

Informe de cambios realizados en la tesis doctoral a raíz de los comentarios de los revisores externos.

Procedo a enumerar los cambios realizados en la tesis acorde a los puntos débiles en la tesis resaltados los revisores. Los cambios están ordenados por orden de revisor.

Remei Calm:

¿ La forma en que se descartan algunos parámetros (claramente no puntuales) como intervalares es por limitaciones del simulador intervalar utilizado. Sería interesante explorar en un trabajo futuro otras opciones de simulación.

Respuesta: En efecto, algunos de los parámetros fueron descartados como intervalares por limitaciones metodológicas. La inclusión de estos parámetros al problema se ha añadido en la tesis como trabajo futuro

¿ Debería justificar un poco más el por qué no incluye la incertidumbre en las medidas de glucosa inicial, cuando la variabilidad en esta medida es muy significativa.

Respuesta: La incertidumbre en la glucosa inicial ha sido descartada en la tesis debido a la exactitud del método de medida de glucosa en plasma. Para el caso del último capítulo de la tesis, donde si que hay incertidumbre en la medida, se ha descartado incluir el parámetro por simplicidad del método y paralelismo con el resto de experimentos. Esto se ha destacado en el manuscrito.

¿ Se debería justificar de forma más razonada la consideración de parámetros que substituyen, en términos de incertidumbre, a otros parámetros

Respuesta: Desde luego, un análisis matemático formal más profundo sobre el problema de incertidumbre superpuesta sería de gran ayuda para esta tesis y para el ámbito de investigación de modelado en diabetes. Sin embargo, para el trabajo desarrollado en esta tesis se ha optado por un enfoque más práctico del problema.

¿ Otros comentarios en relación al índice de coste se han comentado sobre el redactado de la propia tesis.

Respuesta: Se han realizado la mayoría de los cambios propuestos en el manuscrito por la revisora.

Las conclusiones de la tesis en cada una de las partes son claras. En el capítulo de ¿Remarks and future work¿ se incluyen las conclusiones finales ligadas con los objetivos y se resalta cuáles han sido las aportaciones originales de la tesis. Este capítulo lo titularía ¿Conclusions (o final conclusions) and future work¿ ya que uno echa en falta un capítulo de conclusiones finales.

Respuesta: Se ha aceptado el cambio de título del último capítulo.

¿ No utiliza algunos acrónimos de forma consistente y en el lugar adecuado (comentarios figuran en el documento)

Respuesta: La definición de acrónimos ha sido revisada, y todos han sido definidos en el texto de la tesis.

¿ Falta coherencia en la notación de algunos parámetros utilizados (comentarios figuran en el documento).

Respuesta: La notación matemática de las formulas señaladas por los revisores ha sido modificada para ser coherente en todo el texto.

¿ El capítulo 2 correspondiente a los modelos del sistema glucorregulatorio le falta rigor matemático, unificación de la notación para los parámetros y las variables de los modelos y la descripción de los parámetros de los distintos modelos. Los comentarios específicos figuran en el documento.

Respuesta: Los modelos y sus ecuaciones han sido debidamente definidos en el texto, acorde a los comentarios expuestos.

¿ En la tercera parte del documento, no es correcta la notación matemática de representar el intervalo de predicción ya que los extremos de este intervalo deben ser valores reales y tal como se define en la tesis representaría un intervalo con extremos intervalos (twins).

Respuesta: Esta notación ha sido corregida gracias a la colaboración del revisor.

¿ Toda ecuación matemática utilizada debe estar explícitamente definida en el documento (no solo referenciada) para un buen seguimiento del mismo.

Respuesta: Todas las ecuaciones matemáticas del texto han sido revisadas, y donde necesario, han sido definidas en el texto.

¿ Los términos envelopes y bounds deben utilizarse de forma adecuada (marcado en el texto de la tesis)

Respuesta: Ambos términos han sido corregidos a lo largo de toda la tesis.

Cristina Tarín:

From my point of view the most important contribution of the thesis is found in point 4. Objectives 1 to 3 are majorly devoted to an exhaustive description the state of the art and to revise different methodologies to be applied in Part III of the thesis. Therefore, I would suggest to drastically shorten Part I and II of the document and also I would avoid to state ¿literature review¿ as main objective of the thesis. The author should concentrate on his own contributions.

Respuesta: We agree with the reviewer in the fact that the main contribution of the thesis lays in Part III, but we think the experiment design and CGM model proposed in Part II are also of great scientific importance to the field. We shortened Part I of the thesis as suggested, but Part II remains unchanged.

To start with, the author has presented an exhaustive revision of the state of the art, unfortunately a bit obsolete. This is not necessary. It is enough to mention the models and interval analysis methodology that he has used. We suppose that he has performed a revision of the literature and that he has selected these particular methods due to their advantages in this application, which is an habitual practice for any researcher. The author should clarify exactly these two points.

Respuesta: Concerning the contemporaneity of the state of the art, several new references concerning the models and the experiments described in the first part of the thesis have been updated. We do not agree with the fact that the model's equations and methodology should only be mentioned in the text. This thesis is based on strong multidisciplinary research, and it is desired that the manuscript is easily read by any researcher that wishes access to it. As such, I believe that the most important parts of the methodology should be explicitly stated in the manuscript. No change has been done according to this point.

The candidate should be more careful with the notation in the lots of equations he has written. Some variables are not explained, other are used twice for different definitions.

Respuesta: This lack of notation and definition has been solved thanks to the comments of the reviewer.

The candidate has used an already existing glucose metabolism model and has performed an interval parameter identification using well known algorithms and methods. The main contribution of this work lies in the application of the interval methods to the glucose metabolism model. He could have enhanced his contribution if he had analyzed the particular case and abstracted some characteristics that could have been applied to other models. He could have also tested different interval identification methods for this particular model.

Respuesta: Indeed, we would like to continue this work by extracting the characteristics that are common for many models (as was done in Part II) and also to test new methodologies. This is marked as future work in the last part of the thesis.

Sure that in the future this method should be verified and validated through more extensive experimentation. It would also be interesting in future work to apply these results to robust control in ζ artificial pancreas ζ . The interval identification is the basis for guaranteed prediction. The candidate should analyze how his work can be used in the control area, especially due to the fact that the Ph.D. is applied for in Automation, Robotics and Computer Science for Industry.

Respuesta: The control application is the final goal of this work. It has been explicitly stated at the end of the thesis.

The main issue that I would highly recommend to change is the depiction of graphical material that belongs to already published papers. The candidate has used this material without the permission of the publications. Even in those cases, where he is co-author of a paper he must have a written permission of the publishing institution. If this is not changed he could be easily be accused of plagiarism. Also for the UPV it can be a very critical point and may end up in a severe fine. If this is not changed I won't be able to recommend the continuation of the process.

Respuesta: All the external graphic material has been removed or reworked.

Another critical point is the presentation of the data in Part III. The candidate presents the patient data as they were measured by him, what I suppose is not the fact. The candidate should absolutely clearly state who has taken the data presented by him in Part III.

Respuesta: The data was measured by the team in which this thesis was developed. It has been made clear in the introduction of the data throughout the manuscript.

In spite of devoting more than 50% of the text to a revision of the state of the art, besides one work from Hovorka and other 3 citations of 2012, all other citations from 2012/13 are from the research group where the work has been developed. Considering that the author has cited 97 articles I would recommend a more detailed revision of up to date literature.

Respuesta: All bibliography has been updated and critically revised. Several reviews and journal papers from 2013 and 2014 were added and included in the manuscript for completion of an up-to-date bibliography.

A list of figures and symbols could be very useful for the reader.

Respuesta: A list of figures was added at the end of the manuscript. Acronyms and symbols were reviewed in their introductions throughout the manuscript.

Stavroula Mougiakakou:

Respuesta: Algunos cambios menores de estilo y forma han sido aplicados al manuscrito de la tesis de acuerdo a los consejos de la revisora.

Informe realizado por el aspirante a doctor:

Alejandro José Laguna Sanz

Para la tesis:

Uncertainty in Postprandial Model Identification in type 1 Diabetes

En:

Valencia 10/03/2014