

Metodología de Evaluación de Modelos de Predicción de Glucemia en Pacientes Diabéticos Basados en Redes Neuronales

C. Pérez Gandía^{1,2}, M.E. Hernando Pérez¹, G. García-Sáez¹, A. Rodríguez Herrero¹, C.O. Sánchez Sorzano², E.J. Gómez Aguilera¹

¹ Grupo de Bioingeniería y Telemedicina. Universidad Politécnica de Madrid

² Grupo de Biocomputación, Dpto. Ingeniería de Sistemas Electrónicos y de Telecomunicación, E.P.S.

Universidad San Pablo CEU de Madrid, pergan.eps@ceu.es

Resumen

El objetivo de este trabajo es definir un método de evaluación de modelos de predicción del perfil glucémico en pacientes diabéticos. El modelo cuya validación se presenta en este trabajo utiliza una red neuronal para procesar los datos recibidos de un sensor de medidas continuas de glucosa. Dada la dificultad de adquirir un conjunto abundante de perfiles de sensores obtenidos de pacientes reales, se hace necesario el desarrollo de una herramienta de simulación que permita generar amplias poblaciones de pacientes para realizar una evaluación precisa. El objetivo del Generador Automático de Perfiles de Glucemia (GAP-G) es reproducir el comportamiento de pacientes diabéticos en cuanto a dieta y administración de insulina se refiere. Los pacientes simulados permiten entrenar y validar masivamente la red neuronal.

1. Introducción

La mayor dificultad para evaluar de forma precisa los modelos de predicción del perfil glucémico en pacientes diabéticos, es la obtención de un conjunto suficientemente amplio de perfiles de pacientes con los que comparar los resultados y cuantificar la eficiencia del modelo. El objetivo de este trabajo es precisamente desarrollar una herramienta de simulación que permita generar amplias poblaciones de pacientes, imitando su comportamiento en la vida diaria.

Los modelos matemáticos de simulación de glucemia para pacientes diabéticos predicen de forma determinista los niveles de glucosa en sangre tomando como entradas las ingestas de carbohidratos, las administraciones de insulina y en ocasiones el ejercicio físico [1, 2] Si se desea simular a un paciente concreto a lo largo de varios días, no sólo habrá que ajustar los parámetros del modelo sino también introducir los datos reales de sus ingestas (cantidades de alimento y horarios) que no siempre van a coincidir con la dieta prescrita por el médico.

1.1. La dieta de los pacientes diabéticos

El ser humano necesita para vivir energía, agua y unos cuarenta nutrientes [3]. Los nutrientes que aportan al organismo la energía necesaria (calorías) son las proteínas, los carbohidratos y las grasas. El principal factor relacionado con el incremento de glucosa en sangre

tras la ingesta son los carbohidratos [4]. En general los alimentos ricos en proteínas o en grasas no tienen mucho impacto en los niveles glucémicos, estas últimas influyen en el incremento de glicemia cuando forman parte de una comida mixta.

Una dieta equilibrada es la que permite el mantenimiento del peso ideal, aportando las vitaminas y minerales que el organismo necesita. Según las recomendaciones ofrecidas por diversos grupos especializados [3, 4, 5] la dieta del paciente diabético no tiene por qué diferir de lo que responde a una dieta equilibrada. Ahora bien, debido a la influencia directa del contenido de carbohidratos de cada ingesta sobre el perfil glucémico, es deseable que el paciente diabético mantenga un riguroso control sobre la composición de dicho nutriente en su dieta diaria.

Cabe esperar por tanto que un paciente diabético educado en su enfermedad y motivado para su autocontrol, intente respetar la ingesta recomendada en cada momento del día, prestando especial atención a los carbohidratos de acción rápida. Sin embargo cabe esperar también que los buenos propósitos del paciente se vean distorsionados por las circunstancias de la vida diaria.

Por otro lado no resulta extraño pensar que las variaciones sobre la dieta, sean en su contenido calórico, en el porcentaje de cada tipo de nutrientes ó en el horario de cada ingesta, respondan de forma más o menos aproximada a unos patrones de conducta similares

Este trabajo se propone modelar las variaciones que los pacientes hacen en las comidas para entrenar y evaluar un predictor de glucemias en el mayor número de situaciones posibles.

2. Método de generación automática de perfiles de glucemia

2.1. Características de la dieta recomendada

Para un paciente con peso normal, la necesidad de cada uno de los macronutrientes así como el porcentaje respecto del valor calórico total, *VCT*, de cada uno de ellos se resumen en la tabla 1 [3, 4, 5, 6].

Se recomienda repartir el aporte energético diario en 5 ó 6 comidas [3, 5, 6]: desayuno (DNO), media mañana (MM), comida (CDA), media tarde (MT), cena (CNA) y noche (NOC), y cumplir con regularidad los horarios de las comidas. En general se desaconseja que haya menos de 4 comidas para evitar excursiones glucémicas elevadas. Para un esquema de 6 ingestas las calorías se podrían repartir entre las distintas tomas como se resume en la tabla 2.

	g/Kg/día	Porcentaje del VCT
CARBOHIDRATOS	3-5	50-55 %
PROTEINAS	0.8-1	10-15 %
GRASAS	1	30-35 %

Tabla 1. Porcentaje del VCT por nutrientes

	Porcentaje del VCT
DNO	15-20 %
MM	10-15 %
CDA	30 %
MT	10-15 %
CNA	25-30 %
NOC	5 %

Tabla 2. Porcentaje del VCT por ingestas

Generación de dietas base

Considerando la distribución de nutrientes recomendadas y partiendo de las dietas propuestas en la documentación estudiada [3, 4], se ha especificado la cantidad de alimento, expresado en raciones, de cada uno de los grupos de alimentos, como se muestra en la tabla 3 para una dieta de 2000 calorías.

Los grupos de alimentos son: G.1, lácteos; G.2, alimentos proteicos; G.3, verduras; G.4, harinas; G.5, frutas; G.6, grasas. De este modo se han desarrollado dietas hipocalóricas: 1250-1500-1750 calorías, normales: 2000-2250-2500 calorías e hipercalóricas: 2750-3000 calorías, cada una de ellas en tres formatos: 4 ingestas (DNO-MM-CDA-CNA), 5 ingestas (DNO-MM-CDA-MT-CNA) y 6 ingestas (DNO-MM-CDA-MT-CNA-NOC).

2000	G.1	G.2	G.3	G.4	G.5	G.6	g. de CHO's
DNO	1	0.5		1	2	1.5	40
MM		0.5		3		0.5	30
CDA		2	1	5	2	2	80
MT	1	0.5		1	1	0.5	30
CNA		2	1	4	2	1.5	70
NOC				1		0.5	10

Tabla 3. Cantidad de alimento por raciones y gramos de carbohidratos por ingesta para una dieta de 2000 calorías

Teniendo en cuenta el contenido de cada nutriente que aporta cada grupo de alimentos y aplicando la equivalencia entre raciones y gramos de alimento y entre gramos y calorías para cada nutriente, tabla 4, se ha podido comprobar que cada una de las dietas desarrolladas cumple las recomendaciones expresadas en las tablas 1 y 2.

Nutriente	Raciones	Gramos	Calorías
Carbohidratos	1	10	4
Proteinas	1	10	4
Grasas	1	10-15	9

Tabla 4. Calorías por gramo y por ración de nutriente

Paciente español vs. paciente norte-europeo

Las dietas desarrolladas en el punto anterior están basadas en recomendaciones realizadas por organismos españoles. En otras fuentes internacionales [7] se mantienen los porcentajes globales de calorías por nutriente pero se observa una diferencia en la distribución de carbohidratos a lo largo del día. Los momentos del desayuno, media mañana y media tarde son similares. En cambio la comida suele ser más ligera favoreciendo una ingesta más copiosa por la tarde-noche. Estas diferencias no solo afectan a la cantidad de carbohidratos sino al horario de cada ingesta. Se han generalizado estas conclusiones para facilitar el diseño de dietas de todo tipo (hipo, normo e hipercalóricas) sin más que aplicar la redistribución de carbohidratos que se muestra en la tabla 5 con respecto a las dietas ya calculadas para pacientes españoles.

	Porcentaje del total de CHO's
DNO	igual que el paciente español
MM	igual que el paciente español
CDA	paciente español - 10%
MT	igual que el paciente español
CNA	paciente español + 5%
NOC	paciente español + 5%

Tabla 5. Distribución de CHO's para un paciente no español

2.2. Simulación de variaciones en la dieta

Para simular las variaciones sobre una dieta que llevará a cabo el paciente diariamente, se calcula una cantidad variable que se suma o se resta a los gramos correspondientes según la dieta base siguiendo los siguientes criterios:

- 1.- La corrección aplicada nunca supera los gramos equivalentes a dos raciones de carbohidratos.
- 2.- Se considera que algunos momentos del día (CDA y CNA) son más susceptibles a sufrir modificaciones por lo que las correcciones aplicadas se distribuyen a lo largo del día según se muestra en la tabla 6.

	g. de CHO's
DNO	dieta elegida + rand (10g)
MM	dieta elegida + rand (5g)
CDA	dieta elegida + rand (20g)
MT	dieta elegida + rand (5g)
CNA	dieta elegida + rand (20g)
NOC	dieta elegida + rand (5g)

Tabla 6. Corrección sobre la cantidad de carbohidratos

3.- Todos los carbohidratos que componen las dietas mencionadas serían carbohidratos de absorción intermedia o lenta. Dada la influencia de los carbohidratos de absorción rápida en la alteración del perfil de glucemia se ha optado por sustituir de forma aleatoria en algunas ingestas parte de los carbohidratos por carbohidratos de absorción rápida, cumpliendo las recomendaciones [3] según las cuales los carbohidratos de absorción rápida no deben representar más del 10% del total energético.

4.- El horario base se muestra la tabla 7 (A para pacientes españoles y B para los que se rigen por un horario norte-europeo) aplicando una corrección: un intervalo de tiempo aleatorio que adelanta o retrasa la ingesta y que en

el límite toma el valor de la *desviación máxima*. El patrón horario es distinto para días laborables y festivos.

	LABORABLE			FESTIVO		
	HORA (hh:mm)		Desviación máxima (min)	HORA (hh:mm)		Desviación máxima (min)
	A	B		A	B	
DNO	7:30	7:30	30	10:00	9:30	60
MM	11:30	11:15	15	12:30	12:00	15
CDA	14:30	13:00	30	15:30	14:30	60
MT	18:30	16:30	30	18:30	17:30	30
CNA	21:00	19:45	30	22:00	20:00	60
NOC	23:30	22:30	30	00:00	23:30	30

Tabla 7 Horario de las ingestas

El *Generador Automático de Perfiles (GAP-G)* es capaz de simular una secuencia cronológica ilimitada de días con un esquema de semana de 7 días con 2 días festivos. Cada ingesta está basada en la dieta seleccionada (desde 1250 hasta 3000 calorías), pero con variaciones en la cantidad, tipo de carbohidratos, esquema de ingestas, horario etc.

El 70% de los días coinciden con la dieta base y el esquema de ingestas seleccionado (4, 5 ó 6 ingestas/día). El 30% de días restantes se calculan con variaciones en el número de ingestas y son insertados de forma aleatoria en la secuencia cronológica que comienza por un día de la semana elegido también de forma aleatoria.

2.3. Simulación de la insulina administrada

Una vez generados los datos de la dieta para el periodo de tiempo elegido, se conoce la cantidad exacta y el horario de las ingestas cada día. A partir de esta información se calcula la insulina que debería administrarse según las recomendaciones [7]. El modelo basado en redes neuronales que se pretende evaluar está pensado para pacientes ligados a un tratamiento con un sistema de infusión continua [8], por lo que se deben calcular los bolos de insulina asociados a las ingestas y los diferentes rangos de insulina basal de la bomba.

Se asocia a cada ingesta principal (DNO-CDA-CNA) un bolo de insulina administrado media hora antes de la ingesta y cuya dosis será de 1 unidad de insulina por cada 10 g de carbohidratos en el desayuno y 1 unidad de insulina por cada 15 g de carbohidratos en la comida y la cena. Se establecen dos rangos basales: uno nocturno (00:00-08:00), cuya dosis es de 1.0 unidad de insulina cada hora y otro diurno (08:00-23:59) con una dosis de 0.6 unidades de insulina cada hora.

2.4. Simulación de perfiles glucémicos

Cada paciente simulado se caracteriza por unos datos de ingesta e insulina administrada cada día durante un periodo de varios días. El perfil de glucemia del paciente se calcula con una resolución de un minuto aplicando un modelo matemático [1]. Cada perfil se almacena en un fichero que posteriormente se utiliza como muestra para el proceso de entrenamiento o validación de la red neuronal.

3. Método de validación de la red neuronal

Los resultados de la evaluación de los primeros modelos [8] permitían pensar que las redes neuronales propuestas se ajustaban de forma adecuada a los perfiles de glucemia. Sin embargo era necesaria una validación más completa y algunas modificaciones de la arquitectura.

3.1. Modelo de la Red Neuronal

El modelo de red al que se va a aplicar la validación está basado en el modelo *BG ANN 2* [8] con algunas modificaciones según se muestra en la figura 1.

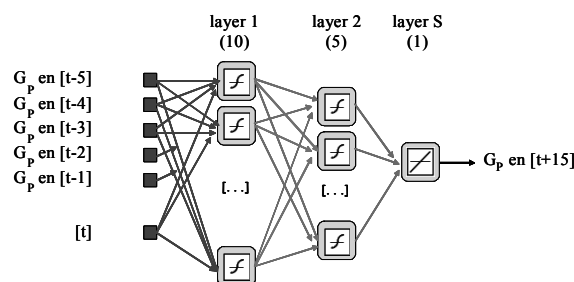


Figura 1. Modelo BG ANN 2-b

Las entradas son: 5 medidas de glucemia desde el instante actual hacia atrás, lo que supone una memoria de 5 minutos y el instante de tiempo actual. La salida será la predicción de glucemia 15 minutos después. El resto de parámetros de la arquitectura de la red: funciones de transferencia, número de neuronas, etc. Coinciden con los del modelo *BG ANN 2*.

3.2. Diseño de los experimentos

El *GAP-G* genera automática y simultáneamente para cada paciente simulado dos conjuntos de perfiles independientes para el intervalo de días especificados. Un perfil se usa para el entrenamiento de la red y el otro para la validación. El proceso de entrenamiento y validación comienza de forma automática tras el cálculo de los perfiles de glucemia. Con este modo de funcionamiento se pretende evitar el sesgo producido en las pruebas por la selección manual de los perfiles. Para cada prueba se calculan de nuevo todos los perfiles y además los conjuntos de entrenamiento y validación son independientes.

Cada experimento consta en primer lugar del proceso de entrenamiento de la red neuronal [8, 9, 10]. En dicho proceso se presentan a la entrada de la red las muestras de glucemia de cada perfil del conjunto de entrenamiento, de cinco en cinco, más el instante de tiempo actual y a la salida, simultáneamente, la glucemia 15 minutos después. En el proceso de entrenamiento la red optimiza los pesos para ajustarse a los perfiles. Finalizado el proceso de entrenamiento se presentan a la entrada de la red las muestras de glucemia de cada perfil de validación, de cinco en cinco, más el instante de tiempo actual y se compara la simulación de la red con la salida deseada,

calculando el error cuadrático medio (*MSE*) para las muestras de todo el día.

4. Resultados

En la figura 2 se representan la glucemia conocida (trazo fino) y la simulación de la red (trazo grueso) para un perfil del conjunto de validación elegido al azar (*Perfil-9*) cuando se ha entrenado con 2 perfiles (izquierda) y con 5 perfiles (derecha). Se puede observar claramente una mejora según se incrementa (de 2 a 5 perfiles) el conjunto de entrenamiento.

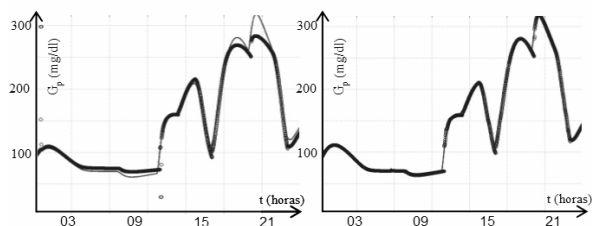


Figura 2. Perfil-9 tras entrenar con 2 y 5 perfiles

En la figura 3 se muestran, en distintos tonos, los resultados obtenidos para diversas pruebas. Los conjuntos de entrenamiento y validación comprendían intervalos de tiempo siempre superiores a un mes. En cada prueba se realiza el entrenamiento primero con un perfil y se valida con todo el conjunto de validación, obteniendo como medida *índice* la media de los *MSE* resultantes con cada perfil de validación. Después se obtiene el mismo *índice* entrenando con dos perfiles y así hasta utilizar todo el conjunto de entrenamiento. El objetivo es determinar cuántos días necesita la red para aprender la dinámica del perfil de glucemia de un paciente.

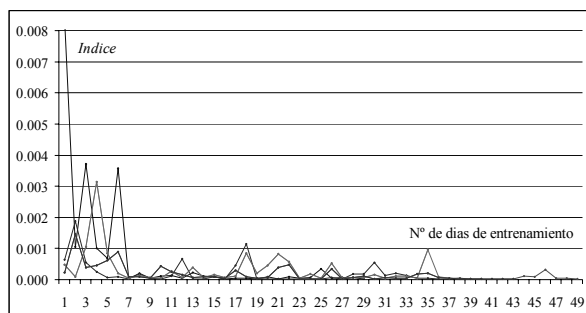


Figura 3. Índice de error: media de los *MSE* de validación

5. Conclusiones y Trabajos Futuros

Se ha validado el predictor de glucemia realizado con un diseño de red neuronal según la metodología propuesta. Los resultados evidencian que el entrenamiento es bastante efectivo desde los primeros días. La figura 3 muestra que el índice de error es pequeño desde el principio, lo que significaría que la red neuronal evaluada

BG ANN 2-b se ajusta de manera adecuada a los perfiles de glucemia. Además se observa que todas las pruebas presentan resultados óptimos a partir del día 7^o, lo que significaría que la red es capaz de aprender la dinámica del perfil de glucemia con datos de una semana.

Como trabajo futuro se añadirá ruido a los perfiles generados para asemejarlos más a las muestras que proporcionaría un sensor de medidas continuas [8] y se integrará el predictor en un mecanismo de control de la dosis de insulina, otra red neuronal, de modo que la red resultante obtenga la dosis de insulina que permitiría mantener la glucosa dentro del intervalo deseado. De este modo se alcanzaría a cerrar el lazo de control glucosa-insulina que es el objetivo final de este trabajo [8].

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el proyecto PARIS (FIS PI042466) y el proyecto de CAM GR/SAL/0290/2004.

Referencias

- [1] E.Lehmann, D.Deutsch: "AIDA an Educational Simulator for Insulin Dosage and Dietary Adjustment in Diabetes. Technical Guide", <http://www.2aida.org> 1996
- [2] Rodríguez H. A., Hernando P. M.E., del Pozo G. F., Gómez A. E. "El Control Automático de la Glucemia". *CASEIB 2004*; 247-252
- [3] Vázquez C., Ruperto M., Martín E., Garriga M.: "Alimentación", <http://www.diabetesjuvenil.com> 2004; Información > Alimentación y Diabetes
- [4] Federación Española de Asociaciones de Educadores de Diabetes: "Guía Práctica para Educadores en Diabetes", <http://www.feaed.org>; Bibliografía > Alimentación
- [5] Recoletos Grupo de Comunicación: "Especial Diabetes", <http://www.ondasalud.com>; Medicina > Diabetes > Alimentación
- [6] L.A. Malgor. Farmacología Medicina UNNE: "Diabetes Marco Conceptual", <http://med.unne.edu.ar/catedras>; Farmacología > Clases Postgrado
- [7] The DCCT Research Group: "Nutrition Interventions For Intensive Therapy In The Diabetes Control And Complications Trial", *Journal Of The American Dietetic Association* 1993; Vol. 93, Nº 7, 768-772
- [8] Pérez G. C., Hernando P. M.E., del Pozo G. F., Gómez A. E. "Redes Neuronales Aplicadas al Modelado y Control del Perfil Glucémico en Pacientes Diabéticos". *CASEIB 2004*; 403-406
- [9] A.Maren, C.Harston: "Handbook of Neural Computer Applications", *Academic Press* 1990
- [10] J.Hilera, V.Martinez: "Redes Neuronales Artificiales. Fundamentos, Modelos y Aplicaciones", *Ra-Ma* 1995