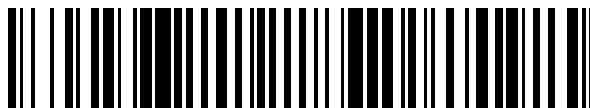


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 900 099**

21 Número de solicitud: 202230016

51 Int. Cl.:

G16H 50/00 (2008.01)

G16H 50/20 (2008.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

12.01.2022

43 Fecha de publicación de la solicitud:

15.03.2022

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(75.0%)**

**AVENIDA DE SÉNECA, 2
28040 MADRID (Madrid) ES y
UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA (25.0%)**

72 Inventor/es:

**HIDALGO PÉREZ, José Ignacio;
HIDALGO GARCÍA, Javier;
LANCHARES DÁVILA, Juan;
ALVARADO DÍAZ, Jorge;
VELASCO CABO, José Manuel;
GARNICA ALCÁZAR, Óscar;
FERNÁNDEZ DE VEGA, Francisco y
CHÁVEZ DE LA O, Francisco**

54 Título: **Método y sistema para predicción de valores de glucosa y generación de alertas de hipoglucemia e hiperglucemia**

57 Resumen:

Método y sistema para predicción de valores de glucosa y generación de alertas de hipoglucemia e hiperglucemia.

El control de la glucemia es una tarea difícil que las personas con diabetes suelen tener que realizar por sí mismas. Una predicción precisa y oportuna es vital para tomar decisiones y recomendar acciones correctivas. Por ello, existe la necesidad de desarrollar métodos de predicción eficaz y precisa del valor de glucosa que permita desarrollar sistemas control de nivel de glucemia de forma segura empleando dispositivos sencillos y cómodos para el paciente.

La presente invención describe un método y sistema no invasivo para la predicción de valores de glucosa, basado en la estimación a partir de variables medidas con una pulsera de actividad. El sistema utiliza variables que no están relacionadas directamente con la glucosa para estimar y predecir valores de glucosa y genera de alertas ante situaciones peligrosas de hipoglucemia e hiperglucemia.

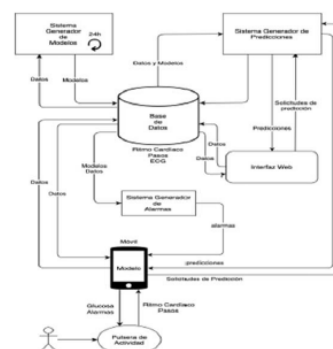


Figura 1

DESCRIPCIÓN

Método y sistema para predicción de valores de glucosa y generación de alertas de hipoglucemia e hiperglucemia

5

SECTOR DE LA TÉCNICA

Esta invención se enmarca en el sector del control automático de sistemas biológicos. De forma más concreta, describe un dispositivo y un método para la predicción
10 personalizada del nivel de glucosa en sangre para prevenir la hipoglucemia e hiperglucemia siendo, por tanto, de aplicación en Medicina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La diabetes es una enfermedad crónica que es irreversible y afecta la transformación de azúcar en energía. Ocurre cuando la concentración de glucosa en sangre (glucemia) es demasiado elevada debido a la producción insuficiente de insulina o al incorrecto uso de la insulina por parte del organismo, de forma que la glucosa permanece en el torrente sanguíneo y no llega a las células.

20

El control de la glucemia es una tarea difícil que las personas con diabetes suelen tener que realizar por sí mismas. Además, una predicción precisa y oportuna es vital para tomar decisiones y recomendar acciones correctivas al paciente cuando el valor futuro de la glucosa en sangre se encuentra fuera del rango objetivo. Eventos como la
25 hiperglucemia e hipoglucemia pueden causar daños severos a la salud a corto plazo y potenciales daños permanentes a largo plazo, por lo que es crucial prevenir dichos eventos para evitarlos.

Para medir los niveles de glucosa, el paciente diabético suele disponer de un medidor
30 manual o un sistema de monitorización continuo para tomar una decisión sobre inyectarse insulina o ingerir algún alimento. Esta es una tarea tediosa que se realiza a diario por el paciente o por el cuidador y que provoca un estrés extra. Por ello, se han investigado y probado otros métodos de media y control de los niveles de glucosa, siendo especialmente interesantes los basados en la predicción de los niveles de
35 glucosa, lo cual puede permitir a los pacientes anticipar cuándo existe riesgo de

hipoglucemia o hiperglucemia.

El sistema glucosa-insulina tiene un comportamiento no-lineal. La cantidad de glucosa en sangre es un valor dinámico que depende de un gran número de factores como la alimentación, el ejercicio físico, el patrón de sueño... Se han descrito hasta 42 factores que influyen en la glucemia los cuales, además, tienen una variabilidad evolutiva en glucosa. Todo ello hace que la predicción de los niveles de glucemia sea una tarea muy difícil. Además, las predicciones deben ser muy precisas puesto que una dosis equivocada de insulina, calculada por una predicción errónea, puede causar un problema de salud en el paciente. En este sentido, la aportación del *Data Mining* y el *Machine Learning* ha sido fundamental en los últimos años, ya que permiten clasificar, analizar y validar datos para extraer conocimiento e identificar patrones de forma autónoma y continua. En la predicción de glucosa se utilizan estas herramientas, tanto para la predicción del perfil de glucosa como en la predicción de la respuesta de la glucemia ante las variables analizadas. Esto ha dado lugar a aplicaciones predictoras de glucosa (DIABITIS, JANUARY AI, QUIN, PredictBGL) que permiten informar sobre el efecto en la glucosa de una acción determinada, como la ingesta de un alimento concreto o predecir la hipoglucemia nocturna. Cada una de ellas tiene una funcionalidad pero todas ellas tienen limitaciones y, en general, pocos datos de seguridad. (Patricia Enes Romero, *Nuevas Apps predictoras de glucosa*, Revista DIABETES Nº 69, mayo-junio **2021**).

En este sentido, se han probado diferentes enfoques de automatización para controlar la diabetes, como el desarrollo de un “páncreas artificial”, que es un sistema en lazo cerrado que comprende un sensor de glucosa en continuo, un algoritmo de control y una bomba de insulina, con un sistema de predicción avanzado que permite inyectar insulina de forma automática como lo haría un páncreas de una persona sana. Algunas técnicas estudiadas para este modelo de predicción son: Programación Genética (*Genetic Programming*) (WO2015079079, ES2845400T3), Bosques Aleatorios (*Random Forest*), algoritmos k-Vecinos próximos (*k-Nearest Neighbor*), Evolución Gramatical (*Grammatical Evolution*), Sistemas Basados en Lógica Difusa (*Fuzzy Rules Based Systems*) (WO2016110745, US7395158, US20120123234), siendo las más prometedoras las basadas en redes neuronales (*Neuronal Networks*, NN).

No obstante, sigue existiendo la necesidad de desarrollar métodos para la predicción

eficaz y precisa del valor de glucosa en sangre que permita desarrollar sistemas control de nivel de glucemia de forma segura empleando dispositivos sencillos y cómodos para el paciente.

5 .EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención describe un método y un sistema para la predicción de valores de glucosa y generación de alertas de hipoglucemia e hiperglucemia, basado en la estimación del valor de la glucosa intersticial a partir de variables medidas con una pulsera de actividad. Se describe también un método de modelado del nivel de glucemia mediante la generación de imágenes, transformaciones *wavelet* y aprendizaje profundo. El sistema utiliza variables que no están relacionadas directamente con la glucosa para realizar la estimación de niveles de glucosa mediante métodos no invasivos. Un tercer aspecto de la invención se refiere a la generación de alertas ante situaciones peligrosas debidas a alteraciones en los niveles de glucosa.

El objetivo del sistema es predecir de forma no invasiva y segura si el paciente va a sufrir un evento de hipoglucemia o hiperglucemia en las próximas 24 horas.

20 El sistema (Figura 1) comprende:

- Una pulsera de actividad que recoge datos de ritmo cardiaco, actividad física, gasto energético y electrocardiograma (ECG),
- Una base de datos
- Un módulo generador de predicciones
- 25 - Un módulo generador de modelo de glucosa
- Un módulo generador de variables fisiológicas
- Un módulo generador de alarmas
- Un analizador de patrones
- Una interfaz web
- 30 - Un dispositivo móvil o Tablet con conexión a internet, que almacena la información recogida por la pulsera de actividad, hace de interfaz con la base de datos y con otros bloques del sistema; y almacena modelos locales y genera alarmas en la pulsera de actividad.

35 El sistema recoge los datos del paciente a través de un dispositivo de pulsera inteligente

que recopila variables como la frecuencia cardiaca o la actividad realizada, entre otros, y esos datos son almacenados en la base de datos y utilizados por el dispositivo para generar modelos de predicción y generar avisos, así como recomendaciones para poner solución a los posibles inconvenientes que se puede encontrar el paciente.

5

El generador de modelos de predicción (Figura 2) tiene como objetivo fundamental elaborar modelos “genéricos” adaptables y utilizables por usuarios cuyos datos no han sido utilizados en el proceso de entrenamiento de estos. Estos modelos son entrenados en una fase previa utilizando datos disponibles recogidos previamente de usuarios voluntarios, incluyendo datos de glucemia intersticial. Aunque estos modelos pueden utilizar para la predicción datos recogidos por un medidor continuo de glucosa, en la presente invención los datos se recogen a través de una pulsera de actividad que porta el usuario, de forma no invasiva. El uso combinado de Transformadas *wavelet*, *Deep Learning*, Programación Genética, Gramáticas Evolutivas y Sistemas Basados en Lógica Difusa, le confieren un potencial de predicción no disponible en los sistemas actualmente en uso, permitiendo la generación de alarmas de aviso al usuario para permitirle cambios de comportamiento necesarios para evitar eventos de hipo- e hiper-glucemia.

20 El generador de modelos de glucosa (Figura 3) es un sistema que, utilizando datos de glucosa medida con un monitor continuo de glucosa y datos procedentes de una pulsera de actividad u otros dispositivos, generan modelos predictivos para estimar el valor de glucosa en sangre a partir de estos datos. Solamente aquellos modelos que cumplen los umbrales de precisión son aceptados para su inclusión en el conjunto de modelos disponibles y visibles por el usuario. Existen tres subsistemas de generación de modelos de glucosa en función de la técnica de inteligencia artificial que se utilice:

- Módulo de Gramáticas Evolutivas. Genera modelos utilizando técnicas de programación genética
- Módulo de redes neuronales. Genera modelos utilizando técnicas de aprendizaje profundo.
- Módulo de sistemas basados en lógica difusa. Realiza la predicción de valores de glucosa en sangre utilizando un sistema basado en reglas difusas Takagi-Sugeno-Kang en dos fases. La primera fase es un proceso de aprendizaje en el que las funciones de pertenencia y las reglas se optimizan mediante un algoritmo genético. En la segunda fase de ajuste, se utiliza un algoritmo genético para

realizar la selección y optimización de las reglas.

Los modelos de glucosa se entrenan utilizando dos escenarios diferentes: *What-if* y *Agnostic*. En ambos, las entradas son valores medidos por un sistema de monitorización continua de la glucosa así como de la ingesta previa de carbohidratos y las inyecciones de insulina. En el escenario *What-if* se admiten valores futuros supuestos de las comidas y las inyecciones de insulina; por otro lado, en el sistema *Agnostic*, sólo se dispone de información de los eventos pasados y presentes para la predicción.

El generador de modelos de variables fisiológicas (Figura 4) funciona de manera similar a los de glucosa, pero utilizando las variables fisiológicas.

El generador de modelos de alarma (Figura 5) toma los datos obtenidos del medidor continuo de glucosa y genera una serie temporal a la que se aplica un filtro *wavelet* para generar imágenes. Estas imágenes se utilizan para entrenar un sistema de aprendizaje profundo de clasificación. Las imágenes obtenidas con series temporales que corresponden con situaciones de hipoglucemia o hiperglucemia en las 24 horas siguientes son detectadas y generan una señal de alarma que se envía al dispositivo móvil o Tablet y éste activa la alarma.

A la generación de imágenes a partir de datos de la serie temporal, se le añade una fase de aumentado de datos con una ventana desplazada (*rolling window*) de 1 hora y, a continuación, se aplica una transformada *wavelet* con la función de *Mexican Hat* y con la función de *Morlet*. Así, se generan espectrogramas, diferenciando entre los que provienen de datos en los que existen eventos clasificados en cinco categorías: hipoglucemia severa, hipoglucemia, normoglucemia, hiperglucemia e hiperglucemia severa). Estos niveles se ajustan de manera personalizada mediante lógica Fuzzy y algoritmos evolutivos (Figura 9). Con todo ello se genera cuatro modelos de clasificación que generan señales durante las 24 horas siguientes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y

no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1. Esquema general del sistema y método para predicción de valores de glucosa y generación de alertas de hipoglucemia e hiperglucemia

5

Figura 2. Esquema del generador de modelos de predicción del sistema.

Figura 3. Esquema del generador de modelos de glucosa del sistema.

10 Figura 4. Esquema del generador de modelos de variables fisiológicas.

Figura 5. Esquema del generador de modelos de modelos de alarma.

Figura 6. Registro de monitorización de glucosa y espectrograma

15

Figura 7. Entrenamiento de la red neuronal con los datos de todos los pacientes utilizando *Mexican Hat wavelet* (a) y utilizando *Morlet wavelet* (b).

20 Figura 8. Entrenamiento de la red neuronal (2) usando los datos de un paciente para test y entrenando la red con el resto de los pacientes, utilizando *Mexican Hat wavelet* (a) y utilizando *Morlet wavelet* (b).

Figura 9. Esquema del ajuste de los niveles de hipoglucemia, normoglucemia, hiperglucemia e hiperglucemia severa mediante lógica Fuzzy y algoritmos evolutivos

25

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

La presente invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo, el cual no pretende ser limitativo de su alcance.

30

Ejemplo 1

Este ejemplo se refiere a la predicción de eventos de hipoglucemia mediante el uso de wavelets y redes neuronales convolucionales.

35 Utilizando un sistema de monitorización de glucosa continuo (MGC), se obtienen

registros cada cierto tiempo (por ejemplo, 5-15 minutos) para 23 pacientes reales con diabetes de tipo 1 (Figura 6).

5 Para entrenar la red neuronal convolucional se generan los espectrogramas (96 registros por día/espectrograma), para cada paciente, utilizando *Continuous Wavelet Transform* (CWT) (Figura 6). En base a 96 registros de glucosa por día para cada paciente, se clasifican los espectrogramas como:

- Normal: si los valores de glucosa se mantienen por encima de 55 mg/dL
- Hipoglucemia: si existen valores de glucosa por debajo de 55 mg/dL

10

Empleando la técnica de *data argumentation* se aumenta el número de imágenes por paciente. Se generan los espectrogramas recorriendo todos los valores de glucosa usando una *rolling window* de tamaño 1 día (96 registros) con desplazamiento de 1 hora. Mediante el uso del *framework* NVIDIA DIGITS con *TensorFlow* se clasifican las
15 imágenes (Figura 9).

Los *datasets* se organizan del siguiente modo:

Entrenamiento: 85%

Validación: 10%

20

Test: 5%

Se utiliza la red neuronal *AlexNet* para entrenar los modelos utilizando los siguientes parámetros de entrenamiento:

Learning rate: 0.001

25

Número de épocas: 300

Intervalo de validación (épocas): 10

Algoritmo de optimización: descenso de gradiente estocástico

Tamaño *crop* (recorte) imagen: 227 píxeles

30 Se realizan dos tipos de experimentos: (1) entrenar la red con los datos de todos los pacientes; (2) usar los datos de un paciente para test y entrenar la red con el resto de los pacientes. Para cada experimento se usan dos *wavelets* dentro de las CWT: *Mexican Hat* y *Morlet*.

35 En la Figura 7 se muestran los resultados para el experimento (1) utilizando *Mexican*

Hat wavelet (a) y utilizando *Morlet wavelet* (b). La Figura 8 muestra los resultados del experimento (2) utilizando *Mexican Hat wavelet* (a) y utilizando *Morlet wavelet* (b).

5 Como resultado, los modelos entrenados son bastante precisos, con tasas de acierto por encima del 95% en la fase de validación pero los modelos no clasifican correctamente las imágenes con los datos de pacientes que no han sido entrenados, por lo que es preciso el entrenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Método no invasivo para predicción de valores de glucosa y generación de alertas de hipoglucemia e hiperglucemia que comprende:
 - 5 - Recoger datos de variables fisiológicas y glucosa intersticial del usuario mediante sensores
 - Generar modelos de predicción midiendo glucosa intersticial y variables fisiológicas en individuos voluntarios diferentes al usuario.
 - Generar modelos de glucosa en sangre a partir de datos de glucosa intersticial del usuario.
 - 10 - Generar modelos de variables fisiológicas del usuario.
 - Generar modelos de alarma de hipoglucemia e hiperglucemia

caracterizado porque el generador de modelos de alarma toma los datos obtenidos de un medidor continuo de glucosa y obtiene una serie temporal para generar imágenes que corresponden con situaciones de hipoglucemia o hiperglucemia, que se utilizan para entrenar un sistema de aprendizaje, a las que se añade una fase de aumentado de datos con una ventana desplazada (*rolling window*) y, a continuación, se aplica una transformada wavelet con la función de *Mexican Hat* y con la función de Morlet, generando espectrogramas.
- 15 2. Método no invasivo, según reivindicación 1, donde los datos de variables fisiológicas se toman utilizando una pulsera de actividad que porta el usuario.
- 25 3. Método no invasivo, según reivindicación 1, donde los modelos de predicción son entrenados utilizando datos disponibles recogidos previamente de voluntarios, incluyendo datos de glucemia intersticial.
- 30 4. Método no invasivo, según reivindicación 1, donde los modelos de glucosa se generan utilizando diferentes técnicas de inteligencia artificial como programación genética, aprendizaje profundo y reglas difusas Takagi-Sugeno-Kang.
- 35 5. Método no invasivo, según reivindicación 4, donde los modelos de glucosa se entrenan utilizando escenarios: *What-if* y *Agnostic*.
6. Método no invasivo, según reivindicación 1, donde los espectrogramas generados

en los modelos de alarma se corresponden con cinco categorías: hipoglucemia severa, hipoglucemia, normoglucemia, hiperglucemia e hiperglucemia severa.

- 5 7. Método no invasivo, según reivindicación 7, donde se generan señales de alarma para las cuatro categorías distintas a normoglucemia.
8. Sistema para predicción de valores de glucosa y generación de alertas de hipoglucemia e hiperglucemia que comprende:
 - 10 - Una pulsera de actividad que recoge datos de ritmo cardiaco, actividad física, gasto energético y electrocardiograma (ECG),
 - Una base de datos
 - Un módulo generador de predicciones
 - Un módulo generador de modelo de glucosa
 - Un módulo generador de variables fisiológicas
 - 15 - Un módulo generador de alarmas
 - Un analizador de patrones
 - Una interfaz web
 - Un dispositivo móvil o Tablet con conexión a internet, que almacena la información recogida por la pulsera de actividad, hace de interfaz con la base
 - 20 de datos y con otros bloques del sistema; y almacena modelos locales y genera alarmas en la pulsera de actividad,
- caracterizado porque el generador de modelos de alarma toma los datos obtenidos de un medidor continuo de glucosa y obtiene una serie temporal para generar
- 25 imágenes que corresponden con situaciones de hipoglucemia o hiperglucemia, que se utilizan para entrenar un sistema de aprendizaje, a las que se añade una fase de aumentado de datos con una ventana desplazada (*rolling window*) y, a continuación, se aplica una transformada wavelet con la función de *Mexican Hat* y con la función de Morlet.
- 30
9. Sistema, según reivindicación 8, donde los modelos de predicción son entrenados utilizando datos disponibles recogidos previamente de voluntarios, incluyendo datos de glucemia intersticial.
- 35 10. Sistema, según reivindicación 8, donde los modelos de glucosa se generan utilizando diferentes técnicas de inteligencia artificial como programación genética,

aprendizaje profundo y reglas difusas Takagi-Sugeno-Kang.

11. Sistema, según reivindicación 10, donde los modelos de glucosa se entrenan utilizando escenarios: *What-if* y *Agnostic*.

5

12. Sistema, según reivindicación 8, donde los espectrogramas generados en los modelos de alarma se corresponden con cinco categorías: hipoglucemia severa, hipoglucemia, normoglucemia, hiperglucemia e hiperglucemia severa.

10 13. Sistema, según reivindicación 12, donde se generan señales de alarma para las cuatro categorías distintas a normoglucemia.

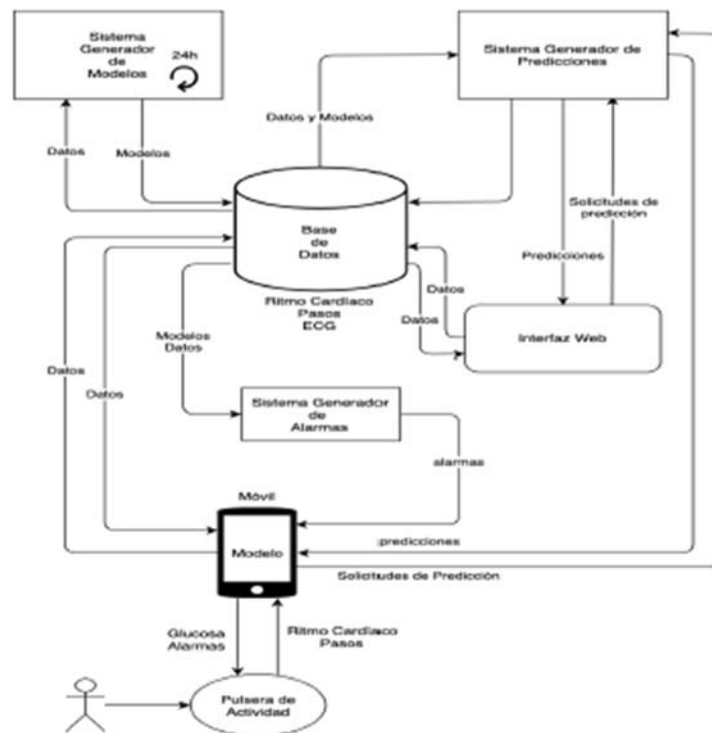


Figura 1

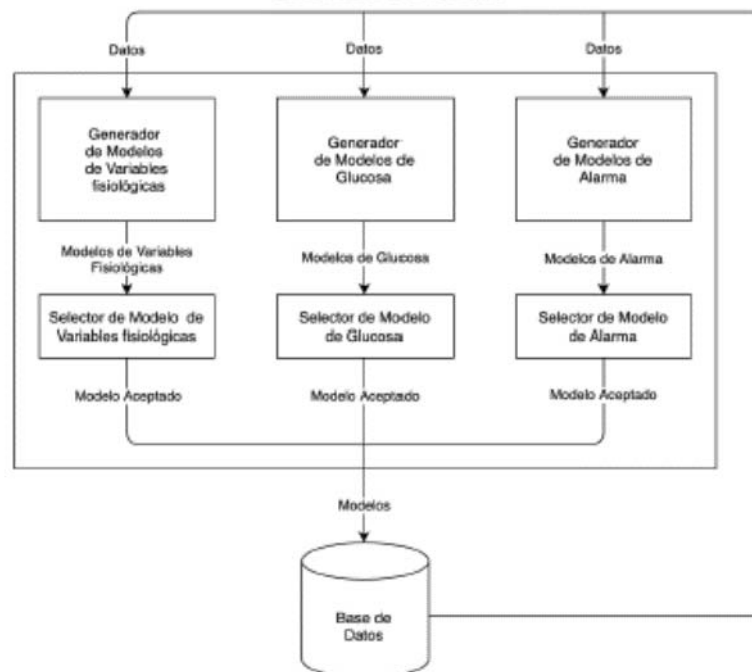


Figura 2

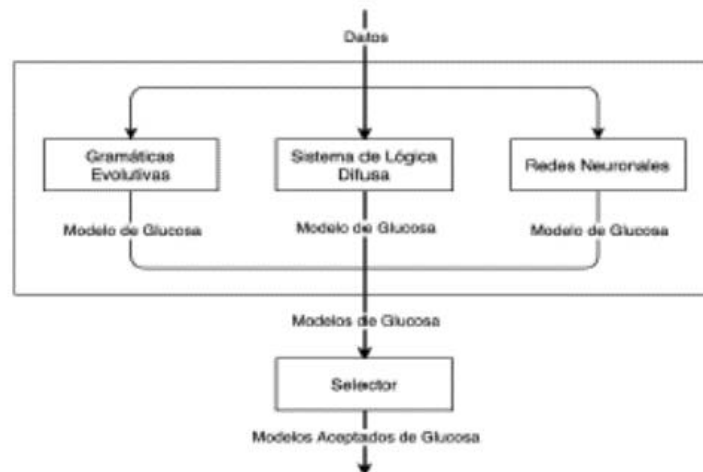


Figura 3

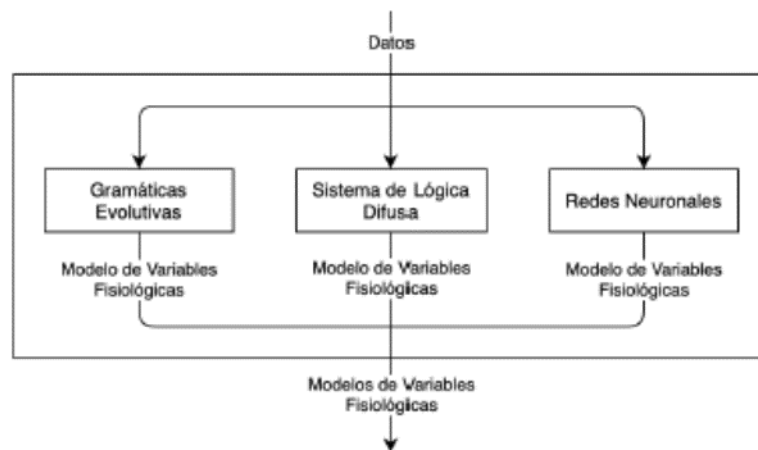


Figura 4



Figura 5

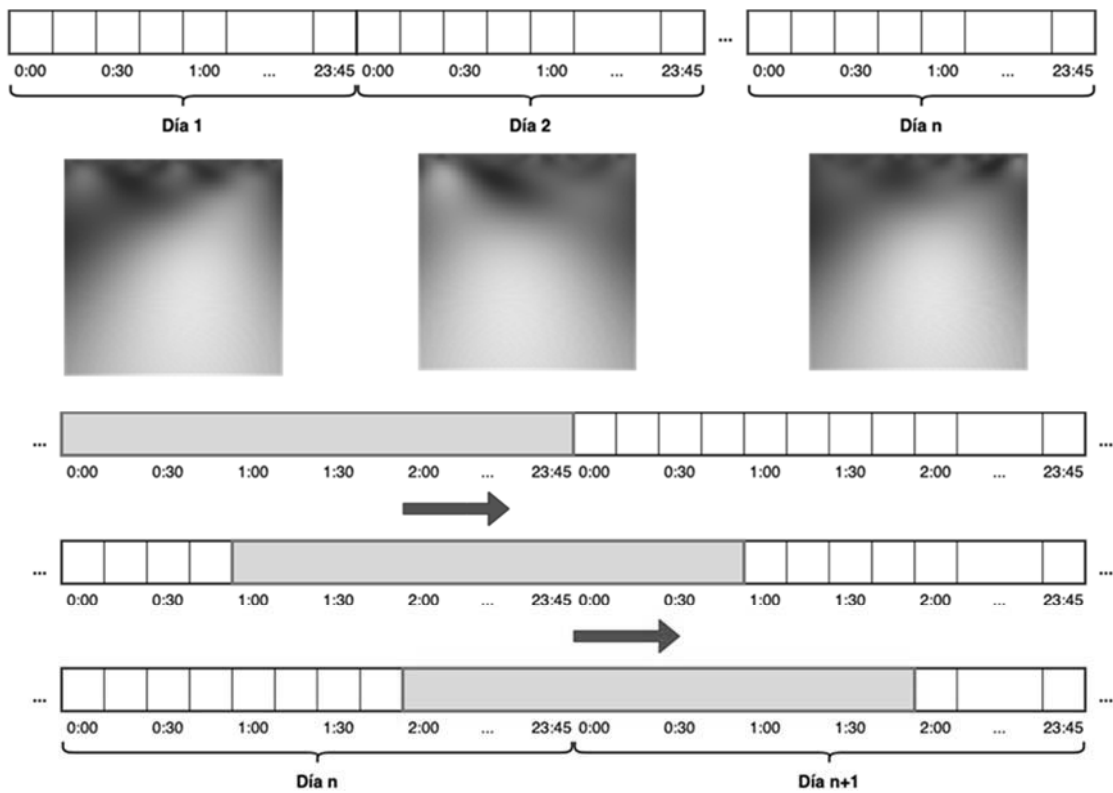
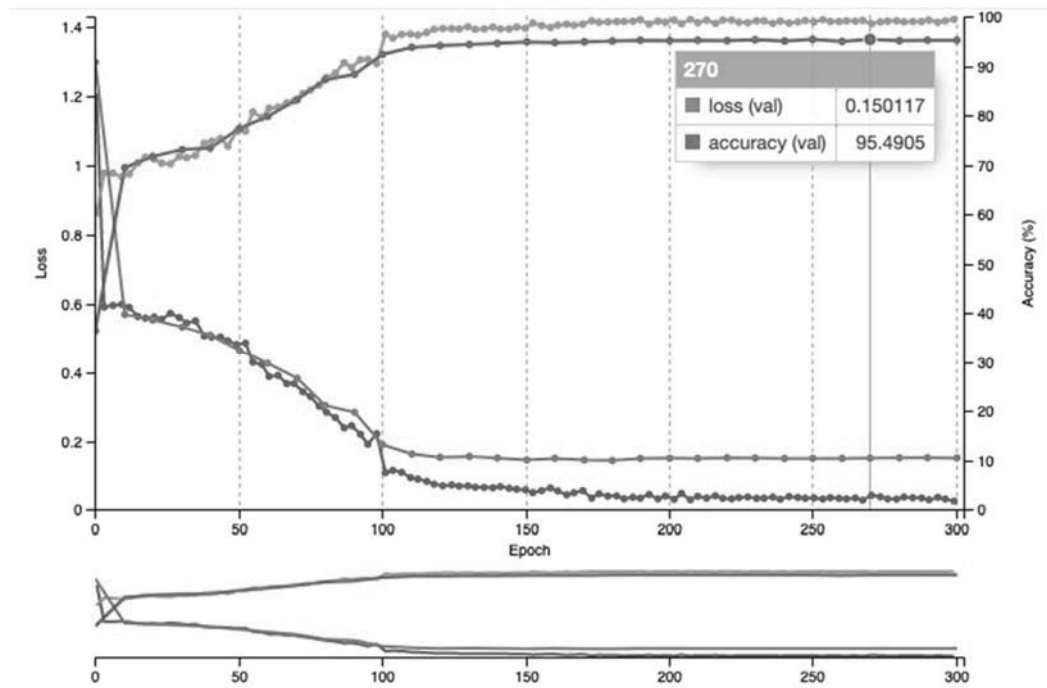
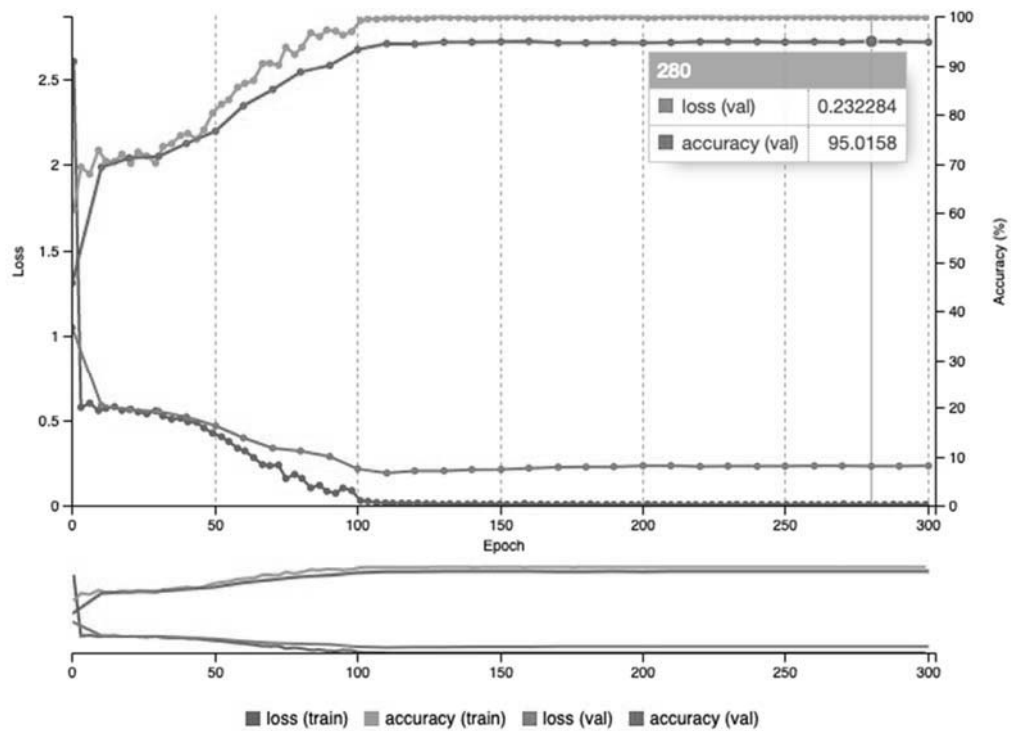


Figura 6

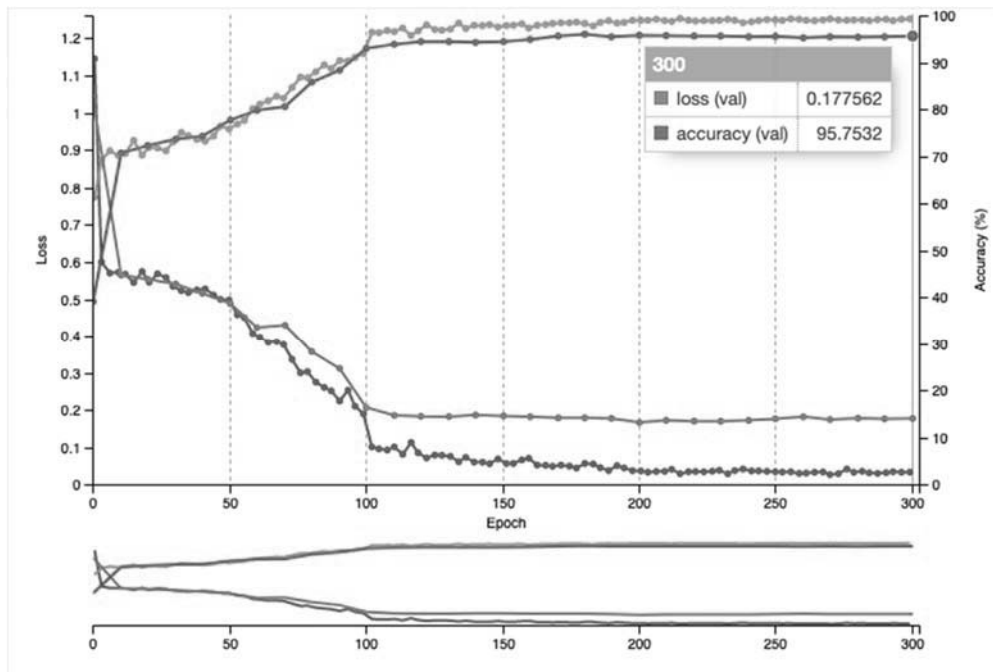


(a)

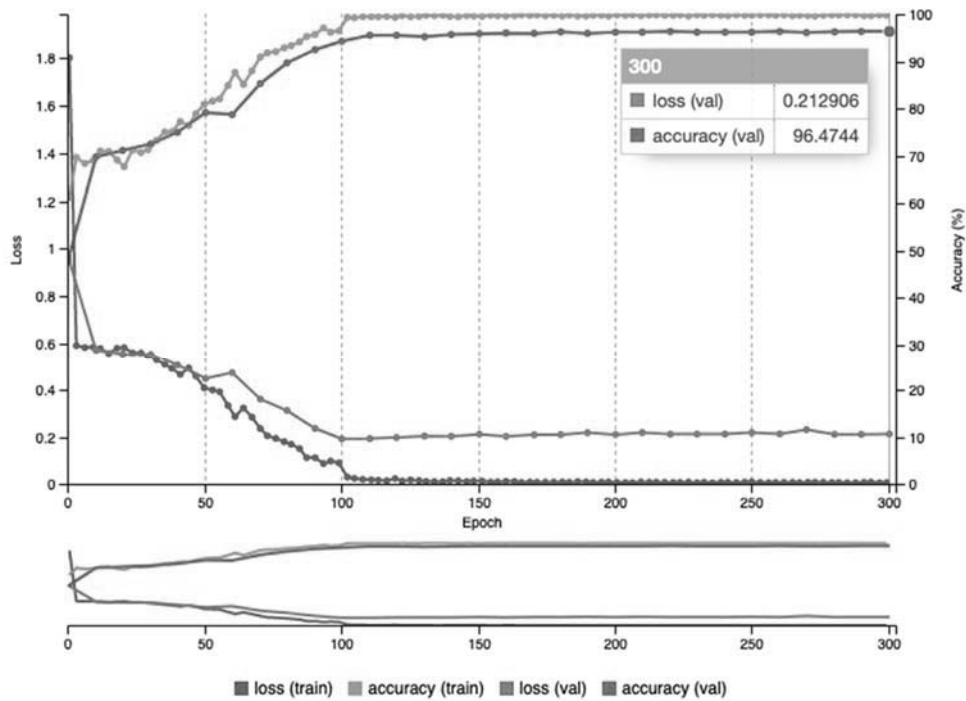


(b)

Figura 7



(a)



(b)

Figura 8

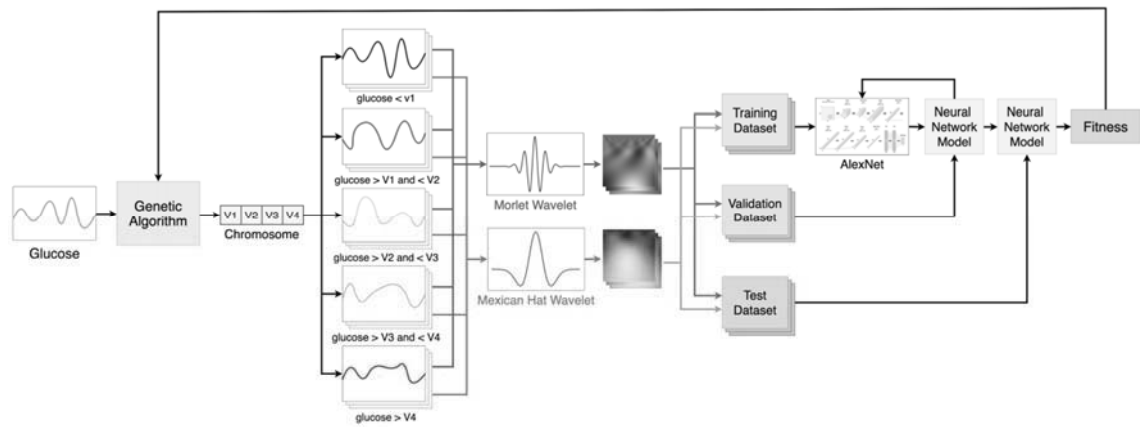


Figura 9



- ②① N.º solicitud: 202230016
②② Fecha de presentación de la solicitud: 12.01.2022
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **G16H50/00** (2018.01)
G16H50/20 (2018.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ZAINUDDIN Z <i>et al.</i> Proceedings of World Academy of Science, Engineering and Technology FEBRUARY 2009 WASET - World Academy of Science, Engineering and Technology tur. , 31/01/2009, Vol. 38, Páginas 1072 - 1079 [en línea][recuperado el 07/03/2022]. . Material Methodology. Página 72, Columna 2.	1-13
A	ZHOU TONY <i>et al.</i> Journal of diabetes science and technology United States 01 2018. , 31/12/2017, Vol. 12, Nº 1, Páginas 7 - 19 [en línea][recuperado el 07/03/2022]. , <DOI: doi:10.1177/1932296817738791 pubmed: 29103302>. Methods	1, 2
X	ALVARADO J <i>et al.</i> 2021 IEEE Congress on Evolutionary Computation (CEC), 20210628 IEEE. 28/06/2021, Páginas 712 - 719 [en línea][recuperado el 07/03/2022]. , <DOI: doi:10.1109/CEC45853.2021.9504992>. Abstract. Glucose Prediction.	1-13
A	ASHOK VAJRAVELU <i>et al.</i> Iranian journal of medical sciences Iran Mar 2013., 28/02/2013, Vol. 38, Nº 1, Páginas 51 - 56 [en línea][recuperado el 07/03/2022]. , <DOI: pubmed:23645958>. Pág. 51-52	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
07.03.2022

Examinador
C. González Valdespino

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G16H

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI