació entre els pacients i també entre les clíniques, perquè expressa l'hemoglobina glicada en la forma percentual [223], [224]. La relació entre la A1c i el eAG és:

$$28,7 \cdot A1c - 46,7 = eAG$$

L'eina d'estimació de l'HbA1c és bàsicament una fletxa que mostra quina és l' HbA1c actual de l'usuari. És útil per saber si l'usuari està en risc de complicacions de la malaltia o si està segur i saludable.

En aquest cas, els usuaris poden classificar-se com:

- a) HbA1c <6,5%: Nivell baix
- b) HbA1c entre 6,5-9%: Nivell moderat
- c) HbA1c superior al 9%. Nivell alt

La Taula 6 mostra de manera esquemàtica les principals característiques de l'aplicació.

Taula 6. Fitxa de l'eina HbA1c estimada.

TERMINI Curt	TARGET <ul style="list-style-type: none"> • Usuaris amb ús freqüent de glucòmetre • Usuaris amb Freestyle Libre • Professionals de la salut
OUTPUT Mesura de la glucèmia crònica	EINES RELACIONADES <ul style="list-style-type: none"> • Variabilitat glucèmica
DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL Donat un control amb la seva corresponent GS, la fórmula utilitzada per calcular l'A1c/HbA1c és la següent: $28,7 \cdot A1c - 46,7 = eAG$ $HbA1c = \frac{glucosa + 46,7}{28,7}$	REQUERIMENTS <ul style="list-style-type: none"> • Controls existents (mínim no requerit) • Dates correctes • Glucosa en rang • Mínim 1 mes d'activitat
RESULTAT - <i>Què s'obté?</i> Número (%) - <i>Exemple</i> L'HbA1c és calculada per cada control registrat. Donada una GS registrada de X mg/dL, si X=98: HbA1c = $(98.0+46.7)/28.7,2$ HbA1c = 5.04 %	REPRESENTACIÓ L'HbA1c actual és X% A1c estimada: (%) en una gràfica multilíneal <i>També pot ser utilitzat en l'eina Línia de tendència glucèmica.</i>

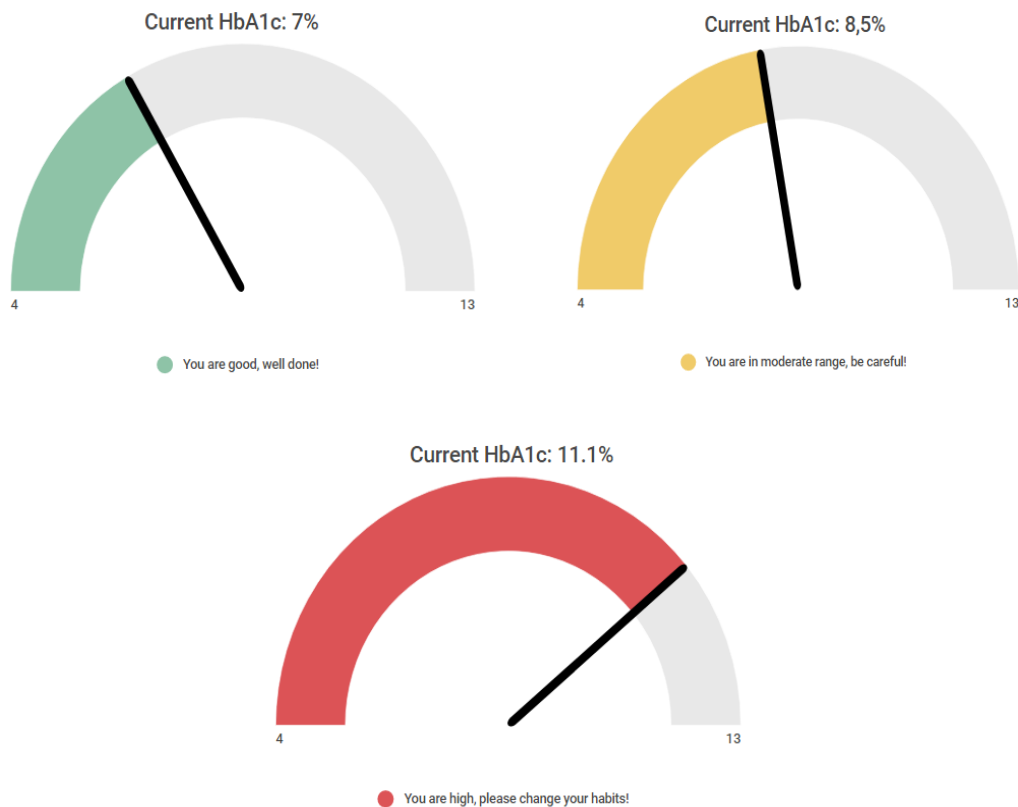


Figura 13. Exemple de tres opcions de visualització de l'eina HbA1c estimada.

2.2 Índexs de risc

L'LBGI i l'HBGI són els principals indicadors que donen una idea dels riscos d'una hipoglucèmia o hiperglucèmia, respectivament. Concretament, aquests paràmetres de risc quantifiquen el risc d'excursions glucèmiques i els aspectes temporals de la variabilitat [225].

L'ADRR està dissenyat per ser (a diferència dels índexs HBGI i LBGI) equilibradament sensible a la hipoglucèmia i la hiperglucèmia i es calcula fàcilment a partir de les SMBG [226].

Sobre la base de la distribució de l'HBGI i l'LBGI, s'estableixen tres zones d'alt risc de GS i tres zones de baix risc de BG: HBGI < 4,5, HBGI entre 4,5 i 9 i HBGI per sobre de 9. Això és similar al procediment per a l'LBGI, on el risc d'hipoglucèmia severa es classifica dins de l'LBGI < 2,5, LBGI entre 2,5 i 5 i LBGI per damunt. Els valors d'ADRR s'estratifiquen en tres categories: risc baix, ADRR < 20; risc moderat, ADRR 20 - 40; i risc alt, ADRR > 40. Així doncs, l'LBGI, l'HBGI i l'ADRR són els principals factors de risc d'esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia.

2.2.1 Avaluació dels riscos

L'instrument d'avaluació de riscos, com el seu nom indica, està dissenyat bàsicament per avaluar els diferents riscos glucèmics per a l'usuari. Es calculen tres paràmetres diferents (LBGI, HBGI i ADRR) per quantificar el risc d'excursions glucèmiques i la variabilitat inadequada de GS. També s'ha utilitzat per a la predicció d'esdeveniments d'hiperglucèmia i hipoglucèmia. El resultat final d'aquesta eina és el valor d'ADRR, que depèn també dels altres dos paràmetres. S'ha triat perquè el sistema tingui més confiança tenint en compte que aquests tres paràmetres hi estan implicats.

Es fa una classificació en funció del valor de sortida i de la possibilitat que existeixin diferents condicions de risc (veure Taula 7):

- a) ADRR inferior a 15: risc molt baix
- b) ADRR entre 15-30: sota risc
- c) ADRR entre 30-45: risc moderat
- d) ADRR entre 45-60: alt risc
- e) ADRR superior a 60: risc molt alt

Taula 7. Fitxa de l'eina Avaluació de riscos (LBGI/HBGI/ADRR).

TERMINI Curt	TARGET <ul style="list-style-type: none"> • Usuaris amb ús freqüent de glucòmetre • Usuaris amb Freestyle Libre • Professionals de la salut
OUTPUT Paràmetres per quantificar el risc d'excursions glucèmiques i aspectes temporals de variabilitat, i per predir esdeveniments d'hipoglucèmia i d'hiperglucèmia	EINES RELACIONADES <ul style="list-style-type: none"> • Detector d'esdeveniments d'hiperglucèmia i hipoglucèmia
DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL Com s'ha explicat anteriorment, els índexs de risc LBGI i HBGI poden ser calculats a través d'una funció de risc, la qual depèn dels valors de GS. $LBGI = \frac{1}{n} \sum r_l(x_i)$ $HBGI = \frac{1}{n} \sum r_h(x_i)$ <p>Llavors, si la GS és massa baixa, la funció esdevé negativa i el valor s'acumula a la suma de l'LBGI. Contràriament, si el valor de GS és massa alt, el valor se suma en l'HBGI.</p> <p>Per a cada control registrat, es poden calcular tant l'LBGI com l'HBGI. Per tant, la funció final serà la mitjana de totes les funcions de risc calculades en cadascun dels controls registrats vàlids.</p> <p>Per altra banda, l'ADRR es calcula utilitzant les fórmules següents a partir de 4 setmanes de dades SMBG amb una freqüència mínima de 3 controls al dia durant un mínim de</p>	REQUERIMENTS <ul style="list-style-type: none"> • Controls existents (mínim no requerit) • Controls constants • Dates amb valors correctes • Glucosa dins del rang • Per tal de computar l'ADRR, els usuaris han de tenir un mínim de 3 controls al dia durant més de 14 dies

<p>14 dies. Aquesta restricció és requerida pel fet que l'ADRR és l'acumulació dels valors màxims de rh i els valors màxims de rl en un dia.</p> $ADRR = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [LR^i + HR^i]$ <p>on $LR^i = \max [rl(x_1^i), \dots, rl(x_n^i)]$ i $HR^i = \max [rh(x_1^i), \dots, rh(x_n^i)]$ per dia $i; i = 1, 2, \dots, M$</p>	
<p>RESULTAT <i>- Què s'obté?</i> Un nombre per a cada paràmetre</p> <p><i>- Exemple:</i> LBGI: 0.0 HBGI: 9.11 ADRR: 22.31</p>	<p>REPRESENTACIÓ Per aquests paràmetres, si s'utilitza per a un conjunt de pacients, s'ha establir el rang d'edat i determinar on es troben els usuaris en relació a la resta del grup d'edat. En aquest cas, els joves i adolescents tendeixen a tenir moltes més variacions.</p>

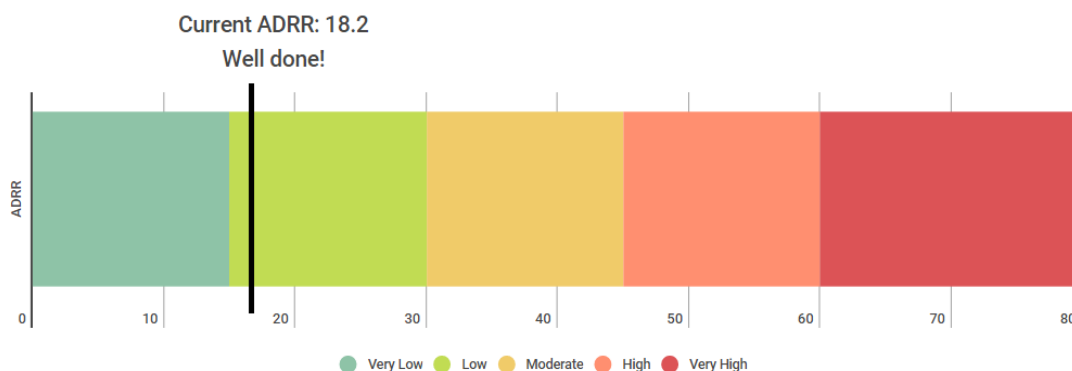


Figura 14. Exemple de l'eina Avaluació de riscos.

2.2.2 Evolució de riscos

L'eina d'evolució de riscos és útil per als professionals mèdics. Representa el seguiment de l'índex de risc primari de cada pacient (LBGI, HBGI i ADRR). Amb aquesta eina, els metges poden analitzar si un pacient determinat necessita un canvi immediat de teràpia o algun tipus de recomanació. Es mostren més detalls a la Taula 8.

Taula 8. Fitxa de l'eina Evolució de riscos (LBGI/HBGI/ADRR).

TERMINI Mig	TARGET • Professionals de la salut									
OUTPUT Evolució dels índexs de risc, útil per als professionals de la salut. <ul style="list-style-type: none"> • Valors molt elevats d'HBGI o LBGI poden portar a un canvi immediat en la teràpia • L'ADRR pot ser utilitzat en conjunció amb l'A1c com a paràmetre general per determinar la teràpia 	EINES RELACIONADES <ul style="list-style-type: none"> • Correlació entre LBGI i hipoglucèmia • Correlació entre HBGI i hiperglucèmia • Correlació entre ADRR i HbA1c <p>(Tots els paràmetres poden comparar-se entre usuaris amb característiques similars una vegada s'hagi realitzat un <i>clustering</i>)</p>									
DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL Tal i com s'ha esmentat en l'eina anterior, l'LBGI, l'HBGI i l'ADRR es calculen de la manera següent: $LBGI = \frac{1}{n} \sum r l(x_i)$ $HBGI = \frac{1}{n} \sum r h(x_i)$ $ADRR = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M [LR^i + HR^i]$ <p>Ara, es calcula la mitjana dependent del període d'activitat de l'usuari.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si l'usuari està actiu durant més de 3 mesos: les mitjanes es calculen per al 1r i 3r mes per comparar. • Si l'usuari està actiu més de 6 mesos: les mitjanes es calculen per al 1r, 3r i 6è mes. • Finalment, si l'usuari està actiu durant més de 12 mesos: les mitjanes es calculen per al 1r, 3r, 6è i 12è mes. 	REQUERIMENTS Per l'LBGI i l'HBGI: <ul style="list-style-type: none"> • Mínim 30 instàncies al mes + 3 mesos d'activitat • El període d'evolució depèn del temps d'activitat i dels controls mensuals de l'usuari <p>Per l'ADRR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mínim de 60 controls al mes + 3 mesos d'activitat • Els usuaris han de tenir un mínim de 3 controls al dia durant 14 dies seguits 									
RESULTAT - <i>Què s'obté?</i> <ul style="list-style-type: none"> a) Per a 3 mesos d'activitat: 2 valors b) Per a 6 mesos d'activitat: 3 valors c) Per a 12 mesos d'activitat: 4 valors <p>- <i>Resultat</i> Tenint en compte un període d'activitat de 6 mesos:</p> <table border="1"> <tr> <td>LBGI_mes1: 1,93</td> <td>HBGI_mes1: 26,27</td> <td>ADRR_mes1: 70,39</td> </tr> <tr> <td>LBGI_mes3: 2,85</td> <td>HBGI_mes3: 13,61</td> <td>ADRR_mes3: 51,66</td> </tr> <tr> <td>LBGI_mes6: 3,16</td> <td>HBGI_mes6: 9,59</td> <td>ADRR_mes6: 44,27</td> </tr> </table>	LBGI_mes1: 1,93	HBGI_mes1: 26,27	ADRR_mes1: 70,39	LBGI_mes3: 2,85	HBGI_mes3: 13,61	ADRR_mes3: 51,66	LBGI_mes6: 3,16	HBGI_mes6: 9,59	ADRR_mes6: 44,27	REPRESENTACIÓ Gràfic de barres
LBGI_mes1: 1,93	HBGI_mes1: 26,27	ADRR_mes1: 70,39								
LBGI_mes3: 2,85	HBGI_mes3: 13,61	ADRR_mes3: 51,66								
LBGI_mes6: 3,16	HBGI_mes6: 9,59	ADRR_mes6: 44,27								

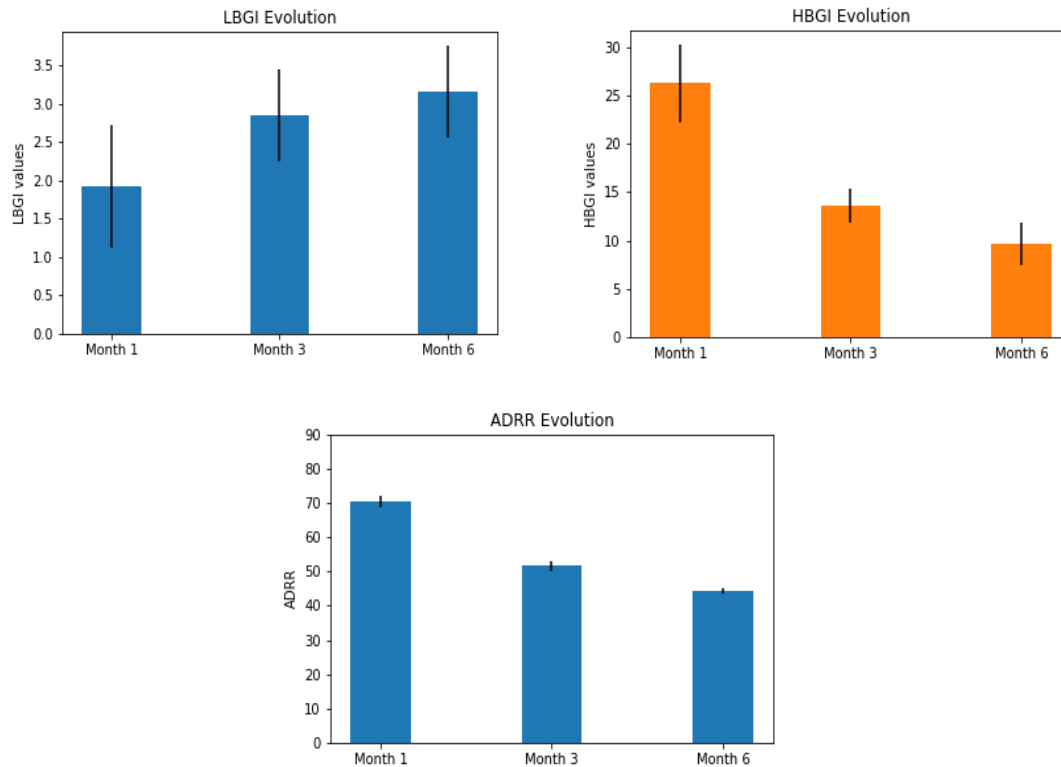


Figura 15. Exemple de l'evolució dels paràmetres de l'eina Evolució de riscos.

2.3 Esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia

La hipoglucèmia és causada per un excés relatiu d'insulina en la sang i resulta en nivells baixos de glucosa en la sang. El nivell de glucosa que produeix els símptomes de la hipoglucèmia difereix d'una persona a una altra i varia per a la mateixa persona en diferents circumstàncies. La hipoglucèmia és comuna en els pacients diabètics tractats amb insulina i pot ocórrer en pacients que prenen un segregador d'insulina. Pot variar des d'una disminució molt lleu de la glucosa (60-70 mg/dl), amb símptomes mínims o sense símptomes, fins a una hipoglucèmia greu, amb nivells de glucosa molt baixos (<40 mg/dl) i deterioració neurològica [227].

Basant-nos en els últims controls registrats, es poden estimar si està en risc de patir una hipoglucèmia o una hiperglucèmia. S'envia una notificació d'avertiment a l'usuari si es detecta un risc d'hipoglucèmia o hiperglucèmia.

2.3.1 Detector d'esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia

El detector d'esdeveniments d'hipoglucèmia i hiperglucèmia mostra el número d'aquests esdeveniments que un usuari ha tingut en un període de temps específic. També compara diferents períodes de temps per tal d'analitzar si l'usuari millora o no (veure Taula 9).

Taula 9. Fitxa de l'eina Detector d'esdeveniments d'hiperglucèmia i hipoglucèmia.

TERMINI Curt	TARGET <ul style="list-style-type: none"> • Usuaris amb Freestyle Libre • Professionals de la salut
OUTPUT Esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia diaris, i la seva mitjana diària	EINES RELACIONADES <ul style="list-style-type: none"> – Risk evaluation (LBGI, HBGI, ADRR)
DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL S'analitzen els valors de GS: <ul style="list-style-type: none"> – Si la GS < 70 i >= 54: Hipoglucèmia 1 – Si la GS < 54: Hipoglucèmia 2 – Si la GS > 125: Hiperglucèmia <p>S'assignarà un d'aquest tipus quan hi hagi més de dues instàncies seguides en aquell nivell. És a dir, si l'usuari està més de 10 minuts en un d'aquests tres nivells de manera continuada.</p>	REQUERIMENTS <ul style="list-style-type: none"> • Freestyle Libre • 1 mes d'activitat amb Freestyle Libre
RESULTAT - <i>Què s'obté?</i> Nombre d'hiperglucèmies i d'hipoglucèmies - <i>Resultat</i> Any Mes Glucosa +-----+-----+-----+ 2017 9 79,00 2017 9 70,00 2017 9 66,00 2017 9 62,00 2017 9 57,00 2017 9 53,00 2017 9 51,00 2017 9 49,00 2017 9 50,00 2017 9 79,00 2017 9 138,00 2017 9 185,00 2017 9 211,00 2017 9 248,00 2017 9 232,00 +-----+-----+-----+ # Hypo 1: 3 # Hypo 2: 16 # Hyper: 12	REPRESENTACIÓ Nombre d'hipoglucèmies de nivell 1: 2 Nombre d'hipoglucèmies de nivell 2: 3 Nombre d'hiperglucèmies: 3 *Podria ser útil posar la mitjana diària en brakets.

2.3.2 Evolució dels esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia

A diferència de l'eina anterior, l'evolució dels esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia mostra el progrés d'aquests durant diferents períodes de temps. Aquest sistema és útil perquè professionals de la salut puguin fer un seguiment de l'evolució de l'usuari i determinar si responen bé a la terapia o no. Es poden veure més detalls sobre l'eina a la Taula 10.

Taula 10. Fitxa de l'eina Evolució dels esdeveniments d'hiperglucèmia i hipoglucèmia.

TERMINI Curt	TARGET • Professionals de la salut																								
OUTPUT Evolució setmanal i/o mensual del nombre d'esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia	EINES RELACIONADES –																								
DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL A diferència de l'eina anterior, el nombre d'hiperglucèmies i d'hipoglucèmies és calculat per un període de temps en concret. De totes maneres, el criteri és el mateix: <ul style="list-style-type: none"> • Si la GS < 70 i >= 54: Hipoglucèmia 1 • Si la GS < 54: Hipoglucèmia 2 • Si la GS > 125: Hiperglucèmia Segons el període d'activitat a analitzar: <ul style="list-style-type: none"> • Si l'usuari està actiu durant més de 3 mesos: es calcula el nombre d'hiperglucèmies i d'hipoglucèmies del 1r i el 3r mes i se'n compara la diferència. • Si l'usuari està actiu més de 6 mesos: es calcula el nombre d'hiperglucèmies i d'hipoglucèmies del 1r, 3r i 6è mes i se'n compara la diferència. • Finalment, si l'usuari està actiu durant més de 12 mesos: es calcula el nombre d'hiperglucèmies i d'hipoglucèmies del 1r, 3r, 6è i 12è mes i se'n compara la diferència. 	REQUERIMENTS <ul style="list-style-type: none"> • Activitat constant durant un cert període de temps • Freestyle Libre 																								
RESULTAT - <i>Què s'obté?</i> Nombre d'hiperglucèmies i d'hipoglucèmies ± % de diferència respecte a un període previ [0...N] ± % A més, se'n genera un <i>timeline</i> útil per veure'n l'evolució. - <i>Resultat</i> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">Data: (2017, '_', 9)</td> <td style="width: 33%;">Data: (2017, '_', 10)</td> <td style="width: 33%;">Data: (2017, '_', 11)</td> </tr> <tr> <td># Hypo 1: 5</td> <td># Hypo 1: 4</td> <td># Hypo 1: 1</td> </tr> <tr> <td># Hypo 2: 2</td> <td># Hypo 2: 1</td> <td># Hypo 2: 0</td> </tr> <tr> <td># Hyper: 52</td> <td># Hyper: 74</td> <td># Hyper: 45</td> </tr> </table> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%;">Data: (2017, '_', 12)</td> <td style="width: 33%;">Data: (2018, '_', 1)</td> <td style="width: 33%;">Data: (2018, '_', 2)</td> </tr> <tr> <td># Hypo 1: 1</td> <td># Hypo 1: 1</td> <td># Hypo 1: 2</td> </tr> <tr> <td># Hypo 2: 0</td> <td># Hypo 2: 0</td> <td># Hypo 2: 0</td> </tr> <tr> <td># Hyper: 89</td> <td># Hyper: 60</td> <td># Hyper: 38</td> </tr> </table>	Data: (2017, '_', 9)	Data: (2017, '_', 10)	Data: (2017, '_', 11)	# Hypo 1: 5	# Hypo 1: 4	# Hypo 1: 1	# Hypo 2: 2	# Hypo 2: 1	# Hypo 2: 0	# Hyper: 52	# Hyper: 74	# Hyper: 45	Data: (2017, '_', 12)	Data: (2018, '_', 1)	Data: (2018, '_', 2)	# Hypo 1: 1	# Hypo 1: 1	# Hypo 1: 2	# Hypo 2: 0	# Hypo 2: 0	# Hypo 2: 0	# Hyper: 89	# Hyper: 60	# Hyper: 38	REPRESENTACIÓ A diferència de l'eina anterior, un cop s'obtenen resultats de diferents períodes, es representa la diferència entre un període i un altre. Hipoglucèmies nivell 1: 2 (-60%) Hipoglucèmies nivell 2: 0 (-100%) Hiperglucèmies: 38 (-26.92%) *Un cop s'obtenen resultats de diferents períodes, podria ser útil posar la mitjana diària en <i>brackets</i> .
Data: (2017, '_', 9)	Data: (2017, '_', 10)	Data: (2017, '_', 11)																							
# Hypo 1: 5	# Hypo 1: 4	# Hypo 1: 1																							
# Hypo 2: 2	# Hypo 2: 1	# Hypo 2: 0																							
# Hyper: 52	# Hyper: 74	# Hyper: 45																							
Data: (2017, '_', 12)	Data: (2018, '_', 1)	Data: (2018, '_', 2)																							
# Hypo 1: 1	# Hypo 1: 1	# Hypo 1: 2																							
# Hypo 2: 0	# Hypo 2: 0	# Hypo 2: 0																							
# Hyper: 89	# Hyper: 60	# Hyper: 38																							

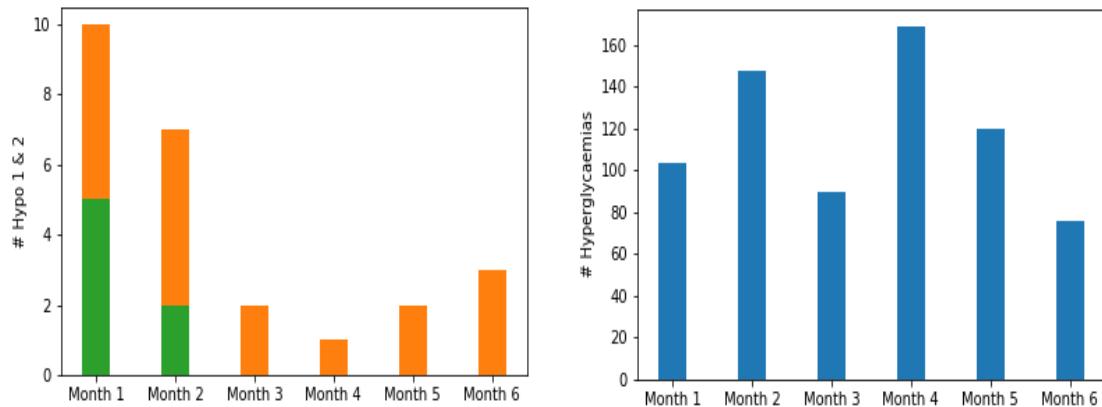


Figura 16. Gràfic representatiu de l'eina Evolució dels esdeveniments d'hipoglucèmies (esquerra) i d'hiperglucèmies (dreta).

2.3.3 Alertes d'esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia

Les alertes d'esdeveniments d'hiperglucèmies i hipoglucèmies són una eina que estima els valors de GS en un determinat horitzó de predicció (veure Taula 11). Es basa en un algoritme de *Machine Learning* (ML), concretament s'aplica una tècnica de *support vector machines* (SVM). Tenint en compte els valors anteriors de GS, la informació sobre l'exercici, les ingestes d'insulina i de carbohidrats (CHO), i altres característiques pertinents, el sistema és capaç de predir si l'usuari corre el risc de patir algun episodi d'hiperglucèmia o d'hipoglucèmia.

Taula 11. Fitxa de l'eina Alertes d'esdeveniments d'hiperglucèmia i hipoglucèmia.

TERMINI Curt	TARGET • Usuaris amb Freestyle Libre
OUTPUT Estimació de la GS (o d'hipoglucèmies) en un horitzó de predicció de més de 45 minuts	EINES RELACIONADES –
DESENVOLUPAMENT/CÀLCUL Per tal de desenvolupar aquesta eina, s'han utilitzat tècniques de ML. En concret, l'algoritme més òptim per classificar ha estat el SVM, i per predir el de regressió lineal. Per aquesta raó, s'han utilitzat ambdós per tal de satisfer els resultats de manera respectiva.	REQUERIMENTS • Freestyle Libre + 1 setmana d'activitat • Àpats + bolus anunciat
RESULTAT - Què s'obté? Valor de GS	REPRESENTACIÓ Avís. Exemple: "Compte, glucosa baixa. Possible hipoglucèmia!"

2.4 Cas d'estudi: aplicació a la base de dades de SocialDiabetes

Partint de la premissa que es necessita una app que promogui l'educació dels pacients sobre la seva malaltia i que ajudi a augmentar l'eficàcia del seu tractament i l'autoregulació, s'ha realitzat una anàlisi d'una app actual de m-health per idear una metodologia que faci més eficaces les aplicacions per a aquest fi. La idea és integrar les eines esmentades en una app real per a provar-la i realitzar algunes anàlisis útils per al control de la diabetis i així poder dur a terme l'app objectiu ideada en els primers passos de l'estudi.

L'objectiu principal del cas d'estudi va ser avaluar l'efecte de la freqüència d'ús d'una app de control de la diabetis en el control de la glucèmia en participants amb diabetis mellitus. Es van dur a terme dues anàlisis retrospectives. La primera anàlisi va consistir en examinar l'efecte de la freqüència d'ús d'una app de control de la diabetis en la reducció dels nivells estimats de HbA1c. L'objectiu del segon estudi era examinar l'impacte de l'app en l'LBGI i en l'HBGI.

La plataforma emprada va ser SocialDiabetes. SocialDiabetes és una plataforma digital independent d'atenció sanitària per al control de la diabetis, creada per persones amb diabetis per transformar la vida quotidiana dels pacients aprofitant el potencial de la innovació basada en dades i el desenvolupament de la comunitat. La plataforma es completa amb una app mòbil i una solució d'escriptori que permet als pacients de diabetis participar activament en la seva pròpia cura. En la Figura 17 es mostra una visió global de la plataforma i les seves característiques.



Figura 17. Esquema general de la plataforma integrada de SocialDiabetes.

Mitjançant la “SocialDiabetes app” (SDA), els pacients poden sincronitzar les dades del seu mesurador de glucosa en sang amb el seu telèfon i afegir qualsevol altra informació rellevant en temps real (per exemple, exercici, alimentació i estil de vida). Els equips d'atenció de professionals que empren l'app es connecten amb els pacients a través de la plataforma web d'atenció de la SDA i poden supervisar i fer un seguiment remot del seu progrés. Les dades són accessibles tant per als pacients com per als proveïdors d'atenció mèdica. En un futur pròxim, SDA incorporarà una plataforma comunitària. La seva intenció és brindar la possibilitat de facilitar la comunicació no només entre el pacient i el metge, sinó també entre tots els pacients amb diabetis de característiques similars. D'aquesta manera, cada pacient podrà explicar la seva experiència als altres. Algunes eines bàsiques com el monitoratge remot dels pacients, l'estimació de HbA1c, les calculadores de carbohidrats, les alertes i els recordatoris caracteritzen la plataforma. En tant que fomenten la personalització del pacient, l'app també proporciona recomanacions personalitzades sobre la dosi d'insulina, connexió amb els professionals de la salut, planificació de menjars, entrenament d'exercici i gràfics, i coneixements sobre els paràmetres i estadístiques de cada pacient.

A part de la integració i validació de les noves eines esmentades en la secció anterior, l'objectiu d'aquest estudi va ser demostrar, mitjançant dues anàlisis de dos indicadors independents de control glucèmic, que l'impacte d'una app de gestió de la diabetis en el control glucèmic està més relacionat amb l'ús mensual dels seus usuaris de manera consistent que amb l'ús diari, setmanal o mensual d'alta freqüència. Quan parlem de consistència, ens referim a un hàbit que se segueix de manera regular i durant un llarg període. Per tant, l'ús de l'app és una part de la seva rutina de control de la diabetis. En altres paraules, la freqüència d'ús necessària per generar consistència és un paràmetre específic per a cada individu. Per tant, la freqüència d'ús no és un determinant per al control glucèmic sempre que sigui suficient per generar un ús consistent de l'app. Així doncs, els usuaris que ingressen en l'app mensualment durant un llarg període poden tenir un impacte en la millora de la glucèmia, independentment que la seva freqüència d'ús sigui alta o baixa.

2.4.1 Metodologia

Aquesta recerca presenta una sèrie d'eines per a la visualització i interpretació de les dades que han de servir perquè els usuaris del sistema de SocialDiabetes, tant els pacients com altres persones involucrades, puguin rebre informació adequada a les seves necessitats. La idea és realitzar dos estudis diferents tenint en compte aquestes eines.

En aquest estudi s'han realitzat dues mesures diferents per al control de la glucèmia. La primera, avaluant els nivells de HbA1c a través de la freqüència d'ús de l'app i la segona, examinant el seu impacte en els índexs de riscos LBGI i HBGI.

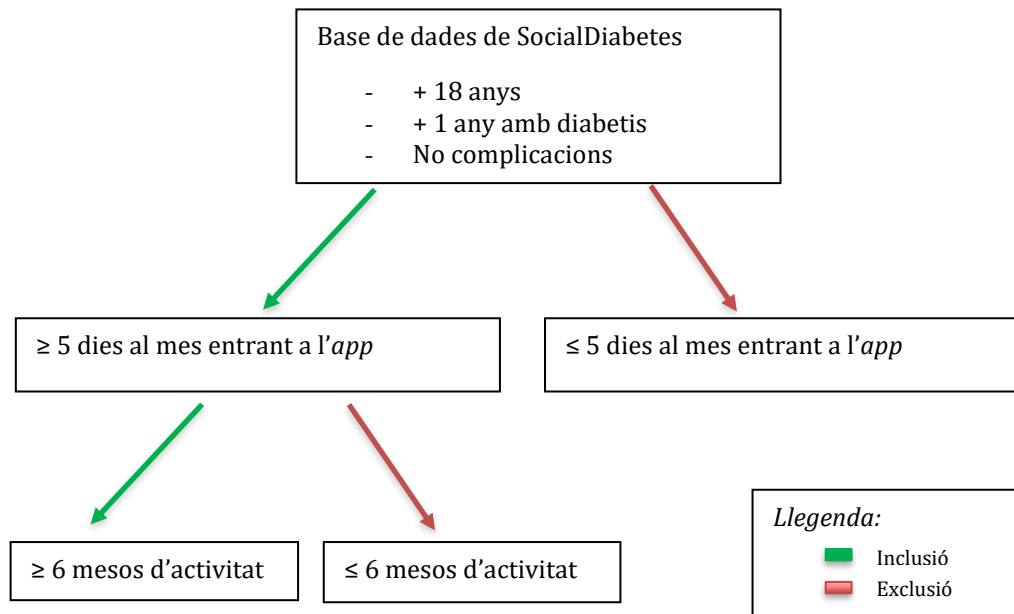


Figura 18. Diagrama de flux del criteri d'inclusió/exclusió del cas d'estudi de l'aplicació a la base de dades de SocialDiabetes.

Per realitzar l'estudi, es va seleccionar primer un subconjunt d'usuaris amb consentiment informat de la base de dades de SDA. Es va aplicar un criteri d'inclusió amb consentiment informat que consistia en una anàlisi d'un informe sobre l'ús de l'app en el qual se seleccionaven els usuaris que es connectaven almenys 5 dies per mes durant almenys 6 mesos (connexió ≥ 5 dies/mes per a ≥ 6 mesos). Els usuaris devien ser prèviament distingits segons si tenien DMT1 o tipus 2, ja que el maneig de la malaltia entre ambdues sol ser molt diferent. Finalment, per disposar d'una mostra adequada d'usuaris i obtenir resultats més precisos, es va utilitzar un criteri d'inclusió/exclusió diferent per a cadascun dels dos estudis. La Figura 18 mostra el criteri de manera detallada i esquematitzada.

2.4.1.1 Reducció de l'estimació de HbA1c

Es van incloure en l'estudi 211 usuaris de SDA, entre els quals 144 (68,2%) tenien DMT1 i 67 participants (31,8%) tenien diabetis mellitus tipus 2 (DMT2). Per a aquest estudi es va aplicar un criteri d'inclusió de la mitjana de GS, en el qual es van seleccionar participants amb nivells mitjans de GS basal ≥ 183 mg/dl (que representava eA1c $\geq 8\%$).

Entre els usuaris, 19 (9%) tenien un índex de massa corporal (IMC) inferior a 18,5, 98 (46,4%) entre 18,5 i 25, 74 (35,1%) entre 25 i 30, i 20 (9,5%) tenien un IMC superior a 30. En gairebé la meitat dels usuaris seleccionats (99/211), la diabetis va ser diagnosticada entre 10 i 30 anys enrere, el 40,3% (85/211) va ser diagnosticada feia menys de deu anys, i els altres usuaris (27/211) havien debutat feia més de 30 anys. 144 (68,2%) usuaris tenien DMT1, dels quals el 57,6% (83/144) eren homes i

el 42,4% (61/144) dones. L'edat mitjana dels homes era estadísticament més alta que la de les dones, 34,8 (SD=4,22) anys enfront de 31,93 (SD=3,14) anys, respectivament. D'altra banda, els participants amb DMT2 van constituir el 31,8% (67/211) del total de participants, sent el 74,6% (50/67) homes i el 25,4% (17/67) dones. En aquest cas, l'edat mitjana dels homes va ser major que la de les dones: 53,2 (SD=4,02) anys per als homes i 49,1 (SD=4,11) anys per a les dones.

La cohort es va dividir en 2 grups d'acord amb la intensitat del compromís de les aplicacions: el grup A representa el grup de compromís alt (registrant ≥ 15 vegades/mes per a ≥ 6 mesos); el grup B, el grup de compromís baix (registrant 5-10 vegades/mes per a ≥ 6 mesos). Aplicant aquest criteri, el grup A representa el 57% dels participants amb DMT1 (82/144) i el 67% dels participants amb T2DM (45/67). Els altres participants de tots dos grups, DMT1 i DMT2, van ser inclosos en el grup B, representant el 43% dels participants de DMT1 (62/133) i el 33% dels participants de T2DM (22/45).

Els nivells de GS basals, el mes 3 i el mes 6 es van calcular utilitzant la intercepció d'un model de regressió basat en les dades dels mesos 1, 4 i 7, respectivament. La HbA1c estimada es va calcular de manera basal, al mes 3 i al mes 6 utilitzant una anàlisi de regressió lineal com es descriu a [228]. Es va utilitzar la prova de *paired t-test* per comprovar la diferència mitjana entre la basal, els mesos 3 i 6.

2.4.1.2 Reducció dels riscos d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia

Es van analitzar un total de 2692 usuaris de SDA, dels quals 2248 (83,5%) dels participants tenien DMT1 i 444 (16,5%) dels participants tenien T2DM. El criteri d'inclusió d'aquesta anàlisi va consistir en la participació.

Entre el subconjunt seleccionat, 161 (6%) tenien un IMC inferior a 18,5, 1146 (42,6%) entre 18,5 i 25, 779 (28,9%) entre 25 i 30, i 606 (22,5%) tenien un IMC superior a 30. Més de la meitat d'ells van ser diagnosticats feia menys de deu anys (1404/2692), el 37,5% (1010/2692) va ser diagnosticat entre 10 i 30 anys, i els altres usuaris (278/2692) havien estat diagnosticats feia més de 30 anys.

Dels participants, 2248 (83,5%) tenien DMT1, dels quals el 59% (1326/2248) eren homes i el 41% (922/2248) dones. L'edat mitjana dels homes va ser estadísticament més alta que la de les dones, 36,7 (SD=4,98) anys enfront de 31,81 (SD=3,34) anys, respectivament. D'altra banda, els participants amb T2DM van constituir el 16,5% (444/2692) del total de participants, sent el 79,3% (352/444) homes i el 20,7% (92/444) dones. En aquest cas, l'edat mitjana dels homes va ser major que la de les dones: 55,2 (SD=4,22) anys per als homes i 48,7 (SD=4,41) anys per a les dones.

La cohort es va dividir en 2 grups segons la intensitat del compromís de les aplicacions: grup A, el grup de compromís alt (registrant ≥ 60 vegades/mes per a ≥ 6 mesos); grup B, el grup de compromís baix (registrant 5-10 vegades/mes per a ≥ 6 mesos). Aplicant aquest criteri, el grup A representa el 86% dels participants amb DMT1 (1944/2248) i el 66% dels participants amb DMT2 (292/444). Els altres participants de tots dos, DMT1 i DMT2 van ser inclosos en el grup B, representant el

14% dels participants de DMT1 (304/2248) i el 34% dels participants de DMT2 (152/444).

Els índexs de risc LBGI i HBGI es van calcular segons els mètodes descrits en l'estudi de Holtz et al [229]. És ben sabut que aquests índexs es correlacionen amb el risc de tenir esdeveniments hipoglucèmics i hiperglucèmics respectivament [230].

De cada grup es va seleccionar el quartil més alt en relació amb l'LBGI i l'HBGI en nivells basals (t1) (n1 = 486 i n2 = 73 per al grup A, n1 = 76 i n2 = 38 per al grup B). Es van analitzar els canvis en l'HBGI i l'LBGI en el mes 6 (t2). Es va utilitzar la prova de la *paired t-test* per comparar l'HBGI i l'LBGI entre la basal i el mes 6.

2.4.2 Resultats

En aquest apartat s'exposen els resultats obtinguts en l'estudi de les diferents eines d'avaluació del control glicèmic i de riscos d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia de la SDA, tenint en compte també la freqüència d'ús d'aquesta. En primer lloc se n'avalua l'HbA1c estimada dels diferents usuaris actius de l'app. En segon lloc, se'n mesura la reducció del risc de patir excursions hiperglucèmiques i/o hipoglucèmiques.

2.4.2.1 Reducció de l'HbA1c estimada

Els resultats de la GS basal per als grups A i B mb DMT1 van ser 213,61 (SD=31,57) mg/dl i 206,43 (SD=18,65) mg/dl, que van disminuir a 175,15 (SD=37,88) mg/dl i 180,60 (SD=40,47) mg/dl en el sisè mes, respectivament. La mitjana de la reducció de la GS basal va ser del 18% (P<.001) i del 13% (P=.001) per als grups A i B, respectivament. Per als grups amb DMT2, el nivell basal de la GS va ser de 218,77 (SD=40,18) mg/dl i 232,55 (SD=46,78) mg/dl, respectivament, que va disminuir a 160,51 (SD=39,32) mg/dl i 173,14 (SD=52,81) mg/dl al mes 6 per als grups A i B, respectivament. La mitjana de la reducció de la GS basal va ser del 27% (P<.001) i del 26% (P<.001) en el sisè mes per als grups A i B, respectivament.

Basant-se en la reducció de la GS, això correspon a una reducció de l'eA1c d'aproximadament el 1,3% i el 0,9% per als grups A i B amb DMT1, respectivament, i el 2% per als grups A i B amb DMT2. Tots els resultats estadístics es resumeixen en la Taula 12 i poden veure's en la Figura 19.

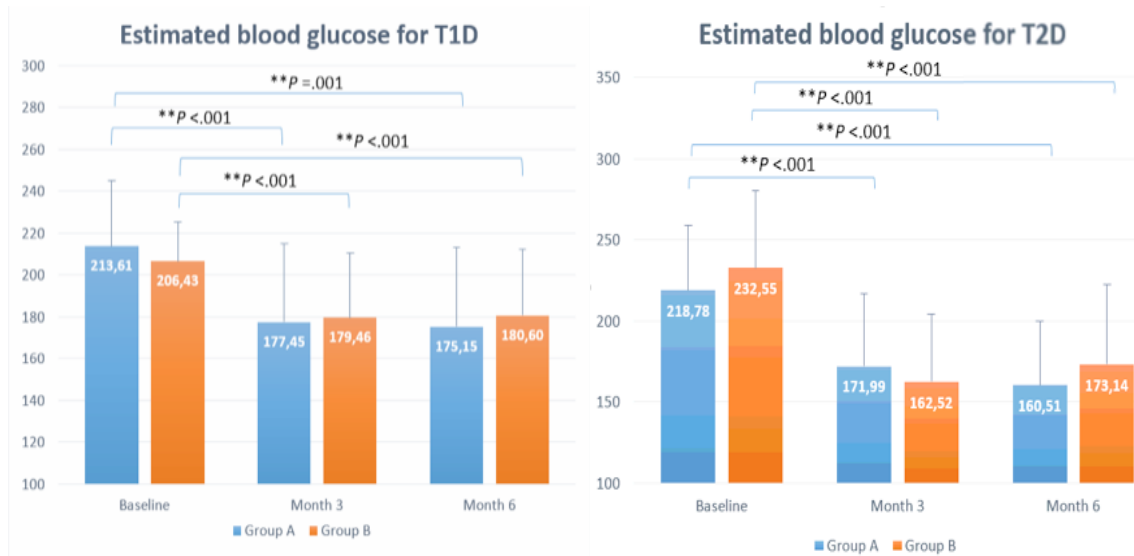


Figura 19. Gràfic evolutiu de la GS estimada dels usuaris amb DMT1 (esquerra) i dels usuaris amb DMT2 (dreta).

Taula 12. Evolució de la GS en usuaris amb DMT1 i amb DMT2.

		GS				
		Compromís	N	Basal (SD)	Mes 3 (SD)	Mes 6 (SD)
DMT1	Alt		82	213,61 (31,57)	177,45 (37,31)	175,15 (37,88)
	Baix		62	206,42 (18,65)	179,46 (30,99)	180,60 (31,57)
DMT2	Alt		45	218,78 (40,18)	171,99 (44,77)	160,51 (39,32)
	Baix		22	232,55 (47,78)	162,52 (41,65)	173,14 (49,08)

Pel que fa a la reducció de l'A1c estimada, això correspon a una reducció de l'HbA1c d'aproximadament el 1,3% i el 0,9% per als grups A i B amb DMT1, respectivament, i el 2% per als grups A i B amb DMT2, respectivament, i els resultats estadístics s'enumeren en la Taula 13 i es representen en la Figura 20.

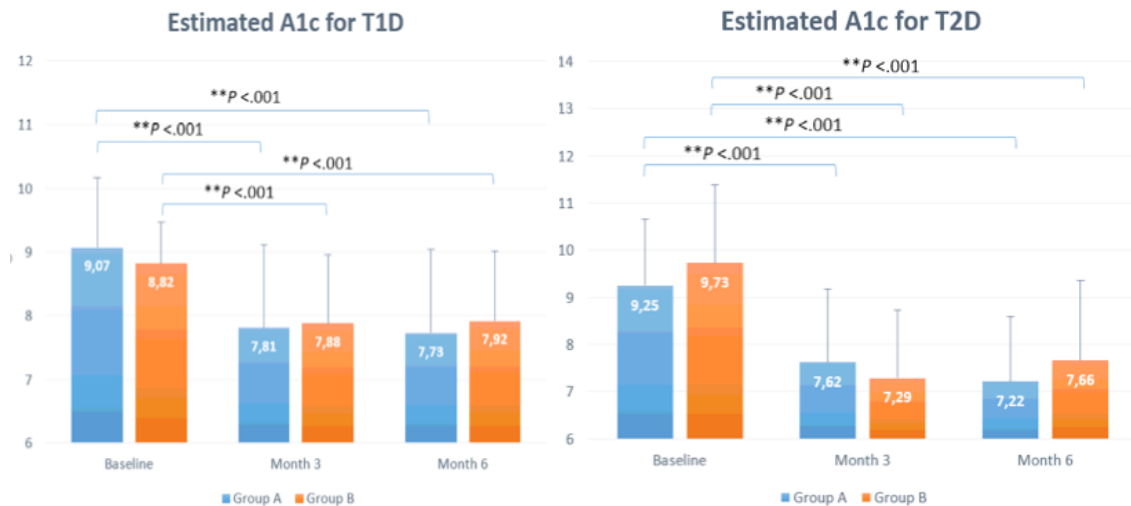


Figura 20. Gràfic evolutiu d l'A1c estimada dels usuaris amb DMT1 (esquerra) i amb DMT1 (dreta).

Taula 13. Evolució de l'HbA1c estimada en usuaris amb DMT1 i DMT2.

		HbA1c				
		Compromís	N	Basal (SD)	Mes 3 (SD)	Mes 6 (SD)
DMT1	Alt		82	9,07 (1,10)	7,81 (1,30)	7,73 (1,32)
	Baix		62	8,82 (0,65)	7,88 (1,08)	7,92 (1,10)
DMT2	Alt		45	9,25 (1,40)	7,62 (1,56)	7,22 (1,37)
	Baix		22	9,73 (1,66)	7,29 (1,45)	7,66 (1,71)

2.4.2.2 Reducció del risc d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia

Els resultats de l'LBGI basal per als grups A i B amb DMT1 van ser 5,2 (SD=3,9) i 4,4 (SD=2,3), els quals van disminuir a 3,4 (SD=3,3) i 3,4 (SD=1,9) en el sisè mes, respectivament; una reducció del 39% (P=.005) i del 22% (P=.02), respectivament, en la mitjana. Els resultats de referència de l'HBGI per als grups A i B van ser 12,6 (SD=4,3) i 10,6 (SD=4,03), que van disminuir a 9,0 (SD=6,5) i 8,6 (SD=4,7) en el mes 6, respectivament. La reducció mitjana de l'HBGI basal va ser del 30% (P=.001) i del 22% (P=.003), per als grups A i B, respectivament.

Per als usuaris amb DMT2, els nivells basals d'LBGI per als grups A i B van ser 1,52 (SD=1,15) i 2,62 (SD=1,76), que van disminuir a 1,13 (SD=1,14) i 2,12 (SD=0,96) al sisè mes, respectivament. La reducció mitjana de l'LBGI basal va ser del 25% (P=.01) i del 19% (P=.03) per als grups A i B, respectivament. Per l'HBGI, els

resultats basals per als grups A i B van ser 9,71 (SD=4,63) i 9,70 (SD=4,34) , que es van veure disminuïts a 4,27 (SD=4,26) i 5,57 (SD=2,61) al cap de sis mesos, respectivament. La reducció mitjana de l'HBGI basal va ser del 56% (P<.001) i del 44% (P<.001) per als grups A i B, respectivament. Tots els valors estadístics es poden observar en la Taula 14 i Figures 20 i 21.

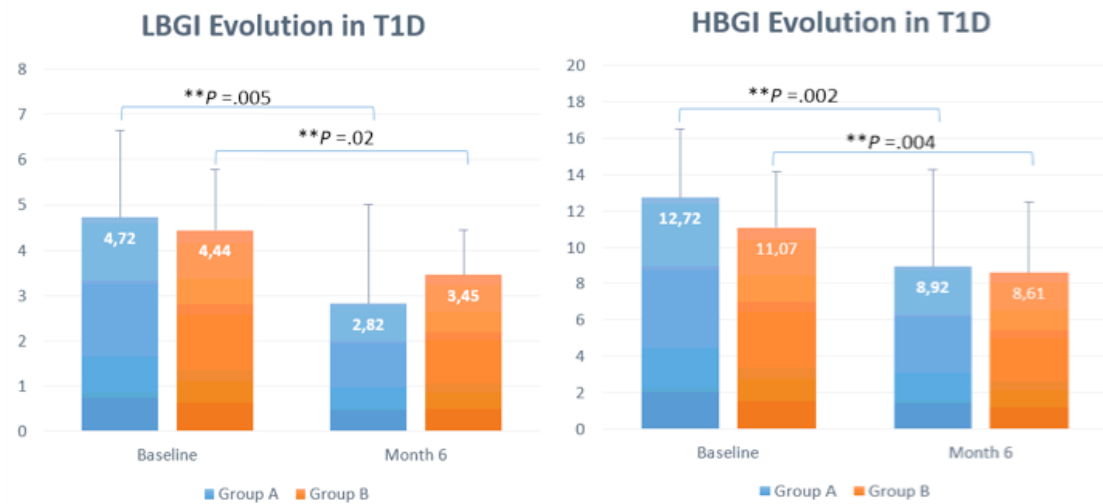


Figura 21. Gràfic evolutiu dels índex de risc LBGi (esquerra) i HBGI (dreta) per als usuaris amb DMT1.

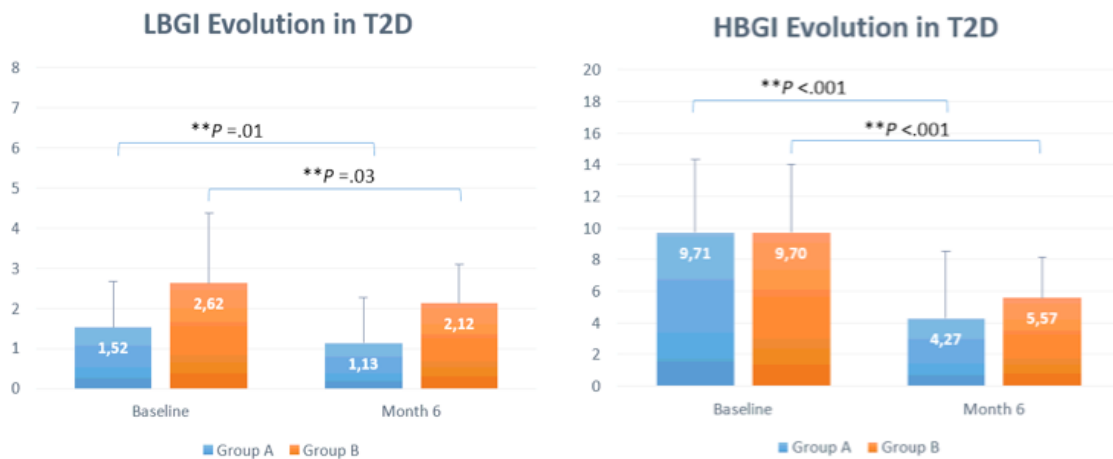


Figura 22. Gràfic evolutiu dels índex de risc LBGi (esquerra) i HBGI (dreta) per als usuaris amb DMT2.

Taula 14. Evolució dels paràmetres de risc LBGI i HBGI pels usuaris amb DMT1 i DMT2.

	Compromís	N	LBGI		HBGI	
			Basal (SD)	Mes 6 (SD)	Basal (SD)	Mes 6 (SD)
DMT1	Alt	486	4,44 (1,34)	3,45 (1,00)	9,73 (1,66)	8,61 (3,86)
	Baix	76	4,72 (1,93)	2,92 (2,20)	12,72 (3,79)	8,92 (5,35)
DMT2	Alt	73	2,62 (1,76)	2,12 (0,96)	9,70 (4,34)	5,57 (2,61)
	Baix	38	1,52 (1,15)	1,13 (1,14)	9,71 (4,63)	4,27 (4,26)

Per als usuaris amb DMT1, els resultats de l'LBGI basal pels grups A i B van ser 4.72 (SD=1,93) i 4.4 (SD=1,34), els quals van disminuir a t_2 fins a 2.92 (SD=2,20) i 3.45 (SD=1,01), respectivament; una reducció en la mitjana del 39% ($P=.005$) i del 22% ($P=.02$), respectivament.

Els resultats basals d'HBGI pels grups A i B van ser 12,72 (SD=3,79) i 11,07 (SD=3,07), i van disminuir a t_2 fins a 8,92 (SD=5,35) i 8,61 (SD=3,86) respectivament; una reducció de la mitjana del 30% ($P=.002$) i del 22% ($P=.004$), respectivament.

2.4.3 Discussió

En aquest estudi, s'han trobat reduccions significatives en els nivells de GS en tots els grups, independentment de la freqüència d'ús de l'app. També s'han observat millors resultats per als participants amb DMT2. Alhora hi ha hagut reduccions significatives en els nivells d'LBGI i HBGI en tots els grups, independentment de la freqüència d'ús de l'app. L'LBGI i l'HBGI de tots dos grups tendeixen a tenir valors similars després d'usar l'app durant 6 mesos. Finalment, també s'ha trobat un lleuger augment en l'HbA1c estimat entre 3 i 6 mesos. No obstant això, com el p-valor mostra en tots els casos, no és significatiu.

El canvi positiu tant en l'índex d'HbA1c com en l'índex de risc d'hipoglucèmia i hiperglucèmia, independentment de la freqüència d'ús de l'app per part dels usuaris, demostra la hipòtesi inicial, argumentant que la freqüència en l'ús de l'app no és tan

important com la consistència i la continuïtat de l'ús. Així doncs, la hipòtesi afirma que l'ús consistent i continu de l'app dona lloc a una millora del control de la glucèmia, independentment de la freqüència d'ús.

S'ha demostrat que la SDA ajuda als pacients en millorar el control de la malaltia, fins i tot durant l'ús poc freqüent de l'app. Probablement, això es deu a la capacitat del pacient d'aprendre habilitats de gestió de la malaltia a través de l'app, que ajuda en la presa de decisions i permet als usuaris reconèixer situacions específiques, fins i tot sense el suport constant de l'app. El que es necessita en aquest cas és una entrada regular a l'app, ja sigui en més o menys freqüència, per tal de mantenir un control adequat de la malaltia. Per tant, l'ús d'una freqüència més alta no es tradueix directament en una millora del rendiment o dels beneficis, sinó que el que es requereix és trobar un òptim entre la freqüència i la consistència.

En aquest estudi, s'ha considerat que el nombre limitat de participants i la dificultat d'accés a la base de dades de SocialDiabetes són limitacions de l'estudi. El principal problema era la necessitat que un director de projecte o un expert de l'empresa resolgués els problemes relacionats amb la base de dades per facilitar la reorganització de les dades. Per tant, va haver-hi una falta de comunicació entre l'entitat de l'app i el nostre grup de recerca, la qual cosa va fer que l'accés a la base de dades fos difícil. A més, a causa d'aquesta manca de reorganització, es va perdre una quantitat significativa de dades. Per aquesta raó, el nombre de participants va ser menor de l'esperat. En més detall, 11542 usuaris van ser analitzats, partint de més de 12000 usuaris registrats en la base de dades de SocialDiabetes amb el consentiment ètic acceptat. El problema es va basar en un error en l'enllaç que permetia als usuaris guardar els seus controls. A vegades, l'enllaç fallava i, en conseqüència, els controls es perdien. Un gran nombre d'usuaris no van poder registrar els seus propis controls i no van poder ser avaluats. Malgrat això, el nombre d'usuaris a avaluar era suficient perquè més del 95% dels usuaris van poder ser avaluats.

SocialDiabetes és la primera app que demostra que la creença que *"the more use, the better"* (com més ús, millor) no sempre és òptima. En el cas de la SDA, els resultats són similars per a tots dos casos d'usuaris, tant els de baixa com els d'alta freqüència d'ús. De totes maneres, l'ús de l'app pot impactar favorablement el control glucèmic. A més, és una de les poques aplicacions que pot millorar l'autocontrol tant per a pacients amb DMT1 com amb DMT2. Com s'ha dit anteriorment, el pacient pot aprendre a gestionar la seva malaltia amb aquesta app, la qual cosa augmenta l'apoderament del pacient i millora l'autocontrol, fins i tot per a una freqüència d'ús molt baixa.

Per tant, proposem que, una app innovadora com SocialDiabetes, podria ser la clau per fusionar l'apoderament del pacient amb la tecnologia m-health d'una manera holística. SocialDiabetes és una plataforma d'autocontrol per a usuaris amb qualsevol mena de diabetis que té com a objectiu ajudar les persones amb diabetis a portar una vida més saludable i còmoda. A través de l'activitat del pacient, SocialDiabetes proporciona eines, directrius i consells al pacient perquè pugui

millorar la seva gestió, coneixement i motivació d'autocura cap a la seva malaltia. D'aquesta manera, l'apoderament del pacient augmenta quan les persones amb diabetis experimenten una millora en el control de la glucèmia i una disminució de la càrrega a través de l'app, la qual cosa també condueix a una millor retenció de l'usuari.

PREDICCIÓ I PREVENCIÓ D'HIPOGLUCÈMIES MITJANÇANT TÈCNIQUES DE MACHINE LEARNING

En aquest capítol es presenta una innovadora estratègia per millorar la predicció i prevenció dels episodis d'hipoglucèmia nocturna per a les persones amb diabetis mellitus tipus 1 (DMT1) sota la teràpia de múltiples dosis d'insulina (MDI). En primer lloc, s'introdueix una profunda anàlisi de dades amb noves característiques per ser analitzades i integrades en el model. En segon lloc, es realitza una comparativa de diferents tècniques de *Machine Learning* (ML) i s'apliquen mètriques de rendiment per tal d'avaluar-ne la més òptima. En tercer lloc, es dissenyen models poblacionals i personalitzats per tal d'examinar-ne l'eficàcia, i se'n fa un estudi de l'activitat física. Posteriorment, s'explica i valida el nou model generat. I finalment, s'avalua el mecanisme en un cas d'estudi mitjançant la implementació d'una aplicació (app) mòbil.

Com s'ha vist en seccions anteriors, les hipoglucèmies nocturnes (HN) són una de les situacions més temudes i perilloses a què s'exposen les persones amb DMT1 a causa del tractament intensiu amb insulina. El ML és un camp de la intel·ligència artificial (IA) que s'utilitza en l'anàlisi de dades per crear models computacionals basats en dades retrospectives, mitjançant algorismes que proporcionen un poderós marc conceptual i analític capaç d'integrar múltiples tipus de dades. Una de les aplicacions més notòries dels mètodes d'aprenentatge automàtic en les dades relacionades amb la diabetis se centra en la predicció dels nivells de glucosa a la sang, especialment després de la introducció dels monitors continus de glucosa (CGM).

Per aquesta raó, es presenta un algorisme per reduir el nombre d' HN, provat i validat de manera *in-silico*, proporcionant un sistema de suport a la presa de decisions a les persones amb DMT1 i millorant l'autoconfiança durant la gestió de la malaltia. La proposta continua en el camí de dissenyar un model a través d'un conjunt de dades de pacients múltiples capaç de predir els valors futurs dels nivells de glucosa d'un nou pacient. Per tant, aquest document avalua la viabilitat dels models predictius basats en ML per predir l'ocurrència d'HN, tenint en compte les

dades relacionades amb la gestió de la DMT1 sota la teràpia de MDI, que estan més exposats a aquest tipus d'esdeveniments que els usuaris amb *sensor augmented pumps* (SAP), i de l'activitat física. Per això, els objectius principals d'aquest estudi són els següents:

- a) Reduir el nombre d' HN a persones amb DMT1 sota teràpia MDI millorant el sistema implementat anteriorment, optimitzant la formulació dels algoritmes utilitzats per a la predicció en proves anteriors i reduint el nombre de característiques per tal de millorar la precisió, possiblement aconseguir un horitzó de pronòstic molt més llarg, i augmentar la generalització i la solidesa de el model.
- b) Generar un model de població vàlid per ser aplicat en poblacions específiques convertint el mètode en un instrument pràctic,
- c) Estudiar i aplicar mesures de mitigació per evitar els esdeveniments d'HN, A més, també s'ha establert la quantitat de carbohidrats (CHO) necessària, i s'han proposat diversos possibles refrigeris que pot consumir un pacient d'acord amb els resultats.

3.1 Anàlisi de dades

En aquest apartat, es descriuen els diferents passos que s'han seguit per tal d'adquirir i utilitzar una cohort real específica i amb unes característiques favorables per a l'obtenció posterior de resultats útils.

3.1.1 Adquisició de dades

Com s'ha dit anteriorment, la primera intenció d'aquest projecte és desenvolupar un algoritme d'aprenentatge automàtic que redueixi el nombre d'esdeveniments hipoglucèmics nocturns. Abans de l'aplicació de les tècniques de ML, cal recollir i analitzar un conjunt de dades en particular per tenir una cohort específica de pacients. En aquest projecte, les dades explotades provenen d'un conjunt de deu adults amb DMT1 que van ser estudiats durant 12 setmanes en un assaig clínic realitzat per Bertachi et al [30]. L'estudi va ser dissenyat per monitoritzar a aquests pacients a casa seva en condicions de vida normals, i per recollir dades sobre les seves activitats diàries. Les dades recopilades es van obtenir a partir de la informació sobre la seva gestió de la dmt1, el sistema de CGM FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, EUA) que monitoritza la concentració intersticial de glucosa, i la polsera Fitbit High HR (Fitbit, Inc., San Francisco, CA, EUA) per obtenir dades relacionades amb l'activitat física i els períodes de son.

L'assaig clínic va ser aprovat pel comitè d'ètica local i es va obtenir el consentiment informat per escrit de cada participant. L'estudi es va registrar a ClinicalTrials.gov (NCT03711656) i els pacients inscrits en l'estudi havien de complir els següents

criteris d'inclusió: edat > 18 anys; amb DMT1 durant al menys 5 anys; tractats amb MDI; utilitzant un anàleg d'insulina d'acció ràpida com insulina prandial1 i un anàleg d'insulina basal; amb una hemoglobina glicosilada (HbA1) entre 6,5% i 8,5%; practicar el recompte de CHO; ser capaç de comprendre i seguir les instruccions de l'estudi, inclòs l'ús d'un sistema de CGM escanejat de forma intermitent i de realitzar més de quatre SMBG per dia. A més, la particularitat del grup de pacients és que van haver de complir amb el següent: > 4 hipoglucèmies/setmana (incloent dia i nit) en les últimes 2 setmanes, i/o una hipoglucèmia severa (amb l'ajuda d'un tercer) durant l'últim any i/o una hipoglucèmia deteriorada de desconeixement.

3.1.2 Preprocessament de dades

Un cop acabat l'assaig clínic, les dades dels diferents dispositius integrats van ser recuperades per Bertachi et al [30] en un únic arxiu per a la seva posterior neteja i imputació. Aquests últims passos van ser necessaris perquè diversos pacients havien comès alguns errors a l'inserir les seves dosis d'insulina d'acció ràpida. Per fer front a aquest problema, la imputació de les dades que faltaven es va fer de manera directa: qualsevol bretxa en les dades de concentració de glucosa intersticial menor o igual a 120 minuts es va compensar mitjançant interpolació lineal. Per als buits més grans de 120 minuts, no es va realitzar cap imputació. Finalment, es va considerar un període de mostreig de 5 minuts per totes les dades, el que va reduir el nombre de mostres d'un sol dia a 288.

D'una banda, les variables recollides de sistema CGM van ser les concentracions intersticials de glucosa, les estimacions de menjars, les dosis de bolus d'insulina i les mesures de glucosa en sang. D'altra banda, les variables recollides per la polsera van ser el senyal de ritme cardíac, els passos realitzats, l'estimació de les calories cremades i el període de son. Totes les variables es van recollir amb les seves respectives marques de temps. Les dades recuperades dels sistemes de base de dades de l'CGM i de la polsera es van integrar i netejar.

3.1.3 Feature engineering

Com per a qualsevol tipus d'algoritme de ML, l'anàlisi de característiques és un pas fonamental en qualsevol procés de preparació de dades. Consisteix a utilitzar el coneixement i domini de les dades per crear característiques que facin funcionar els algoritmes [231]. Sense característiques rellevants no és possible entrenar un model precís, no importa com de complex sigui l'algoritme. De fet, les característiques utilitzades en un algoritme influeixen més en el resultat que qualsevol altre element i, per tant, un conjunt correcte de característiques pot millorar considerablement el rendiment del model.

Per tal de seleccionar les característiques més òptimes per entrenar els diferents models, s'han emprat les característiques dissenyades per Bertachi et al [30] però també s'han reduït per evitar la sobrecàrrega de el sistema i el sobre-ajustament

dels models. El sobre-ajustament significa que el model que hem entrenat s'ha entrenat massa bé i s'ajusta massa al conjunt de dades d'entrenament. Això sol passar quan el model és massa complex (és a dir, massa característiques/variables en comparació amb el nombre d'observacions). El model serà molt precís en les dades d'entrenament però pot ser molt inexacte en les dades no entrenades o noves. Això es deu al fet que el model aprèn o descriu el soroll en les dades de capacitació en lloc de les relacions reals entre les variables [232]. Per aquesta raó, després d'un estudi realitzat sobre les diferents variables, s'han eliminat les que s'han considerat irrellevants i s'han modificat d'altres.

Com es pot observar en la Taula 15, les característiques inicials componen una extensa llista que cal modificar per millorar el rendiment de l'algoritme i dels models desenvolupats. Tenint en compte que les característiques no poden eliminar-se a l'atzar, cal analitzar la pertinència de cada variable pel que fa a el problema de classificació.

Posteriorment, s'han aplicat tres models fisiològics a les dades per obtenir característiques de representació semi-contínua dels efectes de les dosis d'insulina d'acció ràpida, els carbohidrats estimats i els passos detectats. Primer, apliquem el model de *bolus on board* (BOB) [233] que estima la quantitat d'insulina activa en el nostre cos. En segon lloc, el model de *carbohydrates on board* (COB) [114] s'aplica en tots els registres dels menjars ingerides. El COB, conceptualment és similar a l'BOB, representa la quantitat de CHO consumits que encara no han aparegut en plasma. Finalment, el model *d'activity on board* (AOB) [163] representa els efectes acumulats d'activitat física en el cos. Es van considerar les 29 característiques extretes de les 6 hores de dades anteriors a l'inici de el període de son del pacient i proposades per Bertachi et al [30]. Es va realitzar un estudi de selecció de característiques d'aquestes variables i es van eliminar les que es van considerar irrellevants. Per tant, la variable de les calories va ser suprimida perquè estava estretament correlacionada amb els passos. Les característiques de l'àrea sota la corba, més coneguda en anglès com *area under de curve* (AUC) es van fusionar en una sola característica que considera el període de 4 hores abans de dormir. El mateix procés es va aplicar per als índex de risc de glucosa en sang baix (LBGI) i alt (HBGI), que són índexs de risc per predir la hipoglucèmia o la hiperglucèmia respectivament, més orientats a captar el risc d'hipoglucèmia i hiperglucèmia greus que a avaluar la variabilitat glucèmica [234]. El mateix s'ha fet per a les característiques de la taxa de canvi o *rate of change*, on només considerem una variable que té en compte els valors de l'última mitja hora. Per tant, els resultats van revelar un total de 17 característiques significatives:

- CGM [t]: Valor de GS del dispositiu CGM en el moment de la predicció (t).
- Mitjana CGM [t, t-60]: mitjana de les mesures intersticials de glucosa en l'última hora.
- Mitjana CGM [t-60, t-120]: mitjana de les mesures intersticials de glucosa entre una hora i dues hores abans del període de son.

- Mitjana CGM [t-120, t-180]: mitjana de les mesures intersticials de glucosa entre dues i tres hores abans del període de son.
- Mitjana CGM [t-180, t-240]: mitjana de les mesures intersticials mitjanes de glucosa entre tres i quatre hores abans del període de son.
- CGM mitjana [t-240, t-300]: mitjana de les mesures intersticials de glucosa entre quatre i cinc hores abans del període de son.
- CGM mitjana [t-300, t-360]: mitjana de les mesures intersticials de glucosa entre cinc i sis hores abans del període de son.
- ΔBG [t, t-30]: Variabilitat de GS de l'última mitja hora.
- ΔBG [t, t-60]: Variabilitat de GS de l'última hora.
- BOB: estimació de la insulina activa en el cos.
- COB: estimació dels CHO en el plasma.
- AOB: els efectes acumulats de l'activitat física en el cos.
- AUC70: valors representatius sobre l'acumulació d'hipoglucèmia durant les últimes 6 hores.
- LBGI [t-300, t-360]: variació de l'índex de risc de glucosa en sang baixa durant les últimes 6 hores.
- HBGI [t-300, t-360]: índex de risc de glucosa en sang alta durant les últimes 6 hores.
- *Rate of change* [t, t-30]: la variació dels valors de GS durant els últims 30 minuts abans del període de son.
- Passos: nombre de passos diaris.

De fet, el nombre de característiques s'ha reduït gairebé a la meitat. Inicialment hi havia 31 característiques, i després de l'anàlisi i l'enginyeria de dades, les característiques sumen 17. A més, cal assenyalar que per als models en què no s'ha tingut en compte l'activitat física, s'ha eliminat l'AOB.

Aquest estudi considera dos subconjunts de característiques. El primer subconjunt considera totes les variables esmentades anteriorment mentre que el segon subconjunt considera aquelles no relacionades amb el *tracker* d'activitat física. L'etiquetatge de classes es va realitzar 6 hores després de l'inici del son considerant el següent: si alguna lectura de la concentració intersticial de glucosa era inferior a 3,9 mmol/l (70 mg/dl), es considerava un esdeveniment. Tal instància va ser etiquetada com Classe 1 (nit amb hipoglucèmia). En cas contrari, es va assignar la Classe 0 (nit sense hipoglucèmia).

Taula 15. Taula comparativa entre les variables utilitzades en l'estudi de Bertachi et al [30] i les integrades en aquest estudi.

Features inicials		Features finals
BG sleep	Rate of change 0m5m	BG sleep
BOB sleep	Rate of change 5m10m	BOB sleep
COB sleep	Rate of change 10m15m	COB sleep
AOB sleep	Rate of change 15m20m	AOB sleep
Mean BG 0h1h	Rate of change 20m25m	Mean BG 0h1h
Mean BG 1h2h	Rate of change 25m30m	Mean BG 1h2h
Mean BG 2h3h	LBG1 0h4h	Mean BG 2h3h
Mean BG 3h4h	LBG1 0h6h	Mean BG 3h4h
Mean BG 4h5h	HBGI 0h4h	Mean BG 4h5h
Mean BG 5h6h	HBGI 0h6h	Mean BG 5h6h
AUC ₇₀ 0h1h	ΔBG 30min	AUC ₇₀ 0h6h
AUC ₇₀ 1h2h	ΔBG 60min	ΔBG 30min
AUC ₇₀ 2h3h	Calories 0h6h	ΔBG 60min
AUC ₇₀ 3h4h	Class label hypo 70	Rate of change 0m30m
AUC ₇₀ 4h5h	Class label hypo 54	LBG1 0h6h
AUC ₇₀ 5h6h		HBGI 0h6h
		Class label hypo 70

3.1.4 Processament de dades

Un cop seleccionades les característiques principals, s'obtenen les dades preseleccionades en els apartats anteriors i es creen aquestes variables. Per tal de fer-ho, serà necessari seleccionar cadascun dels sopars i validar-lo. Per a que sigui vàlid un sopar d'un usuari, cal que aquest usuari no hagi ingerit cap CHO ni abans ni després de l'àpat, ja que això podria alterar les dades i podria ser molt rellevant de cara al resultat i faria ballar-ne el criteri. Un cop fet el pas, llavors s'obtenen les 4 hores prèvies a l'àpat per tal de generar les característiques mencionades. Finalment, es tenen en compte les 6 hores posteriors a l'àpat per determinar si hi ha hagut una HN o no. D'aquesta manera es crearà una nova variable que serà l'*outcome*. En la Figura 23 s'esquematitza tot el sistema emprat per la preparació de les dades de cara al disseny i la implementació del nou model.

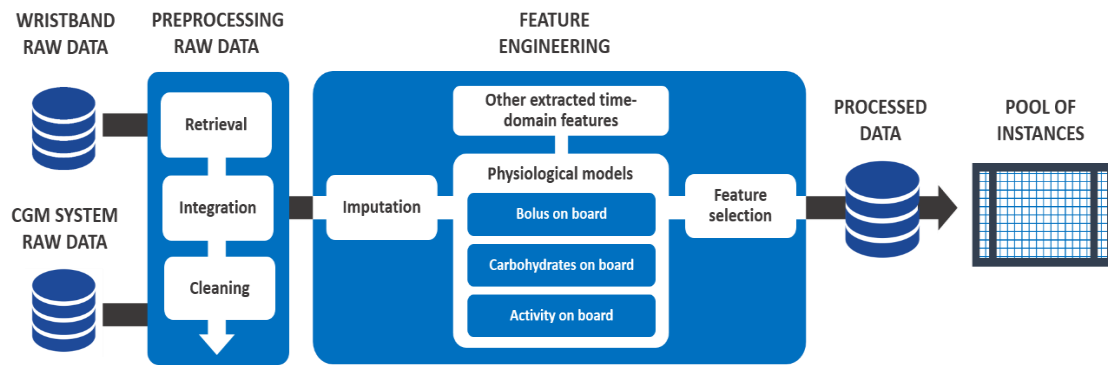


Figura 23. Metodologia aplicada per preparar les dades no processades pel model de machine learning.

3.2 Metodologia

En aquest secció, s'expliquen els diferents mètodes i procediments que s'han tingut en compte a l'hora de dissenyar i implementar el model de ML.

3.2.1 Selecció d'algoritmes

Una vegada que es seleccionen i calculen les característiques, el següent pas és generar el model. Per obtenir el més òptim, caldria tenir en compte totes les tècniques de ML possibles i obtenir-ne la millor.

L'aplicació de les tècniques de ML per al control de la diabetis ha estat àmpliament explorada [14]. Diferents iniciatives han tractat d'establir una classificació entre els diferents enfocaments i hi ha esdeveniments dignes de menció com el "BG Prediction Challenge" [235] que té per objectiu comparar el rendiment i la idoneïtat dels algoritmes presentats en un marc idèntic. No obstant això, no hi ha una resposta concloent sobre si existeix algun algoritme, o conjunt d'ells, que obtingui un millor rendiment global en la tasca de generar models per a la predicció dels valors de GS i, en la seva extensió, dels esdeveniments hiperglucèmics i hipoglucèmics [114], [236]. D'aquí que s'hagi realitzat un estudi preliminar d'un conjunt divers de tècniques de ML. Aquest estudi tenia per objectiu determinar la metodologia més adequada per a la generació de models de predicció binària utilitzant un conjunt d'algoritmes estàndard de ML de la biblioteca scikit-learn de Python. El conjunt inicial inclou les següents metodologies:

- a) *Artificial Neural Networks* (ANN): aquest algoritme utilitza els mètodes de taxa d'aprenentatge adaptatiu per establir taxes d'aprenentatge individuals per a cada paràmetre, combinant aquesta característica amb els avantatges de les tècniques d'optimització clàssiques, com el descens de gradient

- estocàstic i la propagació *root mean square* [237]. Com a optimitzador s'ha utilitzat l'estimació de moment adaptatiu "Adam".
- b) *Naïves Bayes* multinomial: aquesta tècnica suposa que tots els atributs/característiques són independents entre si, donat el context de la classe, i ignora totes les dependències entre les característiques [238]. Per optimitzar-lo, s'ha aplicat una funció de puntuació com a mesura de la sensibilitat als canvis de valor dels paràmetres.
 - c) Reforç adaptatiu, conegut en anglès com a AdaBoost: l'algoritme AdaBoost genera de forma iterativa un conjunt de diverses mostres febles i combina els seus resultats utilitzant la regla de la votació forçada com decisió final [239]. En aquest cas, el nombre màxim d'estimadors s'ha ajustat a 50 per ser optimitzat.
 - d) *Support vector machines* (SVM): les SVM estimen la funció de decisió òptima (en forma d'hiperplà) que pot separar les dues classes juntament amb l'objectiu de trobar l'hiperplà que maximitza la distància entre els punts més propers [240]. El nucli òptim per al conjunt de dades ha estat el "RBF" i s'ha optimitzat a través de la funció de puntuació. Les variables C i γ també han estat optimitzades.
 - e) Anàlisi discriminant lineal (LDA): aquesta tècnica transforma les característiques en un espai dimensional inferior, maximitzant la relació entre la variància entre classes i la variància en cada classe, assegurant així la màxima separabilitat de les classes [241].
 - f) Memòria a llarg i curt termini (LSTM): l'algoritme LSTM s'ha implementat com un model de previsió de sèries temporals amb el qual es poden tractar les dades de dependència a llarg termini [242]. És un tipus d'arquitectura de xarxa neuronal recurrent. La principal característica d'aquest algoritme és que pot intuir regles de sèries temporals per predir dades que encara no s'han produït.

L'estudi preliminar va consistir en una sèrie de proves preliminars sobre totes les instàncies disponibles per mesurar el rendiment de les tècniques proposades. El conjunt d'instàncies es va dividir en dades d'entrenament (80%) i dades de test (20%). Els resultats d'aquest estudi es mostren en la Taula 16. La taula mostra els resultats de la matriu de confusió juntament amb les mètriques de sensibilitat (SE) i d'especificitat (SP) dels models preliminars, així com també la seva precisió i eficàcia, coneguda en anglès com *accuracy* (ACC). Com que es considera desitjable trobar un compromís raonable entre l'exactitud del model de predicció i la seva capacitat de predicció [54], es va determinar l'elecció de l'algoritme amb percentatges més equilibrats de SE i SP. Per tant, l'algoritme de SVM va ser l'opció més òptima per implementar característiques més avançades. De fet, el SVM corrobora així la selecció de l'algoritme dels articles anteriors [30], [156].

Taula 16. Resultats preliminars obtinguts a partir de diferents tècniques de machine learning.

ALGORITME	TEST AMB ACTIVITAT FÍSICA					TEST SENSE ACTIVITAT FÍSICA				
	SE (%)	SP (%)	ACC (%)	Precisió	SE+SP	SE (%)	SP (%)	ACC (%)	Precisió	SE+SP
ANN	36,4	97,6	90,3	0,667	1,339	27,3	96,3	88,2	0,500	1,236
MULTINOMIAL NAÏVE BAYES	54,5	73,2	71,0	0,214	1,277	54,5	78,0	75,3	0,250	1,326
ADABOOST	36,4	92,7	86,0	0,400	1,290	27,3	90,2	82,8	0,273	1,175
SVM	72,7	73,2	73,1	0,267	1,459	72,7	65,9	66,7	0,222	1,386
LDA	9,1	97,6	87,1	0,333	1,067	18,2	98,8	89,2	0,667	1,170
LSTM	9,0	30,9	37,4	0,138	1,209	9,0	30,9	37,4	0,138	1,209

3.2.2 Mètriques de rendiment

El rendiment dels models de predicció generats en aquest estudi es va avaluar utilitzant diferents mètriques basades en la matriu de confusió. La SE, o taxa positiva veritable, mesura la proporció de positius veritables que s'identifiquen correctament com a tals, i l'SP, o taxa negativa veritable, mesura la proporció de negatius veritables que s'identifiquen correctament com a tals. L'exactitud d'un classificador representa la proporció de classificacions fetes correctament entre tots els exemples. Les mètriques emprades en l'estudi són representades en la Taula 17, on es defineixen el coeficient de correlació de Matthews (MCC), F1score i la mitjana geomètrica (Gmean).

Taula 17. Equacions de les mètriques de rendiment emprades. Abbreviations: true positive (TP), true negative (TN), false positive (FP), false negative (FN).

Mètriques de rendiment

$SE = \frac{TP}{TP + FN}$	$MCC = 2 * \frac{TP * TN - FP * FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}$
$SP = \frac{TN}{TN + FP}$	$F1score = \frac{2 * TP}{2TP + FP + FN}$
$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FN + FP}$	$Gmean = \sqrt{\frac{1}{SE * SP}}$

3.2.3 Aplicació dels algorismes

En aquest estudi es pretén investigar la necessitat de les dades d'un individu a l'entrenar un model i la capacitat de les tècniques de ML per fer front a la manca de dades personalitzades. Si bé la personalització dels models té l'avantatge òbvia de crear un model personalitzat que s'adapta perfectament a les característiques d'un pacient i un dispositiu de registre, també té múltiples desavantatges: i) limita la capacitat d'utilització de la fallada en el sentit que el sistema no pot utilitzar-se en un pacient fins que les dades hagin estat calibrades, ii) limita la capacitat de generalització del sistema i augmenta els riscos de sobre-ajustament. Per contra, aprendre un model d'un grup heterogeni de pacients augmenta la solidesa dels dispositius de registre [243]. Els models poblacionals tenen l'avantatge de crear un sistema comú per a tots els usuaris i, per tant, redueixen la càrrega de la computació i donen resultats més ràpids. No obstant això, aquesta variabilitat dels pacients limita greument l'ús dels models generals, que no poden captar els comportaments fisiològics específics dels individus [14].

Per tant, el següent pas va ser generar els models basats en dades de població i individuals. D'aquesta manera distingim entre models poblacionals i models personalitzats. Tot el procés està representat a la Figura 24:

- **Models poblacionals per pacient:** aquests models utilitzen un esquema de *leave-one-out*, el que implica totes les dades dels pacients excepte les d'un d'ells, que s'utilitzaran més tard per al test. Aquest conjunt de dades de test per a la validació del model és d'un pacient específic que ha de ser avaluat. Després, es crea un model per a cada pacient. El model de població general és útil per veure quins resultats s'obtindrien si el model s'apliqués a un pacient completament nou.
- **Models personalitzats:** el model personalitzat s'entrena i es valida amb les dades d'un pacient específic, que és útil bàsicament per crear un model per a aquest pacient en particular. Els mateixos passos s'apliquen per dissenyar aquests models. La principal i única diferència és que les dades utilitzades per a la implementació de cada model són d'un sol pacient. Per tant, també es genera un model per a cada pacient.

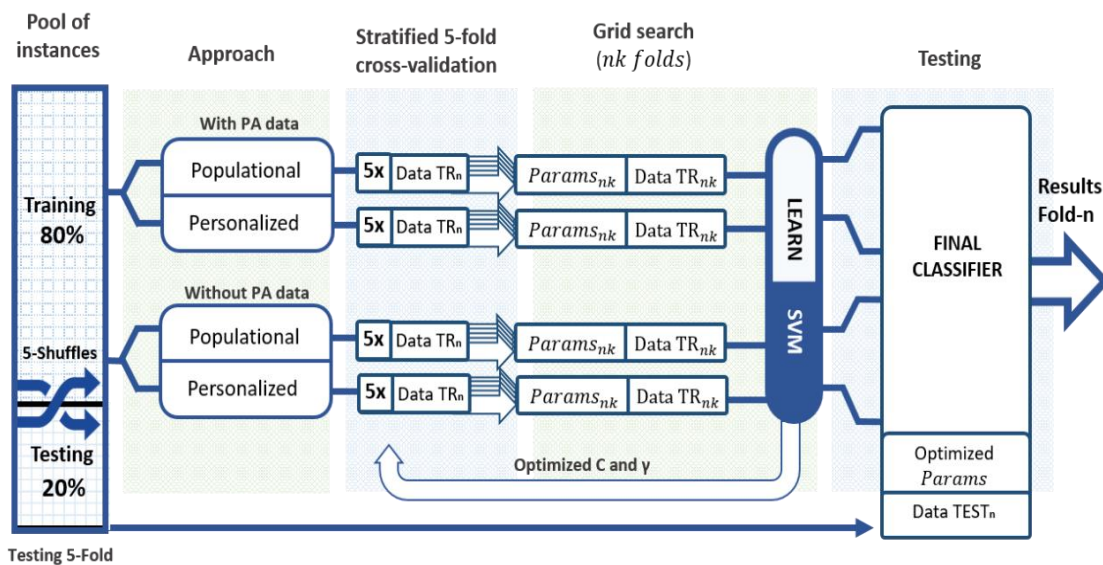


Figura 24. Diagrama general de la metodologia aplicada per dissenyar els models de machine learning.

Després de seleccionar les dades involucrades en cada un dels enfocaments, el procediment de construcció dels models és el mateix per a tots ells. Com es mostra a la Figura 16, les dades es van dividir en conjunts de dades d'entrenament (80%) i de test (20%) utilitzant un esquema *fivefold cross-validation* per assegurar la robustesa del model. L'optimització dels hiperparàmetres (C i γ) de cada model de predicció es va realitzar utilitzant una *fivefold cross-validation* estratificada. A causa de l'elevat desequilibri del problema abordat, aquest procés garanteix la robustesa i una distribució de classes similar a cada iteració. Finalment, el model es valida amb el conjunt de dades de test prèviament dividides. De les cinc iteracions es van obtenir els resultats de la mitjana de la SE i la SP, així com els de cada mètrica utilitzada (MCC, F1score i Gmean), per generar el model.

3.2.4 Mesures de mitigació

Havent desenvolupat un model poblacional, que ha estat el seleccionat per al següent pas, és ara essencial validar els resultats anteriors *in-silico* i aplicar mesures de mitigació per evitar que aquests esdeveniments ocorrin. Per dur a terme això, s'ha implementat un simulador en què s'han seleccionat diferents paràmetres per obtenir pacients virtuals amb un nombre similar d'HN que els pacients reals.

El simulador ha estat ajustat amb els resultats de SE i SP obtinguts prèviament. S'han utilitzat els resultats obtinguts amb la mètrica de rendiment Gmean, ja que és la més semblant a la dels pacients individuals amb una entrada similar. Per a la resta, les mitjanes resultants són amb entrades similars però no tots els pacients tenen les mateixes instàncies.

S'han dissenyat mesures de mitigació i s'han afegit a l'algoritme per tal de respondre cada vegada que el pacient tingués un esdeveniment d'hipoglucèmia. Les mesures

de mitigació consisteixen en donar al pacient una certa quantitat de CHO de rescat per evitar la caiguda glucèmica prevista. Així doncs, el simulador també s'ha modificat de manera que cada vegada que es produeix una mesura de mitigació s'afegeixen diversos carbohidrats al sistema.

Finalment, per determinar si els resultats de les dues simulacions són estadísticament significatius des de la *baseline*, s'ha realitzat una prova de rang signat de Wilcoxon.

3.3 Resultats

Un total de deu subjectes van completar l'estudi. L'edat mitjana va ser de 31,8 (desviació estàndard (SD)=16,8) anys, l'HbA1c del 7,3 (SD=0,5) %, l'índex de massa corporal 24,6 (SD=3,6) kg/m², i la durada de la diabetis 20,0 (SD=8,9) anys. Entre aquests, 8 (80%) eren dones.

El nombre mitjà de casos per pacient va ser de 67 (SD=28.2). Una descripció detallada del nombre de casos així com la seva distribució en Classe 0 (sense hipoglucèmia nocturna) i Classe 1 (hipoglucèmia detectada a la nit) es troba disponible en el document d'Arthur et al [30]. Entre aquests casos, el fet rellevant és que els esdeveniments d'hipoglucèmies nocturnes es van produir en aproximadament en un terç de les nits, sent 22 (SD=16,5) el percentatge de nits amb esdeveniments d'hipoglucèmia. A més, el nombre de casos per subjecte varia considerablement a causa d'errors tècnics del *tracker* d'activitat física, a la retirada de la polsera per part dels propis pacients o a alguna cosa semblant.

Es van avaluar els resultats dels deu pacients, tenint en compte els vectors de característiques que van obtenir les diferents mètriques MCC, F1-score i la Gmean entre totes les combinacions de característiques avaluades per la tècnica de SVM. Com ja s'ha esmentat, els resultats s'han obtingut incloent l'activitat física, així com excloent-ne les seves característiques.

3.3.1 Rendiment dels models de predicció

Les Taules 18 i 19 presenten els resultats de la metodologia proposada. La Taula 18 mostra els resultats dels models de predicció incloent la informació de l'activitat física i la Taula 19 excloent-la. Considerant les mitjanes de SE i SP obtingudes per a cada model, es pot afirmar que no hi ha molta diferència entre els models poblacionals i els personalitzats. A més d'aquest fet, els resultats per a les mètriques F1-score i Gmean en el cas del model poblacional mostren valors superiors. En general, la mètrica F1-score mostra millors resultats en comparació amb el MCC i la Gmean. Considerant els resultats globals de tots els pacients que utilitzen aquesta mètrica, s'evitaria gairebé el 75% de les HN, aconseguint una especificitat mitjana del 77% i del 68% en els models poblacionals i personalitzats, respectivament. Per als models que exclouen l'activitat física, els resultats van ser més pobres, el que

significa que les variables d'activitat física són realment importants. En aquest últim cas, es van obtenir millors resultats amb models optimitzats amb MCC.

Taula 18. Mediane de la sensitivitat (SE) i l'especificitat (SP) del model utilitzant la tècnica de support vector machines (SVM), incloent les mesures d'activitat física. S'han avaluat tres mètriques de rendiment diferents: MCC, F1score i Gmean.

Patient ID		SVM with MCC			SVM with F1score			SVM with Gmean		
		SE (%)	SP (%)	MCC	SE (%)	SP (%)	F1 score	SE (%)	SP (%)	Gmean
Population models	<i>All</i>	74	75	0,40	70	78	0,61	70	78	0,70
	<i>P12</i>	43	78	0,20	39	80	0,37	43	78	0,58
	<i>P18</i>	50	88	0,38	50	92	0,55	50	92	0,68
	<i>P23</i>	67	92	0,59	73	86	0,63	73	86	0,79
	<i>P29</i>	62	80	0,42	62	80	0,63	62	80	0,70
	<i>P34</i>	75	67	0,32	75	67	0,44	75	69	0,72
	<i>P40</i>	88	54	0,35	88	54	0,52	88	54	0,69
	<i>P45</i>	90	50	0,45	100	43	0,80	100	43	0,62
	<i>P51</i>	67	91	0,58	67	91	0,67	67	91	0,78
	<i>P56</i>	95	74	0,67	95	74	0,79	95	74	0,84
	<i>P62</i>	75	46	0,22	75	46	0,69	75	46	0,59
	Median:	71	76		74	77		74	76	
Individualized models	<i>P12</i>	71	50	0,23	67	50	0,37	65	60	0,61
	<i>P18</i>	88	75	0,54	73	100	0,40	78	50	0,55
	<i>P23</i>	73	60	0,22	75	100	0,50	69	67	0,68
	<i>P29</i>	67	62	0,24	56	67	0,57	70	75	0,75
	<i>P34</i>	83	50	0,29	91	50	0,50	91	67	0,78
	<i>P40</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	<i>P45</i>	80	100	0,73	67	75	0,67	50	75	0,50
	<i>P51</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	<i>P56</i>	83	67	0,31	86	67	0,67	62	67	0,65
	<i>P62</i>	75	75	0,45	75	69	0,76	75	67	0,63
		Median:	77,5	64,5		74	68		69,5	67

Taula 19. Mediane de la sensitivitat (SE) i l'especificitat (SP) del model utilitzant la tècnica de support vector machines (SVM), excloent les mesures d'activitat física. S'han avaluat tres mètriques de rendiment diferents: MCC, F1score i Gmean.

Patient ID		SVM with MCC			SVM with F1score			SVM with Gmean		
		SE (%)	SP (%)	MCC	SE (%)	SP (%)	F1 score	SE (%)	SP (%)	Gmean
Population models	All	71	73	0,37	71	73	0,60	70	73	0,70
	P12	33	75	0,08	42	75	0,37	42	75	0,56
	P18	64	82	0,40	45	92	0,50	45	92	0,65
	P23	73	84	0,51	73	85	0,61	73	85	0,79
	P29	56	75	0,31	56	70	0,58	56	70	0,63
	P34	77	65	0,32	77	65	0,45	77	65	0,71
	P40	86	63	0,39	86	63	0,52	86	63	0,73
	P45	86	69	0,56	86	69	0,84	86	69	0,77
	P51	67	82	0,44	67	82	0,44	67	82	0,44
	P56	90	69	0,56	85	69	0,71	85	69	0,76
	P62	63	65	0,28	63	65	0,66	63	65	0,71
	Median:	70	72		69	73		69	73	
Individualized models	P12	61	83	0,34	72	62	0,40	60	50	0,57
	P18	89	33	0,26	89	33	0,40	78	67	0,72
	P23	69	80	0,38	78	100	0,67	72	100	0,85
	P29	73	67	0,40	57	62	0,62	62	60	0,60
	P34	75	50	0,42	83	50	0,25	83	50	0,65
	P40	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	P45	50	75	0,25	50	75	0,75	50	75	0,58
	P51	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	P56	78	67	0,31	71	80	0,73	71	60	0,71
	P62	75	75	0,38	60	64	0,71	62	73	0,72
	Median:	73	75		71	64		66,5	63,5	

Considerant els resultats obtinguts amb els models poblacionals, es van obtenir millors resultats amb F1-score. No obstant això, F1-score i Gmean mostren acompliments bastant similars. A més, el model mostra que gairebé el 75% de les nits amb esdeveniments d'hipoglucèmia s'evitarien, aconseguint gairebé el 80% d'especificitat. El millor resultat es va obtenir per a l'individu P56, aconseguint el 95% de la sensibilitat i el 75% de l'especificitat. Els pitjors números es van obtenir per a l'individu P12, mostrant una sensibilitat del 39% i un 80% d'especificitat. Com s'ha dit abans, els resultats dels models sense informació de l'activitat física van ser més pobres. En aquest cas, els models van obtenir una mitjana de gairebé el 70% de la sensibilitat i una especificitat del 73%. Els millors resultats es van obtenir per

al P45 individual amb el 86% de sensibilitat i el 69% d'especificitat. Els pitjors resultats es van obtenir per a l'individu P12 aconseguint el 42% de sensibilitat i el 75% d'especificitat.

Considerant els models de població amb característiques d'activitat física, es va calcular també la mitjana de les corbes característiques d'operació del receptor (ROC) incloent les característiques d'activitat física i excloent-les (veure Figura 25). Els resultats van ser 81 (SD=0,07) i 80 (SD=0,06), respectivament.

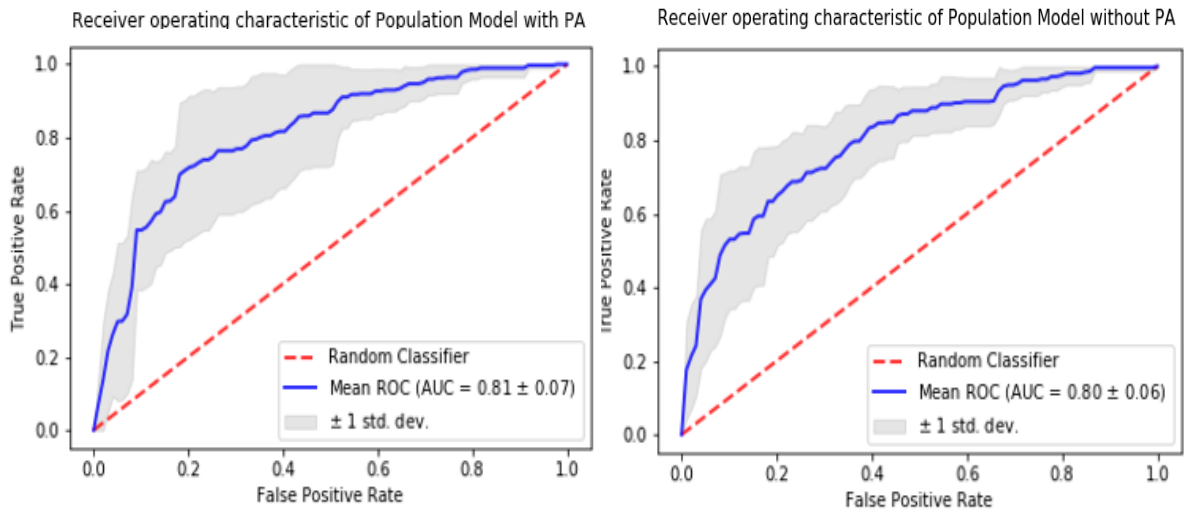


Figura 25. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves generades a partir dels models poblacionals. A l'esquerra es mostren els resultats dels models que inclouen mesures d'activitat física i a la dreta els models que les excloïen.

Pel que fa als models poblacionals per pacient tenint en compte l'activitat física, la mitjana de les corbes ROC va ser de 79 (SD=0,07). Per als models que excloïen les variables d'activitat física, la mitjana va ser 80 (SD=0,06). Els resultats es mostren a la Figura 26.

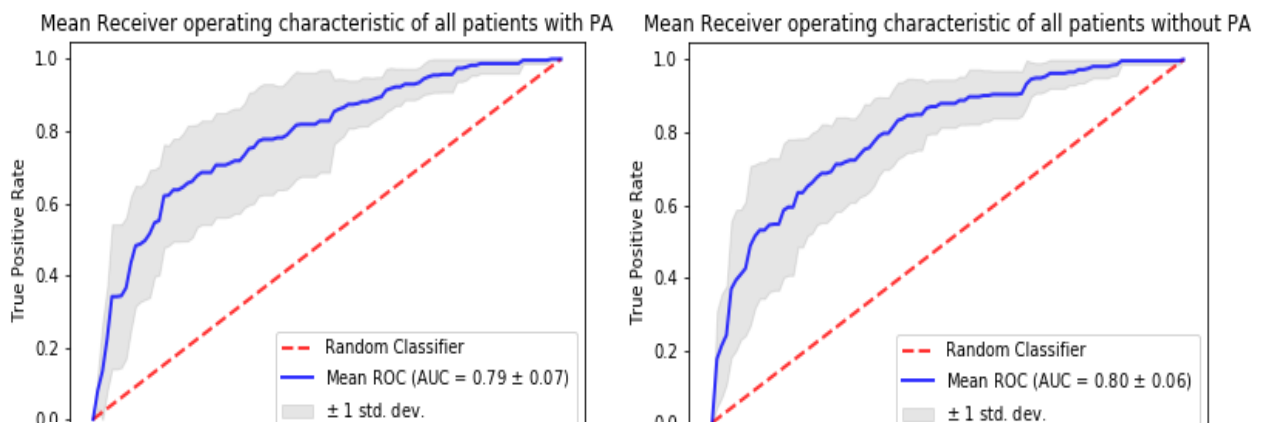


Figura 26. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves generades a partir dels models poblacionals per pacient. A l'esquerra es mostren els resultats dels models que inclouen mesures d'activitat física i a la dreta els models que les excloïen.

3.3.2 Desenvolupament de la validació del model

Havent desenvolupat un model poblacional que ha demostrat predir significativament les hipoglucèmies nocturnes, és ara essencial validar els resultats anteriors de manera *in-silico* i implementar mesures de mitigació per evitar que aquests esdeveniments ocorrin. D'aquesta manera, utilitzant la sensibilitat i especificitat abans esmentades, l'objectiu aquí és investigar els efectes de les accions de mitigació. Això es fa amb la finalitat de realitzar un estudi preclínic perquè més endavant es pugui establir un protocol de validació clínica a partir dels resultats obtinguts.

Les accions de mitigació consistiran en donar al pacient una certa quantitat de CHO de rescat per evitar la caiguda glucèmica prevista. En aquest cas, s'han examinat 20, 25, 30 i 35 grams de CHO de rescat per a tal fi. Els primers resultats suggereixen que amb la introducció de CHO de rescat hi ha realment una reducció en el nombre d'esdeveniments d'HN. No obstant això, la quantitat de CHO no sembla afectar realment als resultats. Això pot ser degut al fet que l'absorció de CHO en aquest cas és bastant ràpida. Per aquesta raó, s'ha realitzat un estudi conseqüent amb diferents τ_{max} també. Els resultats de la Taula 20 mostren que les constants de temps no necessàriament condueixen a millors resultats. Atès que una constant de temps de 20 minuts semblava massa baixa per obtenir una absorció satisfactòria i que una τ_{max} de 60 minuts no proporciona resultats superiors, el primer enfocament va ser triar una τ_{max} de 40 minuts.

Taula 20. Percentatge de nits amb esdeveniments d'hipoglucèmia entre les 00.00 i les 06.00h. Els resultats s'expressen en percentatges. La simulació basal correspon a la simulació sense carbohidrats.

Patient ID	Baseline	t=20	t=20	t=40	t=40	t=60	t=60
		Rescue CHO=20	Rescue CHO=30	Rescue CHO=20	Rescue CHO=30	Rescue CHO=20	Rescue CHO=30
P12	32.58	23.60	23.60	23.60	23.60	23.60	23.60
P18	30.34	19.10	19.10	20.22	19.10	21.35	21.35
P23	23.60	19.10	19.10	19.10	19.10	19.10	19.10
P29	32.58	23.60	23.60	28.09	26.97	29.21	28.09
P34	25.84	17.98	17.98	17.98	17.98	19.10	17.98
P40	35.96	22.47	22.47	22.47	22.47	23.60	22.47
P45	21.35	15.73	14.61	15.73	14.61	14.61	14.61
P51	38.20	24.72	23.60	25.84	24.72	24.72	24.72
P56	30.34	22.47	22.47	22.47	22.47	22.47	22.47
P62	34.83	21.35	21.35	25.84	21.35	28.09	26.97
Median:	31.46	21.91	21.91	22.47	21.91	23.03	22.47

A més, també és important tenir en compte que el temps d'absorció d'un *snack* determinat pot variar d'un pacient a un altre, i fins i tot pot variar dins d'un mateix pacient d'un dia a un altre. Per tant, cal un sistema de prevenció sòlid. Per comprovar si és així, s'ha traçat la prevenció d'un esdeveniment hipoglucèmic específic amb 30 grams de CHO i una τ_{max} de 40 minuts juntament amb una variabilitat de ± 10 minuts.

Com s'indica en els gràfics de la Figura 27, veiem que fins i tot amb una variable τ_{max} el sistema continua sent capaç d'evitar que l'esdeveniment ocorri. La línia blava correspon a la simulació de la *baseline* (és a dir, sense CHO de rescat), que en aquest cas delinea l'esdeveniment hipoglucèmic (glucosa en sang per sota de 70 mg/dl). D'altra banda, les línies taronja, groga i porpra corresponen a les mesures de mitigació amb 30 grams de CHO de rescat a $t_0 = 11:30pm$ i $\tau_{max} = 30 min$, $\tau_{max} = 40 min$, i $\tau_{max} = 50 min$, respectivament. En última instància, es pot afirmar que una τ_{max} de 40 minuts és apropiada per prevenir, i per tant evitar el tractament d'esdeveniments d'HN. A més, el sistema de prevenció dissenyat és prou robust per respondre tot i els lleugers canvis d'absorció, emulant els escenaris de la vida real.

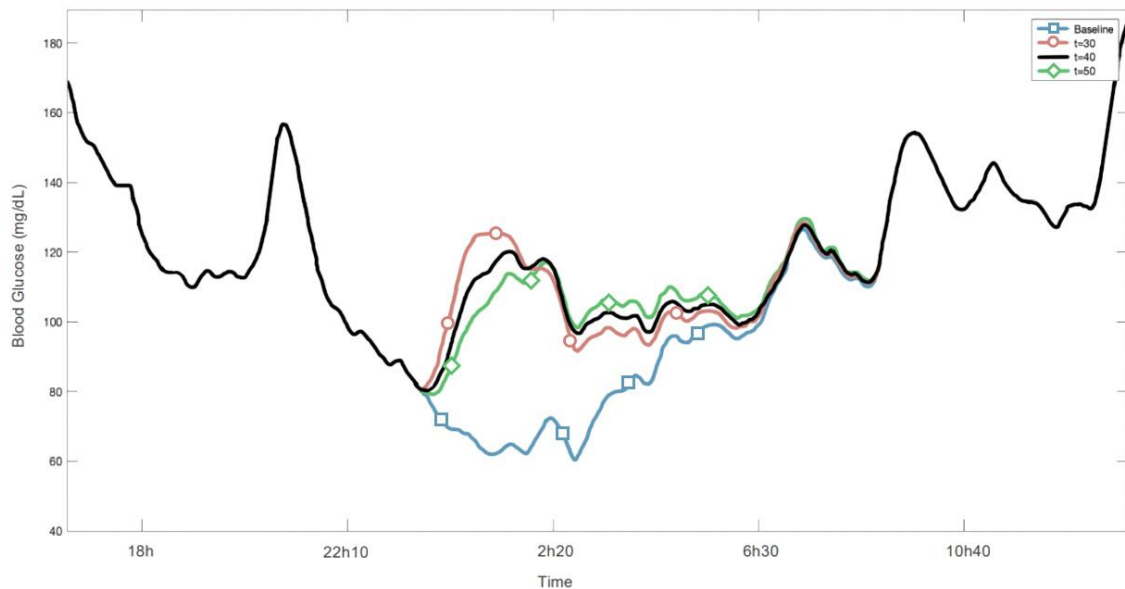


Figura 27. Exemple d'acció preventiva a un esdeveniment hipoglucèmic amb 30 grams de carbohidrats de rescat i diferents constants de temps.

Un cop determinada la τ_{max} , cal identificar la quantitat adequada de carbohidrats de rescat. Per a això, canviant ara la sensibilitat del sistema a 0,73 i l'especificitat a 0,82, més una $\tau_{max} = 40 min$, s'han avaluat diferents valors de CHO de rescat. En aquest cas, només s'han considerat 25 i 30 grams de CHO de rescat.

Dels resultats de la Taula 19, es desprèn clarament que amb una constant de temps de 40 minuts, 30 grams proporcionen millors resultats que 20 grams. A més, tenint en compte que la intenció és aconsellar al pacient que consumeixi un aliment lleuger

abans d'anar a dormir, 25 o 30 grams semblen quantitats apropiades en aquest sentit. En efecte, 20 grams no serien adequats per a una τ_{max} de 40 minuts, i 35 grams és una quantitat excessiva per a aquest tipus d'entrepà. D'aquí que s'hagin realitzat simulacions per verificar aquests supòsits. Els resultats d'aquestes simulacions, juntament amb l'anàlisi i les conclusions corresponents, es presenten en la secció "Cas d'estudi".

3.4 Discussió

En aquest estudi s'ha desenvolupat un model poblacional capaç de predir més del 40% d'HN, convertint el model teòric d'Arthur et al [30] en un cas pràctic, gràcies a la inclusió de mesures de mitigació. A més, s'ha dut a terme un estudi preclínic per procedir als assajos clínics, pels quals també se n'ha elaborat un protocol.

Es va adoptar la mètrica Gmean per seleccionar el millor model de predicció, no només per obtenir millors resultats, sinó també perquè aplica el mateix pes a les mètriques SE i SP. Encara que l'objectiu principal és evitar HN, els beneficis s'han d'equilibrar amb els possibles efectes secundaris, com els falsos positius que poden conduir a valors de GS no desitjats.

Pel que fa als diferents models estudiats, el model poblacional va mostrar resultats prou similars als models individuals. Aquest model s'ha aplicat al simulador tenint en compte la base de dades limitada de l'estudi i els beneficis esmentats anteriorment que aporta. Els resultats del simulador han estat encoratjadors ja que s'ha observat que es podria evitar al voltant d'un terç dels esdeveniments d'hipoglucèmia nocturns. Amb aquests resultats podem corroborar que una predicció més precisa de les alarmes d'esdeveniments hipoglucèmics/hiperglucèmics pot facilitar una millor gestió de la malaltia a curt termini i fer que els models de predicció siguin més fiables tant per als metges com per als pacients que utilitzen la teràpia MDI [54]. Moltes propostes [30], [163], [236], [244] han estat desenvolupades sense evidència clínica perquè només estan validades amb dades *in-silico*. Hem dut a terme un simulador usant una cohort de pacients amb condicions similars a les del grup real, convertint el model teòric en pràctic.

L'algorisme de mesures de mitigació ha estat dissenyat de manera que si el model prediu una HN, el pacient ha de consumir certa quantitat de CHO. Els resultats estadístics de cada simulació confirmen que 30 grams de CHO és de fet el valor més apropiat per prevenir una HN. Sent 30 grams de CHO de rescat el valor òptim per prevenir la HN, podem determinar que aquest és el valor amb el qual el temps per sota de 70 mg/dl disminueix més, amb gairebé un 35% de reducció, mentre que augmenta el temps en el rang objectiu en un 1,3%.

També cal esmentar que s'ha triat un τ_{max} de 40 minuts perquè semblava el temps d'absorció més adequat per al tipus d'*snack* que és aconsellable per al pacient abans d'anar a dormir. Certament, hem de ser conscients que abans d'anar a dormir, no podem demanar-li al pacient que mengi un altre àpat, però tot i així necessitem una

taxa d'absorció lenta de CHO. En aquesta situació, la recomanació més comuna és prendre un got de llet amb galetes o alguna cosa semblant, com s'ha mencionat anteriorment.

Amb aquest model final, és important emfatitzar que les HN s'han reduït clínicament en més d'un 40%. Això seria notablement útil tant per als pacients com per als metges, ja que l'aparició de situacions de major risc associat es reduiria considerablement.

També hem realitzat un estudi de l'activitat física, del qual hem pogut extreure que és un factor important a tenir en compte per al desenvolupament de les hipoglucèmies. Els resultats han estat millors quan s'han inclòs les característiques de l'activitat física, corroborant les teories anteriors [29], [30], [236], [244]. Per tant, els dispositius de vigilància i els sensors d'activitat física s'han d'actualitzar activament, perquè la inclusió de les senyals relacionades amb l'exercici en les futures estratègies de modelització constitueix una oportunitat d'investigació molt important [54].

En aquest estudi, considerem el nombre limitat d'instàncies com una limitació de l'estudi. Tant és així que falten dades o fins i tot alguns moments. Probablement, en un estudi amb un període de seguiment dels pacients més llarg, es podrien obtenir millores en els models pels pacients i sobretot, en els personalitzats. El nostre estudi va incloure un grup focalitzat de pacients amb DMT1 particularment predisposats a HN. Per tant, no sabem si els resultats s'aplicarien als participants amb un menor risc d'hipoglucèmia.

3.5 Cas d'estudi: Hypomin

En aquest apartat es presenta una app mòbil dissenyada per tal de rebre dades a temps real de pacients reals amb DMT1 i proporcionar-los suport a la presa de decisions per a l'autogestió de la malaltia. L'app va ser implementada per a mòbils Android ja que són els que donaven més accés a dades rellevants de CGM i activitat física. Per a ser testejada i validada, es va dur a terme l'assaig clínic.

3.5.1 Implementació d'una app mòbil per a un assaig clínic

Una de les majors dificultats o de les majors pors dels pacients amb DMT1 és el risc de patir una HN. És per això, que s'ha procedit a crear una app mòbil com a eina de suport per a la predicció i prevenció d'aquests esdeveniments. La idea és testejar i validar aquesta app a través d'un assaig clínic de cara a ser llançada al mercat en un futur. per tal de fer-ho, caldrà redissenyar l'app actual per tal que tingui totes les funcions necessàries que duen incorporades les aplicacions *mobile health* (m-health) actuals, amb l'addició d'aquesta nova característica.

Com es comenta anteriorment, els beneficis i afectes de les aplicacions m-health actuals estan sent rellevants. Però encara és necessari fer front a un dels aspectes més durs que pateixen els pacients amb DMT1, les hipoglucèmies. És per això que s'ha implementat el model presentat a la secció 3.2 i el següent pas és integrar-lo en una app m-health per tal de millorar-ne les prestacions de les actuals i fer front a aquest tipus de situacions. Per això, s'ha dut a terme un cas d'estudi per dissenyar una app, anomenada "Hypomin", que podria ser implementada a qualsevol pacient amb DMT1 i que es comunica de manera directa per tal de donar suport instantani i proporcionar dades a temps real.

"Hypomin" és una app mòbil mèdica que serveix com a suport a la presa de decisions per a les persones amb DMT1, millorant la seva qualitat de vida i ajudant a l'autogestió i el control de la seva malaltia. Els plans d'alarmes i avisos han estat dissenyats sota la supervisió i els paràmetres de guies clínics i professionals de la salut de l'Hospital Clínic experts en diabetis. L'app ha estat dissenyada no només per prevenir els esdeveniments hipoglucèmics, sinó per reduir-ne el seu nombre. La idea és integrar aquesta funció amb d'altres que ja existeixen actualment per tal de donar al pacient la millor assistència per a la gestió de la seva malaltia i a l'hora evitar possibles situacions de risc. En la Taula 21 es mostra una comparació de les funcionalitats que duen incorporades les aplicacions actuals i les que inclou "Hypomin". Bàsicament, l'app avisa de si hi ha possibilitat o no de patir una hipoglucèmia just quan l'usuari entra a l'app i demana una predicció. Normalment, el criteri establert en la versió actual és perquè aquesta situació es doni abans d'anar a dormir, per prevenir hipoglucèmies nocturnes. (Treballs futurs han de centrar-se en situacions d'hipoglucèmies postprandials). A part d'aquesta funció, l'app mòbil permet al pacient monitoritzar la seva GS, entre d'altres.

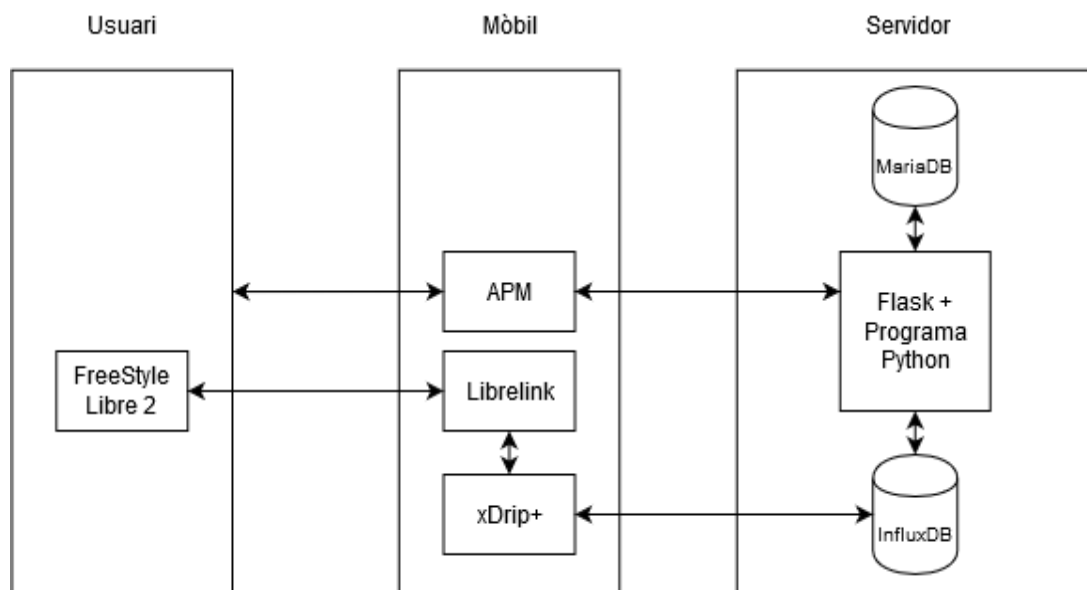


Figura 28. Esquema d'estructura de l'aplicació.

Tal i com es mostra en la Figura 28, les dades de cada pacient són guardades al dispositiu i enviades al servidor just en el moment en què l'usuari demana una predicció. D'aquesta manera, els proveïdors poden validar les dades rebudes al moment i l'algoritme presentat en la secció 3.2 pot ser aplicat sobre les dades recopilades abans de la predicció. Un cop s'executa el model, es mostra un missatge d'alarma a la pantalla del dispositiu per tal d'avisar a l'usuari del seu estat de cara a la nit, si pot anar a dormir tranquil·lament o bé si té cert risc de patir una hipoglucèmia. Si es dona el segon cas, es duran a terme accions de mitigació. Aquestes accions de mitigació consten d'una sèrie de suggeriments de ingesta de carbohidrats de rescat per tal que la situació es reverteixi. En el següent apartat s'expliquen aquestes accions de mitigació en més detall.

Taula 21. Comparativa de les diferents aplicacions m-health disponibles al mercat respecte "Hypomin".

APP	Predicció d'hipoglucèmies postprandials	Predicció d'hipoglucèmies nocturnes
<i>Glooko</i>	✗	✗
<i>MyNet Calorie Counter</i>	✗	✗
<i>MySugr</i>	✗	✗
<i>BG Monitor Diabetes</i>	✗	✗
<i>Health2Sync</i>	✗	✗
<i>Glucose Buddy</i>	✗	✗
<i>Diabetes Connect</i>	✗	✗
<i>Diabetes: M</i>	✗	✗
<i>Sugar Sense Diabetes App</i>	✗	✗
<i>One Touch Reveal</i>	✓	✗
<i>SocialDiabetes</i>	✓	✗
HypoMin	✓	✓

3.5.2 Simulador testejat *in-silico* per a l'assaig clínic

Com a conseqüència dels resultats obtinguts en la secció "Validació del model", tant els models predictius com les mesures de mitigació s'han testejat i validat en un simulador virtual de pacients amb DMT1.

S'han realitzat simulacions fixant la SE del simulador a 0,73 i la SP a 0,82, emprant una τ_{max} de 40 minuts i introduint 25 o 30 grams de CHO de rescat. Els resultats es presenten a la Taula 22 i demostren dues coses. En primer lloc, atès que els *p-values* són tots dos de .002, podem afirmar que la ingesta d'aquesta quantitat de CHO reduirà significativament l'ocurrència d'HN. En segon lloc, la dosi de 30 grams de CHO de rescat proporciona millors resultats que la de 25 grams. De fet, amb 30 grams s'aconsegueix gairebé una reducció del 33% d'HN, mentre que amb 25 grams, la reducció és del voltant del 29%.

Taula 22. Percentatge de nits amb hipoglucèmia nocturna entre les 00:00 i les 06:00 hores per 25 i 30 grams de CHO de rescat. Els resultats són expressats en percentatge, excepte el nombre d'hipoglucèmies i els *p-values*.

ID Pacient	Sense rescat de CHO (Baseline)		Rescat CHO = 25			Rescat CHO = 30		
	% de nits amb HN	#Hypos	% de nits amb HN	# Hypos	% Reducció	% de nits amb HN	# Hypos	% Reducció
P12	32,58	29	28,09	25	13.8%	17,98	16	44,8%
P18	30,34	27	19,10	17	37.0%	15,73	14	48,1%
P23	23,60	21	12,36	11	47.6%	16,85	15	28,6%
P29	32,58	29	24,72	22	24.1%	24,72	22	24,1%
P34	25,84	23	19,10	17	26.1%	17,98	16	30,4%
P40	35,96	32	22,47	20	37.5%	22,47	20	37,5%
P45	21,35	19	14,61	13	31.6%	15,73	14	26,3%
P51	38,20	34	31,46	28	17.6%	24,72	22	35,3%
P56	30,34	27	22,47	20	25.9%	21,35	19	29,6%
P62	34,83	31	20,22	18	41.9%	22,47	20	35,5%
Mediana:	31,46	28	21,35	19	28.8%	19,66	17,5	32,9%
P-value			.0020			.0020		

A part d'avaluar les diferents reduccions en el nombre de nits amb hipoglucèmia, és important avaluar els efectes dels CHO de rescat en els nivells de GS. Per a això, s'ha calculat el percentatge de temps en rang en diferents intervals glucèmics per a cada pacient. Els intervals seleccionats per a l'avaluació són:

- a) Per sota de 54: nivells de GS per sota de 54 mg/dl, també conegut com hipoglucèmia de nivell 2 [162]. Es refereix a la hipoglucèmia clínicament greu.
- b) Per sota de 70: nivells de GS per sota de 70 mg/dl, també conegut com hipoglucèmia de nivell 1 [163]. Es refereix als nivells de temps per sota de rang (TBR).
- c) 70-180: nivells de GS entre 70 i 180 mg/dl, també coneguts com a nivells de temps en rang (TIR).
- d) Per sobre de 180: Nivells de GS per sobre de 180 mg/dl, també conegut com a nivells de temps per sobre de rang (TAR).

Per a cada un d'aquests intervals s'ha calculat la mitjana i el rang interquartil per a la simulació de la *baseline*, i per a les simulacions tant amb 25 com amb 30 grams de CHO de rescat. A més, s'ha calculat la variació pel que fa a la simulació de la *baseline*, i el *p-value* de la corresponent prova de Wilcoxon. Els resultats es mostren a la Taula 23. El valor amb el qual més disminueix el temps per sota de 70 mg/dl és 30 grams, mentre que augmenta el temps en rang objectiu en un 1,3%, el que confirma que 30 grams és, de fet, el valor més apropiat per prevenir la HN. A més, el nombre de HN s'ha reduït en més d'un 40%. Tots els fets esmentats han mostrat *p-values* inferiors a 0,05, fet que indica una diferència estadísticament significativa respecte a la simulació dels valors basals.

Taula 23. Resultats estadístics del percentatge de temps en diferents intervals glucèmics. Cada interval de nivell de glucosa en sang és expressat en mg/dl.

	Baseline	CHO=25	Variació	p-value	CHO=30	Variació	p-value
< 54	0,56 (0,48-1,33)	0,42 (0,33-1,17)	-25,7%	.0078	0,34 (0,30-0,90)	-40,3%	.0039
< 70 (TBR)	7,24 (6,89-8,16)	5,22 (4,14-6,49)	-28,0%	.002	4,74 (3,55-5,99)	-34,5%	.002
70-180 (TIR)	92,51 (88,81-93,11)	94,32 (91-95,83)	+2,0%	.084	93,70 (91,54-95,73)	+1,3%	.322
> 180 (TAR)	0	0	NaN	.5	0,26 (0,08-0,68)	NaN	.0039

Ara que s'ha establert la quantitat de CHO necessària, en la Taula 24 es presentarà una proposta de possibles *snacks* que pot consumir un pacient. Encara que és un suggeriment estàndard, part de la feina de l'endocrinòleg és ensenyar als pacients quines són les equivalències entre els diferents productes, perquè tinguin múltiples opcions que cobreixin la quantitat indicada. Per aquesta raó, en línia amb aquesta tasca realitzada pels metges i atès que això s'inclourà en el sistema de suport a la decisió, s'han investigat altres alternatives per ampliar el ventall de possibilitats.

Taula 24. Proposta dels possibles snacks com a acció de mitigació.

Snack	CHO totals	Kcal totals
Got de llet semidesnatada (200 ml) amb 4 galetes Maria	30 gr	183,6
Got de llet desnatada (200 ml) amb 4 galetes Maria	30 gr	165,6
2 iogurts naturals (Danone) amb 4 galetes Maria	30 gr	227,6
Got de llet semidesnatada (200 ml) amb 2 galetes d'avena sense sucre	30 gr	210
Got de llet desnatada (200 ml) amb 2 galetes d'avena sense sucre	30 gr	192
2 iogurts naturals (Danone) amb 2 galetes d'avena sense sucre	30 gr	254
Got de llet semidesnatada (200 ml) amb 3 galetes de xocolata sense sucre	30 gr	222
Got de llet desnatada (200 ml) amb 3 galetes de xocolata sense sucre	30 gr	204
2 iogurts naturals (Danone) amb 3 galetes de xocolata sense sucre	30 gr	266

3.5.3 Disseny de l'assaig clínic

La simulació *in-silico* donada prèviament ha servit com a estudi preclínic per avaluar si el model poblacional que s'ha desenvolupat redueix substancialment el nombre d'hipoglucèmies nocturnes. Considerant que redueix el nombre de nits amb hipoglucèmia en un 33% i el temps en rang per sota de 54 mg/dl (que és la situació més perillosa) en més d'un 40%, mantenint el control glucèmic del pacient, els resultats poden considerar-se prou significatius com per permetre la validació clínic. Per tant, en aquesta secció es descriurà el disseny del protocol de validació clínic.

En primer lloc, és important establir els objectius, la població elegible, així com els resultats primaris i secundaris que es mesuraran. Per a això, s'ha discutit i s'ha acordat l'esquema del futur estudi clínic amb reconeguts especialistes en DMT1 de l'Hospital Clínic de Barcelona. El protocol dissenyat es basarà en els elements que es troben en la Figura 29.

Objective: Develop a novel system to predict and prevent nocturnal hypoglycemia in T1D patients, focused in patients under multiple daily injections therapy

Population: Eligible subjects will be patients with type 1 diabetes mellitus for more than five years, aged at least 18 years or older; on multiple doses of insulin (MDI), glycated hemoglobin between 7.5% and 9.5%; able to use an intermittently scanned continuous glucose monitoring (isCGM) and using carbohydrate counting. Particularity: >4 hypoglycemia/week (including day and night) in the last 2 weeks, and/or a severe hypoglycemia (where help from a third party) during the last year and/or impaired hypoglycemia of unawareness.

Primary outcomes: Primary outcome will be the percentage of time below 54 mg/dL

Secondary outcomes: Secondary outcomes will be: the percentage of time below 70 mg/dL; the percentage of time in target range (between 70 and 180 mg/dL); and the number of hypoglycemias.

Figura 29. Esquema de l'estudi clínic.

Una vegada que s'hagin establert els objectius, s'hagi determinat la població elegible i s'hagin identificat els resultats primaris i secundaris, cal especificar el tipus d'estudi clínic que es realitzarà. En aquest cas, s'ha acordat realitzar un estudi d'intervenció creuat aleatori. Aquest tipus d'estudi d'intervenció pot esquematitzar-se tal i com es mostra en la Figura 30.

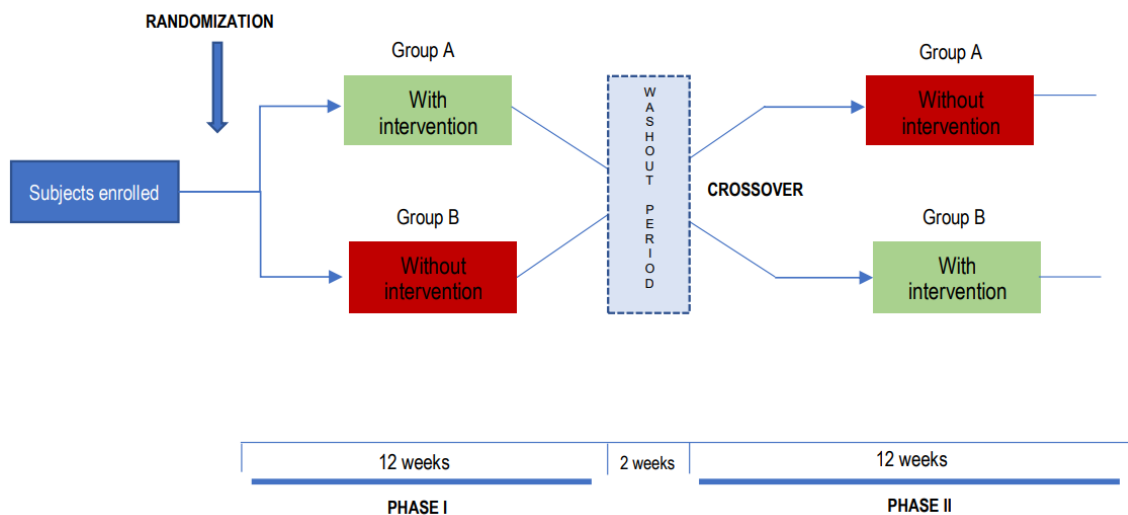


Figura 30. Estudi d'intervenció creuada aleatòria.

Per aquest estudi, els subjectes seran seleccionats en base als criteris d'inclusió presentats prèviament a la Figura 29. Després, el grup homogeni de participants de l'estudi es dividirà a l'atzar en dos grups separats. És important que aquest pas d'aleatorització es faci sense biaix per assegurar que els dos grups siguin iguals en tots els aspectes. Una vegada que la fase d'aleatorització s'hagi realitzat correctament, la intervenció s'aplicarà llavors a un grup i no a l'altre, per tal de

comparar l'eficàcia de la intervenció entre els dos grups. En teoria, si tot es realitza correctament, l'única diferència entre els dos grups al llarg de l'estudi hauria de ser la intervenció [245]. La intervenció en aquest estudi serà l'ús del sistema de suport a la decisió (l'app mòbil descrita en l'apartat 3.5.1), que permet als pacients fer ús del model de predicció i de les mesures preventives.

Una vegada que la intervenció s'hagi implementat en el grup A durant 12 setmanes, tindrà lloc un període de *washout* de 2 setmanes abans de l'encreuament. En aquest període, no hi ha intervenció per a cap dels grups d'estudi. Després del període de *washout*, els participants del grup B seran reassignats al procés d'intervenció activa, mentre que els participants del grup A rebran la intervenció de control durant unes altres 12 setmanes. L'avantatge d'aquest tipus d'estudi és que els subjectes actuen com els seus propis controls ja que sempre s'està treballant amb els mateixos grups de la població [245]. Un altre benefici és que un estudi d'intervenció creuada aleatòria sol requerir una mida de mostra més petit per al mateix poder estadístic en comparació amb els dissenys paral·lels, el que en conseqüència resulta en un cost menor [66].

Per tal de calcular la mida de la mostra per a aquest estudi en particular, s'han considerat una sèrie de paràmetres estadístics tenint en compte que els resultats primaris i secundaris en aquest cas són mesurables. Aquests paràmetres estadístics, com el nivell de significació, desviació estàndard del pacient, la potència i la diferència mínima detectable en les mitjanes, s'han introduït [67] per obtenir la mida de mostra requerida. El resultat és que un total de 32 subjectes entraran en aquest estudi creuat de dues intervencions. A més, la probabilitat de què l'estudi detecti una diferència de tractament a un nivell de significació de 0.05 a banda i banda si la veritable diferència entre les intervencions és de 0,22 unitats és del 81%. Això es basa en la suposició que la desviació estàndard dins el pacient de la variable de resposta sigui de 0,3. Aquesta desviació estàndard s'ha calculat a partir de les mesures del temps en què els nivells de glucosa en sang dels 10 pacients reals estaven per sota de 54 mg/dl. Altrament, la diferència mínima detectable en les mitjanes s'ha extret dels resultats de la simulació.

CONCLUSIONS

Al llarg de l'avenç d'aquesta tesi, el treball ha estat centrat en el desenvolupament d'estratègies per millorar el control de la glucèmia en pacients amb diabetis mellitus sota teràpia de múltiples dosis d'insulina (MDI), així com garantir la seva seguretat mitjançant la reducció del risc d'hipoglucèmia. La hipoglucèmia és una condició que posa en perill la vida d'aquestes persones i que pot conduir a greus complicacions. Al mateix temps, la por a la hipoglucèmia influeix en les conductes de salut utilitzades per la gestió de la malaltia, perjudicant el control glucèmic. Per tant, les estratègies per reduir el risc de tal condició són extremadament importants per l'autogestió de la diabetis. Aquesta tesi conclou assenyalant les contribucions presentades en els capítols anteriors. A més, també es discuteixen alguns punts claus per a futurs estudis per tal de continuar la recerca presentada en aquest treball.

4.1 Contribucions

Les principals contribucions d'aquesta tesi es poden resumir en els següents aspectes, els quals manifesten l'assoliment dels diversos objectius inicialment establerts i prèviament presentats en la secció "Objectius de la tesi":

- S'han desenvolupat noves eines i funcionalitats estratègiques d'avaluació del control glicèmic i de riscos d'esdeveniments d'hiperglucèmia i d'hipoglucèmia per millorar les aplicacions (apps) *mobile health* (m-health) actuals en termes d'autogestió dels usuaris.
 - S'han dissenyat noves eines i funcionalitats de suport i visualització per a l'avaluació de la variabilitat glucèmica.
 - S'han implementat noves funcionalitats per detectar i avaluar diferents factors risc d'esdeveniments d'hipoglucèmia i hiperglucèmia.

- Les diferents funcionalitats mencionades en els punts anteriors han estat validades a través de l'empresa SocialDiabetes.
- SocialDiabetes s'ha proposat com una app innovadora capaç d'ajudar a les persones amb diabetis a portar una vida més saludable i còmoda. A través de l'activitat dels pacients, l'aplicació de SocialDiabetes proporciona eines, guies i consells als pacients perquè puguin millorar la gestió, coneixement i motivació d'autocura cap a la seva malaltia.
- S'ha presentat un algoritme per reduir el nombre de NH, que s'ha provat i validat *in-silico*, proporcionant un sistema de suport a la presa de decisions a les persones amb diabetis mellitus tipus 1 i millorant la confiança en si mateixes durant la gestió de la malaltia. Amb aquesta nova eina, els pacients amb diabetis mellitus tipus 1 i sota una teràpia MDI podran reduir més d'un terç el nombre d'hipoglucèmies nocturnes millorant la gestió de la malaltia i augmentant la seva seguretat clínica. S'ha implementat un model de població vàlid per a ser aplicat en poblacions específiques convertint el mètode en una eina pràctica, així com mesures de mitigació per evitar esdeveniments hipoglucèmics nocturns. A més, també s'ha establert la quantitat de carbohidrats necessària, i s'han proposat diversos possibles *snacks* que poden ser consumits per un pacient d'acord amb els resultats. Els models analítics presentats en aquesta tesi s'aplicaran en una app per a telèfons intel·ligents en un proper estudi pilot.
 - S'han analitzat diferents algorismes d'aprenentatge automàtic per millorar la capacitat de predicció del sistema de suport a la presa de decisions. A més, s'han investigat tècniques de selecció de característiques per reduir el cost computacional causat per l'exhaustiva selecció de característiques considerada en treballs anteriors.
 - S'ha investigat la generació de models poblacionals de predicció en lloc de models personalitzats. Els models de predicció de població podrien reduir la càrrega de treball i el cost financer associat al procés d'adquisició de dades. A més, aquests models accelerarien la difusió del sistema, perquè els productes "preparats per utilitzar" estarien disponibles per als pacients.
 - S'ha investigat l'activitat física, arribant a la conclusió que és essencial per a la salut i el control de les persones amb diabetis.
 - El model ha estat validat de manera *in-silico* a través d'un simulador propi.
 - Finalment, s'ha dissenyat una app mòbil per incorporar el sistema de suport a la presa de decisions per predir la hipoglucèmia. Aquesta app permet als pacients informar sobre els esdeveniments de la vida que també poden utilitzar-se com atributs per als sistemes intel·ligents. I se n'ha dissenyat un estudi pilot per tal de dur a terme un assaig clínic.

4.2 Treballs futurs

A més de les contribucions presentades, es poden considerar diverses millores com a continuïtat d'aquesta tasca:

- Entre els estudis pendents que es duran a terme en el futur figura l'estudi de l'experiència de l'usuari i la forma en què aquesta experiència pot millorar la potenciació del pacient. Si bé és cert que es mostra una relació entre la consistència i els resultats positius en la gestió de la diabetis, és necessari fer un estudi més profund tenint en compte aquesta premissa. La idea en general de totes aquestes possibles observacions futures és estudiar la millora de la qualitat de vida dels usuaris per a la gestió de la malaltia. Així doncs, els principals estudis futurs a tenir en compte són els següents:
 - Analitzar les noves eines proposades per validar i trobar la manera de fusionar-les amb l'app actual o amb una nova app m-health. Caldria determinar com afecte l'efecte novetat d'una nova eina dins de l'app, i fer-ne un estudi temporal per tal de donar solidesa a la premissa de que és més important que l'usuari sigui al cas de l'ús de l'app que no el número de consultes que en faci.
 - Estudiar la consistència de manera individual, per saber si afecte de la mateixa manera a tots els usuaris, i fer-ne una evolució per possibles canvis "a posteriori". Com a objectiu final, caldria investigar sobre un possible indicador que ens determinés la manera d'observar el grau de consistència de l'usuari per tal de trobar possibles baixades que intuïssin que l'usuari estigués deixant d'utilitzar l'app.
- La selecció de la tècnica de *random forest* podria reduir la càrrega causada per l'avaluació de diferents vectors de característiques, ja que l'algoritme es basa en la selecció de variables d'entrada aleatòries i en el *bootstrapping*.
- Tot i els resultats prometedors, es necessita un enorme conjunt de dades per validar plenament l'enfocament proposat. Es podrien avaluar i assajar noves tècniques d'aprenentatge automàtic i/o *Deep Learning* de conjunts de dades cada vegada més grans per millorar els resultats obtinguts.
- Dur a terme l'assaig clínic proposat per tal de provar l'app amb l'algoritme dissenyat incorporat. L'objectiu principal és testejar l'app amb pacients reals en situacions quotidianes normals per tal de validar la funcionalitat de la prevenció d'hipoglucèmies nocturnes i, posteriorment, incorporar les altres funcionalitats ja provades i validades en el primer estudi. D'aquesta manera es dissenyarà una app objectiu competitiva i amb prestacions millorades a qualsevol altra disponible al mercat per tal de donar el millor suport a l
- Millorar les mesures de mitigació proposades per avaluar el comportament d'absorció de cada un dels *snacks*. S'ha observat que una ingesta massa

elevada de carbohidrats a la nit podria dur a una hiperglucèmia, el problema és que no tots els usuaris necessiten la mateixa dosi de carbohidrats ja que cada usuari en té una resposta diferent. Potser seria útil dissenyar un *clustering* de pacients segons la seva resposta la ingesta de carbohidrats o segons el comportament de la seva glucèmia durant la nit.

BIBLIOGRAFIA

- [1] N. S. Tyler *et al.*, “An artificial intelligence decision support system for the management of type 1 diabetes,” *Nat. Metab.*, vol. 2, no. 7, pp. 612–619, 2020, doi: 10.1038/s42255-020-0212-y.
- [2] S. F. Dinneen, “What is diabetes?,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 38, no. 11, pp. 589–591, 2010, doi: 10.1016/j.mpmed.2010.08.004.
- [3] —Connie Crawley, “Book Review: Light and Easy Diabetes Cuisine,” *Diabetes Educ.*, vol. 31, no. 2, pp. 207–209, 2005, doi: 10.1177/0145721705275336.
- [4] R. H. Taylor, “Post-prandial hyperglycaemia and diabetic complications,” *Pract. Diabetes*, vol. 10, no. 6 SUPPL., pp. 1–7, 1993.
- [5] I. D. F. D. Atlas, *463 PEOPLE LIVING WITH DIABETES million*. 2019.
- [6] J. M. Pons-Ràfols, “Dispositiu Flash FreeStyle Libre® per al monitoratge de la glucèmia,” *Scientia*, 2016, [Online]. Available: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/2772>.
- [7] J. Vehi, J. R. Isern, A. Parcerisas, R. Calm, and I. Contreras, “Impact of use frequency of a mobile diabetes management app on blood glucose control: Evaluation study,” *J. Med. Internet Res.*, vol. 21, no. 3, pp. 1–9, 2019, doi: 10.2196/11933.
- [8] OMS, “Global Report on Diabetes,” *Isbn*, vol. 978, pp. 6–86, 2016, [Online]. Available: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html%0Ahttps://apps.who.int/iris/handle/10665/204871%0Ahttp://www.who.int/about/licensing/.
- [9] Y. J. Kim, J. Y. Jeon, S. J. Han, H. J. Kim, K. W. Lee, and D. J. Kim, “Effect of socio-economic status on the prevalence of diabetes,” *Yonsei Med. J.*, vol. 56, no. 3, pp. 641–647, 2015, doi: 10.3349/ymj.2015.56.3.641.
- [10] S. L. Thrower and P. J. Bingley, “What is type 1 diabetes?,” *Medicine (Baltimore)*, vol. 38, no. 11, pp. 592–596, 2010, doi: 10.1016/j.mpmed.2010.08.003.
- [11] M. Lind *et al.*, “Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 21, pp. 1972–1982, 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1408214.
- [12] K. M. Gillespie, “Type 1 diabetes: Pathogenesis and prevention,” *Cmaj*, vol. 175, no. 2, pp. 165–170, 2006, doi: 10.1503/cmaj.060244.
- [13] E. S. Kilpatrick, Z. T. Bloomgarden, and P. Z. Zimmet, “International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes: Response to the International Expert Committee,” *Diabetes Care*, vol. 32, no.

12, 2009, doi: 10.2337/dc09-1231.

- [14] I. Contreras and J. Vehi, "Artificial intelligence for diabetes management and decision support: Literature review," *J. Med. Internet Res.*, vol. 20, no. 5, 2018, doi: 10.2196/10775.
- [15] C. C. Patterson *et al.*, "Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study," *Lancet*, vol. 373, no. 9680, pp. 2027-2033, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7.
- [16] S. Chatterjee, K. Khunti, and M. J. Davies, "Type 2 diabetes," *Lancet*, vol. 389, no. 10085, pp. 2239-2251, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
- [17] G. Smushkin and A. Vella, "What is type 2 diabetes?," *Medicine (Baltimore)*, vol. 38, no. 11, pp. 597-601, 2010, doi: 10.1016/j.mpmed.2010.08.008.
- [18] K. Kumareswaran *et al.*, "Feasibility of closed-loop insulin delivery in type 2 diabetes: A randomized controlled study," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 5, pp. 1198-1203, 2014, doi: 10.2337/dc13-1030.
- [19] H. Thabit *et al.*, "Closed-loop insulin delivery in inpatients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group trial," *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 5, no. 2, pp. 117-124, 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(16)30280-7.
- [20] S. Genuth *et al.*, "Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 11, pp. 3160-3167, 2003, doi: 10.2337/diacare.26.11.3160.
- [21] A. L. McCall, "Cerebral glucose metabolism in diabetes mellitus," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 490, no. 1-3, pp. 147-158, 2004, doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.052.
- [22] P. Mergenthaler, U. Lindauer, G. A. Dienel, and A. Meisel, "Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function," *Trends Neurosci.*, vol. 36, no. 10, pp. 587-597, 2013, doi: 10.1016/j.tins.2013.07.001.
- [23] I. B. Hirsch, "Practical pearls in insulin pump therapy," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 12, no. SUPPL. 1, 2010, doi: 10.1089/dia.2010.0022.
- [24] A. Nicholls and H. Partridge, "An introduction to insulin pump therapy," *Prescriber*, vol. 26, no. 5, pp. 11-14, 2015, doi: 10.1002/psb.1315.
- [25] P. E. Cryer, "Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes," *Diabetologia*, vol. 45, no. 7, pp. 937-948, 2002, doi: 10.1007/s00125-002-0822-9.
- [26] G. R. Kulina and E. J. Rayfield, "The role of glucagon in the pathophysiology and management of diabetes," *Endocr. Pract.*, vol. 22, no. 5, pp. 612-621, 2016, doi: 10.4158/EP15984.RA.
- [27] C. Park *et al.*, "Fasting glucose level and the risk of incident atherosclerotic cardiovascular diseases," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 7, pp. 1988-1993, 2013, doi: 10.2337/dc12-1577.
- [28] I. Ajmera, M. Swat, C. Laibe, N. Le Novère, and V. Chelliah, "The impact of

- mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications," *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, vol. 2, no. 7, 2013, doi: 10.1038/psp.2013.30.
- [29] M. K. Bothe *et al.*, "The use of reinforcement learning algorithms to meet the challenges of an artificial pancreas.," *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 10, no. 5, pp. 661–673, 2013, doi: 10.1586/17434440.2013.827515.
- [30] A. Bertachi *et al.*, "Prediction of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes under multiple daily injections using continuous glucose monitoring and physical activity monitor," *Sensors (Switzerland)*, vol. 20, no. 6, pp. 1–11, 2020, doi: 10.3390/s20061705.
- [31] E. Chen, F. King, M. A. Kohn, E. K. Spanakis, M. Breton, and D. C. Klonoff, "A Review of predictive low glucose suspend and its effectiveness in preventing nocturnal hypoglycemia," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 21, no. 10, pp. 589–601, 2019, doi: 10.1089/dia.2019.0119.
- [32] Y. M. Arabi *et al.*, "Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients," *Crit. Care Med.*, vol. 36, no. 12, pp. 3190–3197, 2008, doi: 10.1097/CCM.0b013e31818f21aa.
- [33] P. Balice, "Conventional Versus Intensive Insulin Therapy in Young Children with Diabetes: Impact of a Long Term Targeted Multidisciplinary Education Program," *Int. J. Diabetes Clin. Res.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–6, 2017, doi: 10.23937/2377-3634/1410068.
- [34] J. R. A. De Azevedo, E. R. M. Lima, R. J. D. Cossetti, and R. P. De Azevedo, "Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: A prospective controlled trial," *Arq. Neuropsiquiatr.*, vol. 65, no. 3 B, pp. 733–738, 2007, doi: 10.1590/s0004-282x2007000500001.
- [35] S. G. Swinnen, J. B. Hoekstra, and J. H. DeVries, "Insulin therapy for type 2 diabetes.," *Diabetes Care*, vol. 32 Suppl 2, 2009, doi: 10.2337/dc09-s318.
- [36] Y. Debaveye *et al.*, "Original Article," vol. 55, no. April, 2006.
- [37] S. Edelman *et al.*, "A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 10, pp. 2189–2195, 2006, doi: 10.2337/dc06-0042.
- [38] C. De Block, B. Manuel-Y-Keenoy, L. Van Gaal, and P. Rogiers, "Intensive insulin therapy in the intensive care unit: Assessment by continuous glucose monitoring," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 8, pp. 1750–1756, 2006, doi: 10.2337/dc05-2353.
- [39] P. P. Committee and A. Classification, "Standards of medical care in diabetes-2010," *Diabetes Care*, vol. 33, no. SUPPL. 1, 2010, doi: 10.2337/dc10-S011.
- [40] L. Gonder-frederick, W. L. Clarke, D. J. Cox, and L. A. Gonder-Frederick, "Methods for Quantifying Self-Monitoring Blood Glucose," *Diabetes Technol.*

- Ther.*, vol. 4, no. 3, pp. 295–303, 2002.
- [41] D. Care and S. S. Suppl, “Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetesd2018,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. January, pp. S13–S27, 2018, doi: 10.2337/dc18-S002.
- [42] L. A. C. Wright and I. B. Hirsch, “Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: Time in range, hypoglycemia, and other parameters,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 19, no. S2, pp. S16–S26, 2017, doi: 10.1089/dia.2017.0029.
- [43] M. A. L. Gabbay *et al.*, “Time in range: A new parameter to evaluate blood glucose control in patients with diabetes,” *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–8, 2020, doi: 10.1186/s13098-020-00529-z.
- [44] J. S. Skyler, “Self-monitoring of blood glucose,” *Med. Clin. North Am.*, vol. 66, no. 6, pp. 1227–1250, 1982, doi: 10.1016/S0025-7125(16)31360-8.
- [45] M. Ish-Shalom, J. Wainstein, I. Raz, and O. Mosenzon, “Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients with Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 10, no. 6, pp. 1412–1413, 2016, doi: 10.1177/1932296816653412.
- [46] E. DeFronzo, R.A., Bonadonna, R.C. and Ferrannini, “International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set,” p. 1240, 1997, [Online]. Available: <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=h5WDBgAAQBAJ&pgis=1>.
- [47] K. M. Miller *et al.*, “Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants,” *Diabetes Care*, vol. 36, no. 7, pp. 2009–2014, 2013, doi: 10.2337/dc12-1770.
- [48] D. Rodbard, “Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 18, no. S2, pp. S23–S213, 2016, doi: 10.1089/dia.2015.0417.
- [49] S. J. Russell *et al.*, “Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 4, pp. 313–325, 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1314474.
- [50] H. Thabit *et al.*, “Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 22, pp. 2129–2140, 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1509351.
- [51] K. Plis, R. Bunescu, C. Marling, J. Shubrook, and F. Schwartz, “A machine learning approach to predicting blood glucose levels for diabetes,” *AAAI Work. - Tech. Rep.*, vol. WS-14-08, pp. 35–39, 2014.
- [52] M. Vettoretti, G. Cappon, A. Facchinetti, and G. Sparacino, “Monitoring Sensors,” pp. 1–18, 2020.
- [53] G. P. Forlenza *et al.*, “Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: Results of the PROLOG trial,” *Diabetes Care*, vol. 41, no. 10, pp. 2155–2161, 2018, doi: 10.2337/dc18-0771.
- [54] S. Oviedo, J. Vehí, R. Calm, and J. Armengol, “A review of personalized blood

- glucose prediction strategies for T1DM patients," *Int. j. numer. method. biomed. eng.*, vol. 33, no. 6, pp. 1–21, 2017, doi: 10.1002/cnm.2833.
- [55] L. Heinemann and D. B. Muchmore, "Ultrafast-acting insulins: State of the art," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 6, no. 4, pp. 728–742, 2012, doi: 10.1177/193229681200600402.
- [56] G. Scheiner *et al.*, "Insulin pump therapy guidelines for successful outcomes," *Diabetes Educ.*, vol. 35, no. 2, pp. 29–41, 2009, doi: 10.1177/0145721709333493.
- [57] J. L. Selam, "Evolution of diabetes insulin delivery devices," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 4, no. 3, pp. 505–513, 2010, doi: 10.1177/193229681000400302.
- [58] F. G. Banting, C. H. Best, J. B. Collip, W. R. Campbell, and A. A. Fletcher, "Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. 1922.," *Indian J. Med. Res.*, vol. 125, no. 3, pp. 141–146, 2007.
- [59] D. Cobden, W. C. Lee, S. Balu, A. V. Joshi, and C. L. Pashos, "Health outcomes and economic impact of therapy conversion to a biphasic insulin analog pen among privately insured patients with type 2 diabetes mellitus," *Pharmacotherapy*, vol. 27, no. 7, pp. 948–962, 2007, doi: 10.1592/phco.27.7.948.
- [60] R. Shah, M. Patel, D. Maahs, and V. Shah, "Insulin delivery methods: Past, present and future," *Int. J. Pharm. Investig.*, vol. 6, no. 1, p. 1, 2016, doi: 10.4103/2230-973x.176456.
- [61] S. To and N. C. Id-, "Internship Report on: 'Operational Activities of Supply Chain Management at Novo Nordisk Bangladesh Ltd,'" pp. 1–42, 2017.
- [62] E. K. McCoy and B. M. Wright, "A review of insulin pen devices," *Postgrad. Med.*, vol. 122, no. 3, pp. 81–88, 2010, doi: 10.3810/pgm.2010.05.2145.
- [63] D. A. Ignaut, S. L. Schwartz, S. Sarwat, and H. L. Murphy, "Comparative device assessments: Humalog KwikPen compared with vial and syringe and FlexPen," *Diabetes Educ.*, vol. 35, no. 5, pp. 789–798, 2009, doi: 10.1177/0145721709340056.
- [64] A. Penfornis, "Performance of a new reusable insulin pen," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 13, no. 3, pp. 373–379, 2011, doi: 10.1089/dia.2010.0174.
- [65] A. Penfornis and K. Horvat, "Dose accuracy comparison between SoloSTAR and FlexPen at three different dose levels," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 10, no. 5, pp. 359–362, 2008, doi: 10.1089/dia.2008.0082.
- [66] A. Penfornis, E. Personeni, and S. Borot, "Evolution of devices in diabetes management.," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 13 Suppl 1, 2011, doi: 10.1089/dia.2011.0058.
- [67] T. L. Pearson, "Practical aspects of insulin pen devices," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 4, no. 3, pp. 522–531, 2010, doi: 10.1177/193229681000400304.

- [68] K. Kumareswaran, M. L. Evans, and R. Hovorka, "Artificial pancreas: An emerging approach to treat Type 1 diabetes," *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 6, no. 4, pp. 401–410, 2009, doi: 10.1586/erd.09.23.
- [69] D. C. Klonoff and D. Kerr, "Smart Pens Will Improve Insulin Therapy," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 12, no. 3, pp. 551–553, 2018, doi: 10.1177/1932296818759845.
- [70] S. L. Sy, M. M. Munshi, and E. Toschi, "Can Smart Pens Help Improve Diabetes Management?," *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2020, doi: 10.1177/1932296820965600.
- [71] D. Kerr, C. Axelrod, C. Hoppe, and D. C. Klonoff, "Diabetes and technology in 2030: a utopian or dystopian future?," *Diabet. Med.*, vol. 35, no. 4, pp. 498–503, 2018, doi: 10.1111/dme.13586.
- [72] A. Malkoc *et al.*, "Enhancing Glycemic Control via Detection of Insulin Using Electrochemical Impedance Spectroscopy," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 11, no. 5, pp. 930–935, 2017, doi: 10.1177/1932296817699639.
- [73] M. Pisano, "Overview of insulin and non-insulin delivery devices in the treatment of diabetes," *P T*, vol. 39, no. 12, pp. 866–876, 2014.
- [74] F. M. Alsaleh, F. J. Smith, S. Keady, and K. M. G. Taylor, "Insulin pumps: From inception to the present and toward the future," *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 35, no. 2, pp. 127–138, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01048.x.
- [75] L. Heinemann and L. Krinelke, "Insulin infusion set: The Achilles heel of continuous subcutaneous insulin infusion," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 6, no. 4, pp. 954–964, 2012, doi: 10.1177/193229681200600429.
- [76] R. D. R. Liberatore and D. Damiani, "Bomba de infusão de insulina em diabetes melito tipo 1," *J. Pediatr. (Rio. J.)*, vol. 82, no. 4, pp. 249–254, 2006, doi: 10.2223/JPED.1507.
- [77] G. Balducci, Stefano, Sacchetti, Massimo, Haxhi, Jonida, Orlando, Giorgio, D'Errico, Valeria, Fallucca, Sara, Menini, Stefano, Pugliese, "Physical Exercise as therapy for type II diabetes," *Diabetes. Metab. Res. Rev.*, vol. 32, no. 30, pp. 13–23, 2014, doi: 10.1002/dmrr.
- [78] V. Valla, "Therapeutics of diabetes mellitus: focus on insulin analogues and insulin pumps.," *Exp. Diabetes Res.*, vol. 2010, p. 178372, 2010, doi: 10.1155/2010/178372.
- [79] S. R. Patton and M. A. Clements, "Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in children with type 1 diabetes-the pros and cons," *US Endocrinol.*, vol. 8, no. 1, pp. 27–29, 2012, doi: 10.17925/use.2012.08.01.27.
- [80] I. B. Hirsch, "Realistic expectations and practical use of continuous glucose monitoring for the endocrinologist," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 94, no. 7, pp. 2232–2238, 2009, doi: 10.1210/jc.2008-2625.
- [81] K. Rebrin, G. M. Steil, W. P. Van Antwerp, and J. J. Mastrototaro, "Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: Implications for

- continuous monitoring," *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.*, vol. 277, no. 3 40-3, pp. 561–571, 1999, doi: 10.1152/ajpendo.1999.277.3.e561.
- [82] M. Medicine, "Long-term subcutaneous tissue glucose monitoring in ambulatory diabetic patients," vol. 17, no. 5, pp. 387–396, 1994.
- [83] A. R. Shapiro, "FDA approval of nonadjunctive use of continuous glucosemonitors for insulin dosing: A potentially risky decision," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 318, no. 16, pp. 1541–1542, 2017, doi: 10.1001/jama.2017.12075.
- [84] E. G. Moser, A. A. Morris, and S. K. Garg, "Emerging diabetes therapies and technologies," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 97, no. 1, pp. 16–26, 2012, doi: 10.1016/j.diabres.2012.01.027.
- [85] S. K. Garg *et al.*, "Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: A prospective 6-month study," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 3, pp. 574–579, 2011, doi: 10.2337/dc10-1852.
- [86] L. Zeng, J. Gong, P. Rong, C. Liu, and J. Chen, "A portable and quantitative biosensor for cadmium detection using glucometer as the point-of-use device," *Talanta*, vol. 198, no. January, pp. 412–416, 2019, doi: 10.1016/j.talanta.2019.02.045.
- [87] H. Anhalt, "Limitations of Continuous Glucose Monitor Usage," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 18, no. 3, pp. 115–117, 2016, doi: 10.1089/dia.2016.0011.
- [88] J. P. Shivers, L. Mackowiak, H. Anhalt D.o, and H. Zisser, "'Turn it off!': Diabetes device alarm fatigue considerations for the present and the future," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 7, no. 3, pp. 789–794, 2013, doi: 10.1177/193229681300700324.
- [89] A. Bartelme and P. Bridger, "The role of reimbursement in the adoption of continuous glucose monitors," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, no. 4, pp. 992–995, 2009, doi: 10.1177/193229680900300449.
- [90] R. Hovorka, "Continuous glucose monitoring and closed-loop systems," *Diabet. Med.*, vol. 23, no. 1, pp. 1–12, 2006, doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01672.x.
- [91] O. Cohen *et al.*, "Improved Glycemic Control through Continuous Glucose," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 3, no. 4, pp. 804–811, 2009.
- [92] R. M. Bergenstal *et al.*, "Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 3, pp. 224–232, 2013, doi: 10.1056/nejmoa1303576.
- [93] M. A. O'Connell *et al.*, "Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: A randomised controlled trial," *Diabetologia*, vol. 52, no. 7, pp. 1250–1257, 2009, doi: 10.1007/s00125-009-1365-0.
- [94] T. Biester *et al.*, "'let the Algorithm Do the Work': Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients," *Diabetes Technol. Ther.*,

- vol. 19, no. 3, pp. 173–182, 2017, doi: 10.1089/dia.2016.0349.
- [95] S. Garg *et al.*, “Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: The in-clinic aspire study,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 14, no. 3, pp. 205–209, 2012, doi: 10.1089/dia.2011.0292.
- [96] P. Choudhary *et al.*, “Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: Reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 9, pp. 2023–2025, 2011, doi: 10.2337/dc10-2411.
- [97] J. Jendle *et al.*, “Cost-Effectiveness Analysis of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy with Automated Insulin Suspension Versus Standard Insulin Pump Therapy in Patients with Type 1 Diabetes in Sweden,” *Diabetes Ther.*, vol. 8, no. 5, pp. 1015–1030, 2017, doi: 10.1007/s13300-017-0294-z.
- [98] S. Roze *et al.*, “Long-term health economic benefits of sensor-augmented pump therapy vs continuous subcutaneous insulin infusion alone in type 1 diabetes: A UK perspective,” *J. Med. Econ.*, vol. 19, no. 3, pp. 236–242, 2016, doi: 10.3111/13696998.2015.1113979.
- [99] J. Bondia, J. Vehí, C. C. Palerm, and P. Herrero, “El Páncreas Artificial: Control Automático de Infusión de Insulina en Diabetes Mellitus Tipo 1,” *Rev. Iberoam. Automática e Informática Ind. RIAI*, vol. 7, no. 2, pp. 5–20, 2010, doi: 10.1016/s1697-7912(10)70021-2.
- [100] E. Renard, “Insulin delivery route for the artificial pancreas: Subcutaneous, intraperitoneal, or intravenous? Pros and cons,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 2, no. 4, pp. 735–738, 2008, doi: 10.1177/193229680800200429.
- [101] G. Takahashi *et al.*, “Retrospective study on the effect of tight glucose control in postoperative sepsis patients using an artificial pancreas,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 15, no. SUPPL.1, 2013, doi: 10.1089/dia.2013.1504.
- [102] G. P. Forlenza, L. H. Messer, C. Berget, R. P. Wadwa, and K. A. Driscoll, “Biopsychosocial Factors Associated With Satisfaction and Sustained Use of Artificial Pancreas Technology and Its Components: a Call to the Technology Field,” *Curr. Diab. Rep.*, vol. 18, no. 11, 2018, doi: 10.1007/s11892-018-1078-1.
- [103] K. Nishida, S. Shimoda, K. Ichinose, E. Araki, and M. Shichiri, “What is artificial endocrine pancreas? Mechanism and history,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 15, no. 33, pp. 4105–4110, 2009, doi: 10.3748/wjg.15.4105.
- [104] C. Cobelli, E. Renard, and B. Kovatchev, “Artificial pancreas: Past, present, future,” *Diabetes*, vol. 60, no. 11, pp. 2672–2682, 2011, doi: 10.2337/db11-0654.
- [105] S. A. Weinzimer, G. M. Steil, K. L. Swan, J. Dziura, N. Kurtz, and W. V. Tamborlane, “Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas,” *Diabetes Care*, vol. 31, no. 5, pp. 934–939, 2008, doi: 10.2337/dc07-1967.

- [106] P. Grant, "A new approach to diabetic control: Fuzzy logic and insulin pump technology," *Med. Eng. Phys.*, vol. 29, no. 7, pp. 824–827, 2007, doi: 10.1016/j.medengphy.2006.08.014.
- [107] A. Weisman, J. W. Bai, M. Cardinez, C. K. Kramer, and B. A. Perkins, "Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials," *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 5, no. 7, pp. 501–512, 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30167-5.
- [108] "Artificial pancreas - from in-silico to invivo.pdf." .
- [109] F. J. Doyle, L. M. Huyett, J. B. Lee, H. C. Zisser, and E. Dassau, "Closed-loop artificial pancreas systems: Engineering the algorithms," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 5, pp. 1191–1197, 2014, doi: 10.2337/dc13-2108.
- [110] E. Renard, C. Cobelli, and B. P. Kovatchev, "Closed loop developments to improve glucose control at home," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 102, no. 2, pp. 79–85, 2013, doi: 10.1016/j.diabres.2013.09.009.
- [111] G. M. Steil, B. Hipszer, and J. Reifman, "Update on mathematical modeling research to support the development of automated insulin delivery systems," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 4, no. 3, pp. 759–769, 2010, doi: 10.1177/193229681000400334.
- [112] C. Cobelli, C. D. Man, G. Sparacino, L. Magni, G. De Nicolao, and B. P. Kovatchev, "Diabetes : Models , Signals , and Control," vol. 2, pp. 54–96, 2009.
- [113] B. W. Bequette, "Challenges and recent progress in the development of a closed-loop artificial pancreas," *Annu. Rev. Control*, vol. 36, no. 2, pp. 255–266, 2012, doi: 10.1016/j.arcontrol.2012.09.007.
- [114] I. Contreras, S. Oviedo, M. Vettoretti, R. Visentin, and J. Vehí, "Personalized blood glucose prediction: A hybrid approach using grammatical evolution and physiological models," *PLoS One*, vol. 12, no. 11, pp. 1–16, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0187754.
- [115] K. Lunze, T. Singh, M. Walter, M. D. Brendel, and S. Leonhardt, "Blood glucose control algorithms for type 1 diabetic patients: A methodological review," *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 8, no. 2, pp. 107–119, 2013, doi: 10.1016/j.bspc.2012.09.003.
- [116] J. Carvajal, G. Chen, and H. Ogmen, "Fuzzy PID controller: Design, performance evaluation, and stability analysis," *Inf. Sci. (Ny)*, vol. 123, no. 3, pp. 249–270, 2000, doi: 10.1016/S0020-0255(99)00127-9.
- [117] M. Al-Fandi, M. A. Jaradat, and Y. Sardahi, "Optimal PID-Fuzzy Logic Controller for type 1 diabetic patients," *2012 8th Int. Symp. Mechatronics its Appl. ISMA 2012*, 2012, doi: 10.1109/ISMA.2012.6215171.
- [118] B. Singh, S. Urooj, and R. Sharma, "Closed-Loop Blood Glucose Control for Type I Diabetes Patients Using PID Controller," *Lect. Notes Electr. Eng.*, vol. 471, pp. 225–232, 2018, doi: 10.1007/978-981-10-7329-8_23.
- [119] R. Nimri, E. Atlas, M. Ajzensztejn, S. Miller, T. Oron, and M. Phillip, "Feasibility

- study of automated overnight closed-loop glucose control under MD-logic artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: The DREAM project," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 14, no. 8, pp. 728–735, 2012, doi: 10.1089/dia.2012.0004.
- [120] E. Atlas, R. Nimri, S. Miller, E. A. Grunberg, and M. Phillip, "MD-logic artificial pancreas system: A pilot study in adults with type 1 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 5, pp. 1072–1076, 2010, doi: 10.2337/dc09-1830.
- [121] R. Nimri *et al.*, "The 'Glucositter' overnight automated closed loop system for type 1 diabetes: A randomized crossover trial," *Pediatr. Diabetes*, vol. 14, no. 3, pp. 159–167, 2013, doi: 10.1111/pedi.12025.
- [122] E. Israeli, "Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp," *Isr. Med. Assoc. J.*, vol. 15, no. 5, p. 255, 2013, doi: 10.1056/nejmoa1206881.
- [123] R. Nimri *et al.*, "Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: A single blind, randomized crossover trial-interim analysis," *Pediatr. Diabetes*, vol. 15, no. 2, pp. 91–99, 2014, doi: 10.1111/pedi.12071.
- [124] R. Mauseth *et al.*, "Proposed clinical application for tuning fuzzy logic controller of artificial pancreas utilizing a personalization factor," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 4, no. 4, pp. 913–922, 2010, doi: 10.1177/193229681000400422.
- [125] R. Mauseth, S. M. Lord, I. B. Hirsch, R. C. Kircher, D. P. Matheson, and C. J. Greenbaum, "Stress Testing of an Artificial Pancreas System With Pizza and Exercise Leads to Improvements in the System's Fuzzy Logic Controller," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 9, no. 6, pp. 1253–1259, 2015, doi: 10.1177/1932296815602098.
- [126] E. Daskalaki, P. Diem, and S. G. Mougiakakou, "An Actor-Critic based controller for glucose regulation in type 1 diabetes," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 109, no. 2, pp. 116–125, 2013, doi: 10.1016/j.cmpb.2012.03.002.
- [127] E. Daskalaki, P. Diem, and S. G. Mougiakakou, "Model-free machine learning in biomedicine: Feasibility study in type 1 diabetes," *PLoS One*, vol. 11, no. 7, pp. 1–20, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0158722.
- [128] F. Fereydouneyan, A. Zare, and N. Mehrshad, "Using a fuzzy controller optimized by a genetic algorithm to regulate blood glucose level in type 1 diabetes," *J. Med. Eng. Technol.*, vol. 35, no. 5, pp. 224–230, 2011, doi: 10.3109/03091902.2011.569050.
- [129] M. Catalogna, E. Cohen, S. Fishman, Z. Halpern, U. Nevo, and E. Ben-Jacob, "Artificial Neural Networks Based Controller for Glucose Monitoring during Clamp Test," *PLoS One*, vol. 7, no. 8, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0044587.
- [130] F. Tang and Y. Wang, "Economic Model Predictive Control of Bihormonal Artificial Pancreas System Based on Switching Control and Dynamic R-parameter," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 11, no. 6, pp. 1112–1123, 2017, doi: 10.1177/1932296817721519.

- [131] K. Zarkogianni, A. Vazeou, S. G. Mougiakakou, A. Prountzou, and K. S. Nikita, "An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 15, no. SUPPL.1, pp. 2467–2477, 2013, doi: 10.1089/dia.2013.1504.
- [132] M. A. González-Olvera, A. G. Gallardo-Hernández, Y. Tang, M. C. Revilla-Monsalve, and S. Islas-Andrade, "A discrete-time recurrent neurofuzzy network for black-box modeling of insulin dynamics in diabetic type-1 patients," *Int. J. Neural Syst.*, vol. 20, no. 2, pp. 149–158, 2010, doi: 10.1142/S0129065710002322.
- [133] A. Y. Alanis, B. S. Leon, E. N. Sanchez, and E. Ruiz-Velazquez, "Blood glucose level neural model for type 1 diabetes mellitus patients," *Int. J. Neural Syst.*, vol. 21, no. 6, pp. 491–504, 2011, doi: 10.1142/S0129065711003000.
- [134] J. Fernandez de Canete, S. Gonzalez-Perez, and J. C. Ramos-Diaz, "Artificial neural networks for closed loop control of in silico and ad hoc type 1 diabetes," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 106, no. 1, pp. 55–66, 2012, doi: 10.1016/j.cmpb.2011.11.006.
- [135] A. K. Patra, A. K. Mishra, and P. K. Rout, "Backstepping Model Predictive Controller for Blood Glucose Regulation in Type-I Diabetes Patient," *IETE J. Res.*, vol. 66, no. 3, pp. 326–340, 2020, doi: 10.1080/03772063.2018.1493404.
- [136] J. A. Cafazzo, M. Casselman, N. Hamming, D. K. Katzman, and M. R. Palmert, "Design of an mHealth app for the self-management of adolescent type 1 diabetes: A pilot study," *J. Med. Internet Res.*, vol. 14, no. 3, pp. 1–14, 2012, doi: 10.2196/jmir.2058.
- [137] S. Goyal *et al.*, "A mobile app for the self-management of type 1 diabetes among adolescents: A randomized controlled trial," *JMIR mHealth uHealth*, vol. 5, no. 6, 2017, doi: 10.2196/mhealth.7336.
- [138] M. Kirwan, C. Vandelanotte, A. Fenning, and M. J. Duncan, "Diabetes self-management smartphone application for adults with type 1 diabetes: Randomized controlled trial," *J. Med. Internet Res.*, vol. 15, no. 11, pp. 1–14, 2013, doi: 10.2196/jmir.2588.
- [139] S. K. Garg, V. N. Shah, H. K. Akturk, C. Beatson, and J. K. Snell-Bergeon, "Role of Mobile Technology to Improve Diabetes Care in Adults with Type 1 Diabetes: The Remote-T1D Study iBGStar® in Type 1 Diabetes Management," *Diabetes Ther.*, vol. 8, no. 4, pp. 811–819, 2017, doi: 10.1007/s13300-017-0272-5.
- [140] R. Offringa, T. Sheng, L. Parks, M. Clements, D. Kerr, and M. S. Greenfield, "Digital Diabetes Management Application Improves Glycemic Outcomes in People With Type 1 and Type 2 Diabetes," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 12, no. 3, pp. 701–708, 2018, doi: 10.1177/1932296817747291.
- [141] J. Vehi, J. R. Isern, A. Parcerisas, R. Calm, and I. Contreras, "Impact of use frequency of a mobile diabetes management app on blood glucose control: Evaluation study," *J. Med. Internet Res.*, vol. 21, no. 3, 2019, doi: 10.2196/11933.
- [142] T. S. Bailey, A. Chang, and M. Christiansen, "Clinical accuracy of a continuous

- glucose monitoring system with an advanced algorithm," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 9, no. 2, pp. 209–214, 2015, doi: 10.1177/1932296814559746.
- [143] C. Pérez-Gandía *et al.*, "Artificial neural network algorithm for online glucose prediction from continuous glucose monitoring," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 12, no. 1, pp. 81–88, 2010, doi: 10.1089/dia.2009.0076.
- [144] S. M. Pappada *et al.*, "Neural network-based real-time prediction of glucose in patients with insulin-dependent diabetes," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 13, no. 2, pp. 135–141, 2011, doi: 10.1089/dia.2010.0104.
- [145] C. Zecchin, A. Facchinetti, G. Sparacino, G. De Nicolao, and C. Cobelli, "A new neural network approach for short-term glucose prediction using continuous glucose monitoring time-series and meal information," *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, pp. 5653–5656, 2011, doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091368.
- [146] J. Martinsson, A. Schliep, B. Eliasson, C. Meijner, S. Persson, and O. Mogren, "Automatic blood glucose prediction with confidence using recurrent neural networks," *CEUR Workshop Proc.*, vol. 2148, pp. 64–68, 2018.
- [147] E. I. Georga, V. C. Protopappas, D. Ardigò, D. Polyzos, and D. I. Fotiadis, "A glucose model based on support vector regression for the prediction of hypoglycemic events under free-living conditions," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 15, no. 8, pp. 634–643, 2013, doi: 10.1089/dia.2012.0285.
- [148] M. Frandes, B. Timar, R. Timar, and D. Lungeanu, "Chaotic time series prediction for glucose dynamics in type 1 diabetes mellitus using regime-switching models," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-06478-4.
- [149] J. I. Hidalgo, J. M. Colmenar, G. Kronberger, S. M. Winkler, O. Garnica, and J. Lanchares, "Data Based Prediction of Blood Glucose Concentrations Using Evolutionary Methods," *J. Med. Syst.*, vol. 41, no. 9, 2017, doi: 10.1007/s10916-017-0788-2.
- [150] S. Fiorini *et al.*, "Data-driven strategies for robust forecast of continuous glucose monitoring time-series," *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, vol. 0, pp. 1680–1683, 2017, doi: 10.1109/EMBC.2017.8037164.
- [151] T. Poggio, H. Mhaskar, L. Rosasco, B. Miranda, and Q. Liao, "Why and when can deep-but not shallow-networks avoid the curse of dimensionality: A review," *Int. J. Autom. Comput.*, vol. 14, no. 5, pp. 503–519, 2017, doi: 10.1007/s11633-017-1054-2.
- [152] H. Mhaskar, Q. Liao, and T. Poggio, "When and why are deep networks better than shallow ones?," *31st AAAI Conf. Artif. Intell. AAAI 2017*, pp. 2343–2349, 2017.
- [153] J. Martinsson, A. Schliep, B. Eliasson, and O. Mogren, "Blood Glucose Prediction with Variance Estimation Using Recurrent Neural Networks," *J. Healthc. Informatics Res.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–18, 2020, doi: 10.1007/s41666-019-00059-y.

- [154] E. Pustozarov, P. Popova, A. Tkachuk, Y. Bolotko, Z. Yuldashev, and E. Grineva, "Development and evaluation of a mobile personalized blood glucose prediction system for patients with gestational diabetes mellitus," *JMIR mHealth uHealth*, vol. 6, no. 1, 2018, doi: 10.2196/mhealth.9236.
- [155] V. Naumova, L. Nita, J. U. Poulsen, and S. V. Pereverzyev, "Meta-Learning Based Blood Glucose Predictor for Diabetic Smartphone App," no. July, pp. 93–105, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-25913-0_6.
- [156] S. Oviedo, I. Contreras, C. Quirós, M. Giménez, I. Conget, and J. Vehi, "Risk-based postprandial hypoglycemia forecasting using supervised learning," *Int. J. Med. Inform.*, vol. 126, no. May 2018, pp. 1–8, 2019, doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.03.008.
- [157] R. J. McCrimmon and R. S. Sherwin, "Hypoglycemia in type 1 diabetes," *Diabetes*, vol. 59, no. 10, pp. 2333–2339, 2010, doi: 10.2337/db10-0103.
- [158] B. Sudharsan, M. Peeples, and M. Shomali, "Hypoglycemia prediction using machine learning models for patients with type 2 diabetes," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 9, no. 1, pp. 86–90, 2015, doi: 10.1177/1932296814554260.
- [159] M. J. Dickerman, B. R. Jacobs, H. Vinodrao, and D. C. Stockwell, "Recognizing hypoglycemia in children through automated adverse-event detection," *Pediatrics*, vol. 127, no. 4, 2011, doi: 10.1542/peds.2009-3432.
- [160] B. Buckingham *et al.*, "Prevention of nocturnal hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 5, pp. 1013–1017, 2010, doi: 10.2337/dc09-2303.
- [161] C. Feuerstein-Simon, S. Bzdick, A. Padmanabhuni, P. Bains, C. Roe, and R. S. Weinstock, "Use of a Smartphone Application to Reduce Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: A Pilot Study," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 12, no. 6, pp. 1192–1199, 2018, doi: 10.1177/1932296817749859.
- [162] A. Faiola, H. Vatani, K. Greenhill, M. Bhuma, and M. Agarwal, "HYPOalert: Designing mobile technology for hypoglycemic detection and monitoring-based on human breath," *ACM Int. Conf. Proceeding Ser.*, pp. 402–406, 2018, doi: 10.1145/3240925.3240975.
- [163] S. Oviedo *et al.*, "Minimizing postprandial hypoglycemia in Type 1 diabetes patients using multiple insulin injections and capillary blood glucose self-monitoring with machine learning techniques," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 178, pp. 175–180, 2019, doi: 10.1016/j.cmpb.2019.06.025.
- [164] P. Pesl, P. Herrero, M. Reddy, M. Xenou, N. Oliver, and P. Georgiou, "An Advanced insulin bolus calculator for type 1 diabetes," *Wirel. Med. Syst. Algorithms Des. Appl.*, vol. 20, no. 1, pp. 241–260, 2016, doi: 10.1201/b19682-10.
- [165] P. Herrero, P. Pesl, M. Reddy, N. Oliver, P. Georgiou, and C. Toumazou, "Advanced insulin bolus advisor based on run-to-run control and case-based reasoning," *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, vol. 19, no. 3, pp. 1087–1096, 2015, doi: 10.1109/JBHI.2014.2331896.

- [166] M. Reddy *et al.*, "Clinical safety and feasibility of the advanced bolus calculator for type 1 diabetes based on case-based reasoning: A 6-week nonrandomized single-arm pilot study," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 18, no. 8, pp. 487–493, 2016, doi: 10.1089/dia.2015.0413.
- [167] P. Pesl *et al.*, "Case-Based Reasoning for Insulin Bolus Advice: Evaluation of Case Parameters in a Six-Week Pilot Study," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 11, no. 1, pp. 37–42, 2017, doi: 10.1177/1932296816629986.
- [168] P. Herrero *et al.*, "Enhancing automatic closed-loop glucose control in type 1 diabetes with an adaptive meal bolus calculator – in silico evaluation under intra-day variability," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 146, pp. 125–131, 2017, doi: 10.1016/j.cmpb.2017.05.010.
- [169] G. Cappon, M. Vettoretti, F. Marturano, A. Facchinetti, and G. Sparacino, "A Neural-Network-Based Approach to Personalize Insulin Bolus Calculation Using Continuous Glucose Monitoring," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 12, no. 2, pp. 265–272, 2018, doi: 10.1177/1932296818759558.
- [170] M. Lee, T. M. Gatton, and K. K. Lee, "A monitoring and advisory system for diabetes patient management using a rule-based method and KNN," *Sensors*, vol. 10, no. 4, pp. 3934–3953, 2010, doi: 10.3390/s100403934.
- [171] S. Amiel *et al.*, "Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: Dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial," *Br. Med. J.*, vol. 325, no. 7367, pp. 746–749, 2002, doi: 10.1136/bmj.325.7367.746.
- [172] B. Shashaj, E. Busetto, and N. Sulli, "Benefits of a bolus calculator in pre- and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)," *Diabet. Med.*, vol. 25, no. 9, pp. 1036–1042, 2008, doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02549.x.
- [173] G. Charpentier *et al.*, "The diabeo software enabling individualized insulin dose adjustments combined with telemedicine support improves HbA1c in poorly controlled type 1 diabetic patients: A 6-month, randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial (TeleDiab 1 study)," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 3, pp. 233–239, 2011, doi: 10.2337/dc10-1259.
- [174] B. A. Knight, H. D. McIntyre, I. J. Hickman, and M. Noud, "Qualitative assessment of user experiences of a novel smart phone application designed to support flexible intensive insulin therapy in type 1 diabetes," *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1186/s12911-016-0356-6.
- [175] K. Huckvale, S. Adomaviciute, J. T. Prieto, M. K. S. Leow, and J. Car, "Smartphone apps for calculating insulin dose: A systematic assessment," *BMC Med.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–10, 2015, doi: 10.1186/s12916-015-0314-7.
- [176] H. J. Seabrook, J. N. Stromer, C. Shevkenek, A. Bharwani, J. De Grood, and W. A. Ghali, "Medical applications: A database and characterization of apps in Apple iOS and Android platforms," *BMC Res. Notes*, vol. 7, no. 1, pp. 1–8, 2014, doi: 10.1186/1756-0500-7-573.

- [177] E. A. Ryan *et al.*, “Improved A1C Levels in Type 1 Diabetes with Smartphone App Use,” *Can. J. Diabetes*, vol. 41, no. 1, pp. 33–40, 2017, doi: 10.1016/j.jcjd.2016.06.001.
- [178] R. M. Bergenstal, E. Bashan, M. McShane, M. Johnson, and I. Hodish, “Can a tool that automates insulin titration be a key to diabetes management?,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 14, no. 8, pp. 675–682, 2012, doi: 10.1089/dia.2011.0303.
- [179] P. Mora, A. Buskirk, M. Lyden, C. G. Parkin, L. Borsa, and B. Petersen, “Use of a Novel, Remotely Connected Diabetes Management System Is Associated with Increased Treatment Satisfaction, Reduced Diabetes Distress, and Improved Glycemic Control in Individuals with Insulin-Treated Diabetes: First Results from the Personal Diabe,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 19, no. 12, pp. 715–722, 2017, doi: 10.1089/dia.2017.0206.
- [180] T. S. Bailey and J. Y. Stone, “A novel pen-based Bluetooth-enabled insulin delivery system with insulin dose tracking and advice,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 14, no. 5, pp. 697–703, 2017, doi: 10.1080/17425247.2017.1313831.
- [181] B. W. Bode, “Glycemic variability and the role it should play in diabetes management and blood glucose monitoring,” *US Endocrinol.*, vol. 4, no. 2, pp. 67–70, 2008, doi: 10.17925/use.2008.04.2.67.
- [182] M. Skevofilakas, K. Zarkogianni, B. G. Karamanos, and K. S. Nikita, “A hybrid Decision Support System for the risk assessment of retinopathy development as a long term complication of Type 1 Diabetes Mellitus,” *2010 Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBC’10*, pp. 6713–6716, 2010, doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626245.
- [183] M. Sangi, K. T. Win, F. Shirvani, M. R. Namazi-Rad, and N. Shukla, “Applying a novel combination of techniques to develop a predictive model for diabetes complications,” *PLoS One*, vol. 10, no. 4, pp. 1–22, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0121569.
- [184] S. DuBrava *et al.*, “Using Random Forest Models to Identify Correlates of a Diabetic Peripheral Neuropathy Diagnosis from Electronic Health Record Data,” *Pain Med.*, vol. 18, no. 1, pp. 107–115, 2017, doi: 10.1093/pm/pnw096.
- [185] A. Dagliati *et al.*, “Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 12, no. 2, pp. 295–302, 2018, doi: 10.1177/1932296817706375.
- [186] K. Turksoy *et al.*, “Classification of Physical Activity: Information to Artificial Pancreas Control Systems in Real Time,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 9, no. 6, pp. 1200–1207, 2015, doi: 10.1177/1932296815609369.
- [187] P. G. Jacobs *et al.*, “Incorporating an exercise detection, grading, and hormone dosing algorithm into the artificial pancreas using accelerometry and heart rate,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 9, no. 6, pp. 1175–1184, 2015, doi: 10.1177/1932296815609371.
- [188] S. Samadi *et al.*, “Automatic Detection and Estimation of Unannounced Meals for Multivariable Artificial Pancreas System,” *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 20,

- no. 3, pp. 235–246, 2018, doi: 10.1089/dia.2017.0364.
- [189] K. Turksoy, S. Samadi, J. Feng, E. Littlejohn, L. Quinn, and A. Cinar, “Meal detection in patients with type 1 diabetes: A new module for the multivariable adaptive artificial pancreas control system,” *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, vol. 20, no. 1, pp. 47–54, 2016, doi: 10.1109/JBHI.2015.2446413.
- [190] Y. Leal, L. Gonzalez-Abril, C. Lorencio, J. Bondia, and J. Vehi, “Detection of correct and incorrect measurements in real-time continuous glucose monitoring systems by applying a postprocessing support vector machine,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 60, no. 7, pp. 1891–1899, 2013, doi: 10.1109/TBME.2013.2244092.
- [191] K. Turksoy, A. Roy, and A. Cinar, “Real-time model-based fault detection of continuous glucose sensor measurements,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 64, no. 7, pp. 1437–1445, 2017, doi: 10.1109/TBME.2016.2535412.
- [192] M. Cescon *et al.*, “Early Detection of Infusion Set Failure during Insulin Pump Therapy in Type 1 Diabetes,” *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 10, no. 6, pp. 1268–1276, 2016, doi: 10.1177/1932296816663962.
- [193] A. Fioravanti, G. Fico, M. T. Arredondo, and J. P. Leuteritz, “A mobile feedback system for integrated E-health platforms to improve self-care and compliance of diabetes mellitus patients,” *Proc. Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBS*, pp. 3550–3553, 2011, doi: 10.1109/IEMBS.2011.6090591.
- [194] G. Fico, A. Fioravanti, M. T. Arredondo, J. P. Leuteritz, A. Guillén, and D. Fernandez, “A user centered design approach for patient interfaces to a diabetes IT platform,” *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 2011, pp. 1169–1172, 2011.
- [195] G. Fico, A. Fioravanti, M. T. Arredondo, D. Ardigó, and A. Guillén, “A healthy lifestyle coaching-persuasive application for patients with Type 2 diabetes,” *2010 Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. EMBC’10*, pp. 2221–2224, 2010, doi: 10.1109/IEMBS.2010.5626185.
- [196] A. Guillén, J. Colás, G. Fico, and S. Guillén, “METABO: a new paradigm towards diabetes disease management. An innovative business model,” *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, vol. 2011, pp. 3554–3557, 2011.
- [197] G. Fico *et al.*, “Integration of personalized healthcare pathways in an ICT platform for diabetes managements: A small-scale exploratory study,” *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, vol. 20, no. 1, pp. 29–38, 2016, doi: 10.1109/JBHI.2014.2367863.
- [198] E. Everett, B. Kane, A. Yoo, A. Dobs, and N. Mathioudakis, “A Novel Approach for Fully Automated, Personalized Health Coaching for Adults with Prediabetes: Pilot Clinical Trial,” *J. Med. Internet Res.*, vol. 20, no. 2, p. e72, 2018, doi: 10.2196/jmir.9723.
- [199] F. Greaves, D. Ramirez-Cano, C. Millett, A. Darzi, and L. Donaldson, “Use of sentiment analysis for capturing patient experience from free-text comments posted online,” *J. Med. Internet Res.*, vol. 15, no. 11, 2013, doi: 10.2196/jmir.2721.

- [200] R. S. Valdez *et al.*, "From loquacious to reticent: Understanding patient health information communication to guide consumer health IT design," *J. Am. Med. Informatics Assoc.*, vol. 24, no. 4, pp. 680–696, 2017, doi: 10.1093/jamia/ocw155.
- [201] A. T. Chen, "Exploring online support spaces: Using cluster analysis to examine breast cancer, diabetes and fibromyalgia support groups," *Patient Educ. Couns.*, vol. 87, no. 2, pp. 250–257, 2012, doi: 10.1016/j.pec.2011.08.017.
- [202] T. Hamon and R. Gagnayre, "Improving knowledge of patient skills thanks to automatic analysis of online discussions," *Patient Educ. Couns.*, vol. 92, no. 2, pp. 197–204, 2013, doi: 10.1016/j.pec.2013.05.012.
- [203] W. H. Lo-Ciganic *et al.*, "Using Machine Learning to Examine Medication Adherence Thresholds and Risk of Hospitalization," *Med. Care*, vol. 53, no. 8, pp. 720–728, 2015, doi: 10.1097/MLR.0000000000000394.
- [204] D. C. Klonoff, "Benefits and limitations of self-monitoring of blood glucose," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 1, no. 1, pp. 130–132, 2007, doi: 10.1177/193229680700100121.
- [205] T. Chomutare, L. Fernandez-Luque, E. Arsand, and G. Hartvigsen, "Features of mobile diabetes applications: Review of the literature and analysis of current applications compared against evidence-based guidelines," *J. Med. Internet Res.*, vol. 13, no. 3, 2011, doi: 10.2196/jmir.1874.
- [206] W. H. Polonsky *et al.*, "Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: Results from the structured testing program study," *Diabetes Care*, vol. 34, no. 2, pp. 262–267, 2011, doi: 10.2337/dc10-1732.
- [207] O. El-Gayar, P. Timsina, N. Nawar, and W. Eid, "Mobile applications for diabetes self-management: Status and potential," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 7, no. 1, pp. 247–262, 2013, doi: 10.1177/193229681300700130.
- [208] S. Goyal and J. A. Cafazzo, "Mobile phone health apps for diabetes management: Current evidence and future developments," *Qjm*, vol. 106, no. 12, pp. 1067–1069, 2013, doi: 10.1093/qjmed/hct203.
- [209] M. C. E. Rossi *et al.*, "Interactive diary for diabetes: A useful and easy-to-use new telemedicine system to support the decision-making process in type 1 diabetes," *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 11, no. 1, pp. 19–24, 2009, doi: 10.1089/dia.2008.0020.
- [210] M. C. E. Rossi *et al.*, "Diabetes interactive diary: A new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: An open-label, international, multicenter, randomized study," *Diabetes Care*, vol. 33, no. 1, pp. 109–115, 2010, doi: 10.2337/dc09-1327.
- [211] M. E. Larsen, J. Turner, A. Farmer, A. Neil, and L. Tarassenko, "Telemedicine-supported insulin optimisation in primary care," *J. Telemed. Telecare*, vol. 16, no. 8, pp. 433–440, 2010, doi: 10.1258/jtt.2010.100103.

- [212] B. C. Bonoto *et al.*, "Efficacy of mobile apps to support the care of patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *JMIR mHealth uHealth*, vol. 5, no. 3, pp. 1–16, 2017, doi: 10.2196/mhealth.6309.
- [213] H. Holmen *et al.*, "A Mobile Health Intervention for Self-Management and Lifestyle Change for Persons With Type 2 Diabetes, Part 2: One-Year Results From the Norwegian Randomized Controlled Trial RENEWING HEALTH," *JMIR mHealth uHealth*, vol. 2, no. 4, p. e57, 2014, doi: 10.2196/mhealth.3882.
- [214] K. Waki *et al.*, "DialBetics: A novel smartphone-based self-management support system for type 2 diabetes patients," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 8, no. 2, pp. 209–215, 2014, doi: 10.1177/1932296814526495.
- [215] S. E. Bonn *et al.*, "App-technology to increase physical activity among patients with diabetes type 2 - The DiaCert-study, a randomized controlled trial," *BMC Public Health*, vol. 18, no. 1, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1186/s12889-018-5026-4.
- [216] W. Zhou, M. Chen, J. Yuan, and Y. Sun, "Welltang - A smart phone-based diabetes management application - Improves blood glucose control in Chinese people with diabetes," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 116, pp. 105–110, 2016, doi: 10.1016/j.diabres.2016.03.018.
- [217] P. Rossetti, J. Bondia, J. Vehí, and C. G. Fanelli, "Estimating plasma glucose from interstitial glucose: The issue of calibration algorithms in commercial continuous glucose monitoring devices," *Sensors*, vol. 10, no. 12, pp. 10936–10952, 2010, doi: 10.3390/s101210936.
- [218] M. A. Masrur, "An overview of recent activities," *IEEE Electr. Mag.*, vol. 4, no. 1, pp. 33–45, 2016, doi: 10.1109/MELE.2015.2509900.
- [219] C. Cobelli *et al.*, "Pilot studies of wearable outpatient artificial pancreas in type 1 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 35, no. 9, pp. 65–67, 2012, doi: 10.2337/dc12-0660.
- [220] B. P. Kovatchev *et al.*, "Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control first studies of wearable artificial pancreas," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 7, pp. 1851–1858, 2013, doi: 10.2337/dc12-1965.
- [221] E. Bingham *et al.*, "The role of insulin in human brain glucose metabolism," *Diabetes*, vol. 51, no. December, pp. 3384–3390, 2002, [Online]. Available: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/12/3384.short>.
- [222] L. Magni *et al.*, "Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 2, no. 4, pp. 630–635, 2008, doi: 10.1177/193229680800200414.
- [223] D. M. Nathan, J. Kuenen, R. Borg, H. Zheng, D. Schoenfeld, and R. J. Heine, "Translating the A1C assay into estimated average glucose values," *Diabetes Care*, vol. 31, no. 8, pp. 1473–1478, 2008, doi: 10.2337/dc08-0545.
- [224] G. Calculator *et al.*, "How To Interpret A1C," no. 5, pp. 2003–2004, 1964.
- [225] B. P. Kovatchev, M. Straume, D. J. Cox, and L. S. Farhy, "Risk analysis of blood glucose data: A quantitative approach to optimizing the control of Insulin

- Dependent Diabetes," *J. Theor. Med.*, vol. 3, no. 1, pp. 1–10, 2000, doi: 10.1080/10273660008833060.
- [226] B. P. Kovatchev, E. Otto, D. Cox, L. Gonder-Frederick, and W. Clarke, "Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 11, pp. 2433–2438, 2006, doi: 10.2337/dc06-1085.
- [227] D. Tomky, "Detection, prevention, and treatment of hypoglycemia in the hospital," *Diabetes Spectr.*, vol. 18, no. 1, pp. 39–44, 2005, doi: 10.2337/diaspect.18.1.39.
- [228] C. Pérez-Gandía *et al.*, "Decision Support in Diabetes Care: The Challenge of Supporting Patients in Their Daily Living Using a Mobile Glucose Predictor," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 12, no. 2, pp. 243–250, 2018, doi: 10.1177/1932296818761457.
- [229] B. E. Holtz *et al.*, "Developing a patient-centered mhealth app: A tool for adolescents with type 1 diabetes and their parents," *JMIR mHealth uHealth*, vol. 5, no. 4, pp. 1–11, 2017, doi: 10.2196/mhealth.6654.
- [230] C. Y. Osborn, J. R. van Ginkel, D. G. Marrero, D. Rodbard, B. Huddleston, and J. Dachis, "One drop | mobile on iphone and apple watch: An evaluation of hba1c improvement associated with tracking self-care," *JMIR mHealth uHealth*, vol. 5, no. 11, pp. 1–6, 2017, doi: 10.2196/mhealth.8781.
- [231] M. F. Uddin, J. Lee, S. Rizvi, and S. Hamada, "Proposing enhanced feature engineering and a selection model for machine learning processes," *Appl. Sci.*, vol. 8, no. 4, 2018, doi: 10.3390/app8040646.
- [232] A. Lopez-Del Rio, A. Nonell-Canals, D. Vidal, and A. Perera-Lluna, "Evaluation of Cross-Validation Strategies in Sequence-Based Binding Prediction Using Deep Learning," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 59, no. 4, pp. 1645–1657, 2019, doi: 10.1021/acs.jcim.8b00663.
- [233] M. H. Jensen, C. Dethlefsen, P. Vestergaard, and O. Hejlesen, "Prediction of Nocturnal Hypoglycemia From Continuous Glucose Monitoring Data in People With Type 1 Diabetes: A Proof-of-Concept Study," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 14, no. 2, pp. 250–256, 2019, doi: 10.1177/1932296819868727.
- [234] A. Ceriello, L. Monnier, and D. Owens, "Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications," *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 7, no. 3, pp. 221–230, 2019, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0.
- [235] "KDH 2019 - Proceedings of the 4th International Workshop on Knowledge Discovery in Healthcare Data, co-located with the 28th International Joint Conference on Artificial Intelligence, IJCAI 2019," *CEUR Workshop Proceedings*, vol. 2429. CEUR-WS, 2019.
- [236] D. Dave *et al.*, "Feature-Based Machine Learning Model for Real-Time Hypoglycemia Prediction," *J. Diabetes Sci. Technol.*, 2020, doi: 10.1177/1932296820922622.
- [237] A. Aliberti *et al.*, "A Multi-Patient Data-Driven Approach to Blood Glucose Prediction," *IEEE Access*, vol. 7, pp. 69311–69325, 2019, doi:

10.1109/ACCESS.2019.2919184.

- [238] L. Jiang, S. Wang, C. Li, and L. Zhang, "Structure extended multinomial naive Bayes," *Inf. Sci. (Ny)*, vol. 329, pp. 346–356, 2016, doi: 10.1016/j.ins.2015.09.037.
- [239] B. Sun, S. Chen, J. Wang, and H. Chen, "A robust multi-class AdaBoost algorithm for mislabeled noisy data," *Knowledge-Based Syst.*, vol. 102, pp. 87–102, 2016, doi: 10.1016/j.knosys.2016.03.024.
- [240] M. Peker, "A decision support system to improve medical diagnosis using a combination of k-medoids clustering based attribute weighting and SVM," *J. Med. Syst.*, vol. 40, no. 5, 2016, doi: 10.1007/s10916-016-0477-6.
- [241] A. Tharwat, T. Gaber, A. Ibrahim, and A. E. Hassanien, "Linear discriminant analysis: A detailed tutorial," *AI Commun.*, vol. 30, no. 2, pp. 169–190, 2017, doi: 10.3233/AIC-170729.
- [242] H. Zheng, J. Yuan, and L. Chen, "Short-Term Load Forecasting Using EMD-LSTM neural networks with a xgboost algorithm for feature importance evaluation," *Energies*, vol. 10, no. 8, 2017, doi: 10.3390/en10081168.
- [243] D. M. Hawkins, "The Problem of Overfitting," *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, vol. 44, no. 1, pp. 1–12, 2004, doi: 10.1021/ci0342472.
- [244] A. Guemes *et al.*, "Predicting Quality of Overnight Glycaemic Control in Type 1 Diabetes Using Binary Classifiers," *IEEE J. Biomed. Heal. Informatics*, vol. 24, no. 5, pp. 1439–1446, 2020, doi: 10.1109/JBHI.2019.2938305.
- [245] G. J. Sills and M. J. Brodie, "Antiepileptic Drugs: Clinical Drug Development in Epilepsy," *Encycl. Basic Epilepsy Res.*, pp. 1477–1485, 2009, doi: 10.1016/B978-012373961-2.00033-3.



UdG



MiceLabTM

Modeling, Identification & Control Engineering

