

Západočeská univerzita v Plzni  
Fakulta aplikovaných věd  
Katedra informatiky a výpočetní techniky

## **Diplomová práce**

# **Detekce vybraných aktivit diabetického pacienta 1. typu**

# ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

Fakulta aplikovaných věd

Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení:	<b>Bc. David PIVOVAR</b>
Osobní číslo:	<b>A19N0073P</b>
Studijní program:	<b>N3902 Inženýrská informatika</b>
Studijní obor:	<b>Medicínská informatika</b>
Téma práce:	<b>Detekce vybraných aktivit diabetického pacienta 1. typu</b>
Zadávající katedra:	<b>Katedra informatiky a výpočetní techniky</b>

### Zásady pro vypracování

1. Seznamte se s problematikou diabetu 1. typu a kontinuální monitorací glukózy, konkrétně u scénářů příjmu karbohydrátů a zvýšené fyzické aktivity.
2. Prostudujte existující způsoby detekce příjmu karbohydrátů a zvýšené fyzické aktivity.
3. Seznamte se se systémem SmartCGMS primárně vyvíjeným na Katedře informatiky a výpočetní techniky.
4. Ve formě plug-inu pro systém SmartCGMS implementujte detekci příjmu karbohydrátů.
5. Ověřte detekci příjmu karbohydrátů vůči referenčním hodnotám.
6. Implementujte detekci zvýšené fyzické aktivity jako další plug-in.
7. Zhodnoťte dosažené výsledky.

Rozsah diplomové práce: **doporuč. 50 s. původního textu**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování diplomové práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

dodá vedoucí diplomové práce

Vedoucí diplomové práce: **Doc. Ing. Tomáš Koutný, Ph.D.**  
Katedra informatiky a výpočetní techniky

Datum zadání diplomové práce: **11. září 2020**  
Termín odevzdání diplomové práce: **20. května 2021**

L.S.

---

**Doc. Dr. Ing. Vlasta Radová**  
děkanka

---

**Doc. Ing. Přemysl Brada, MSc., Ph.D.**  
vedoucí katedry

# Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů.

V Plzni dne 23. června 2021

Bc. David Pivovar

## **Abstract**

The text of the abstract (in English). It contains the English translation of the thesis title and a short description of the thesis.

## **Abstrakt**

Text abstraktu (česky). Obsahuje krátkou anotaci (cca 10 řádek) v češtině. Budete ji potřebovat i při vyplňování údajů o bakalářské práci ve STAGu. Český i anglický abstrakt by měly být na stejné stránce a měly by si obsahem co možná nejvíce odpovídat (samozřejmě není možný doslovný překlad!).

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>8</b>
2.1	Dělení diabetu . . . . .	9
2.2	Léčba . . . . .	10
2.2.1	Inzulinové režimy . . . . .	12
2.2.2	Inzulinová pumpa . . . . .	13
2.2.3	Příjem karbohydrátů . . . . .	13
2.2.4	Fyzická aktivita . . . . .	14
2.3	Monitorace glukózy . . . . .	14
2.3.1	CGMS . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Analýza metod detekce příjmu karbohydrátů</b>	<b>17</b>
3.1	Bergmanův minimální model . . . . .	17
3.2	Model-based metody . . . . .	18
3.3	Data-driven metody . . . . .	27
3.4	Metody využívající neuronové sítě . . . . .	35
3.5	Porovnání jednotlivých metod . . . . .	37
<b>4</b>	<b>Analýza metod detekce fyzické aktivity</b>	<b>39</b>
4.1	Metody . . . . .	39
4.2	Porovnání metod . . . . .	46
<b>5</b>	<b>SmartCGMS</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Návrh metody detekce karbohydrátů</b>	<b>51</b>
6.1	Rekurentní neuronové sítě . . . . .	51
6.1.1	Long short-term memory . . . . .	52
6.1.2	Gated recurrent unit . . . . .	53
6.1.3	Model . . . . .	53
6.2	Lineární a kvadratická diskriminační analýza . . . . .	54
6.2.1	Množina prvků . . . . .	55
6.2.2	Časové okno . . . . .	56
6.3	Detekce hran průběhu intersticiální glukózy . . . . .	56
<b>7</b>	<b>Návrh metody detekce fyzické aktivity</b>	<b>59</b>

<b>8 Implementace</b>	<b>60</b>
8.1 Použité nástroje . . . . .	60
8.2 Dataset BGLP . . . . .	60
8.3 Filtr pro SmartCGMS . . . . .	62
8.3.1 Detekce příjmu karbohydrátů . . . . .	63
8.3.2 Detekce fyzické aktivity . . . . .	64
<b>9 Výsledky</b>	<b>66</b>
<b>10 Závěr</b>	<b>68</b>
<b>Literatura</b>	<b>69</b>
<b>Přehled zkratk</b>	<b>74</b>
<b>Příloha A: Adresářová struktura</b>	<b>75</b>
<b>Příloha B: Návod na spuštění</b>	<b>76</b>

# 1 Úvod

Diabetes mellitus je rozšířené chronické metabolické onemocnění. Vyznačuje se zvýšenou koncentrací cukru v krvi (glykémie), která vniká z nedostatku inzulínu nebo rezistencí vůči jeho působení. Hlavní součástí léčby je monitorace koncentrace glukózy a podávání inzulínu. V dnešní době je možné sledovat vývoj glykémie díky systémům kontinuální monitorace glukózy (CGMS) a kontinuálnímu dávkování inzulínu díky inzulínovým pumpám. Integrace těchto dvou systémů umožňuje autonomní řízení dávkování inzulínu v závislosti na aktuální koncentraci glukózy.

Koncentraci glukózy v krvi ovlivňuje mnoho faktorů. Dva nejvýznamnější faktory jsou příjem karbohydrátů a fyzická aktivita. Tyto aktivity je třeba kompenzovat zvýšením či snížením množství podávaného inzulínu. V současné době aktivity do CGMS zadává pacient, který si zároveň následně upravuje dávku inzulínu. Monitorace těchto aktivit slouží pro správné nastavení léčby diabetologem. Jejich včasná detekce by umožnila přesnější monitoraci vývoje glykémie a lepší řízení autonomních systémů s minimálním zásahem pacienta.

V mé práci se budu zabývat možnostmi detekce příjmu karbohydrátů a fyzické aktivity z dat senzoru CGMS. Následně tyto metody implementuji do aplikace SmartCGMS vyvíjené na katedře Informatiky a výpočetní techniky na ZČU.



## 2 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění. Vyznačuje se zvýšenou hladinou cukru v krvi, která se nazývá hyperglykémie. V normálu je hladina glykémie (koncentrace glukózy v krvi) mezi 3,8 a 5,6 mmol/l. Po jídle může glykémie stoupnout, neměla by však přesáhnout 7,8 mmol/l. O diabetes se jedná pokud jsou hodnoty vyšší než 11,1 mmol/l.

Hyperglykémie vzniká z nedostatku inzulínu nebo rezistencí buněk vůči jeho působení. Inzulin je hormon, který se tvoří v beta buňkách Langerhansových ostrůvků ve tkáni slinivky břišní. Tento hormon slouží k transportu glukózy z krve do tkáně, kde je využita k tvorbě energie nebo se zde ukládá ve formě glykogenu (v játrech) a tuků. Snižuje tak hladinu cukru v krevním řečišti. Pokud je hladina cukru nízká, produkce inzulínu se okamžitě zastaví a hormony glukagon a adrenalin uvolní glukózu ze zásobních zdrojů pro zajištění fungování důležitých orgánů, především mozku, nervů a svalů.

Nedostatek inzulínu vede k nedostatečné utilizaci glukózy, která se hromadí v krvi. Dochází k poruše tvorby bílkovin, zvýšené tvorbě ketolátů, které se hromadí a způsobují překyselení organismu, a celkovému metabolickému rozvratu. Při hladině glykémie vyšší než 10-12 mmol/l začnou ledviny uvolňovat glukózu do moči spolu s dalšími látkami a vodou. To vše vyvolává dehydrataci, nevolnost, pokles krevního tlaku, poruchy vědomí.

Dlouhodobě přetrvávající hyperglykémie vede k poškození orgánů, především cév, nervového systému, ledvin a očí. Poškozením velkých cév může dojít k srdečnímu infarktu, mozkové příhodě nebo uzavření tepen v oblasti dolních končetin (ischemická choroba dolních končetin). U diabetických pacientů mají tato onemocnění komplikovanější průběh a vyšší úmrtnost. Nervové poškození je označováno jako diabetická neuropatie. Nejčastěji se objevuje v oblasti dolních končetin. končetina ztrácí citlivost, kůže vysychá a tvoří se defekt do kterého se snadno dostane infekce. Pokud není včas léčen, rozvíjí se syndrom diabetické nohy, který může vést k amputaci končetiny. poškození ledvin může vést k dialýze až k transplantaci ledvin. Poškození očí je příčinou vzniku šedého zákalu.

Bez léčby inzulínem může toto onemocnění vést k smrti. [23, 32]

## 2.1 Dělení diabetu

Diabetes se dělí do čtyř základních skupin: diabetes 1. typu, diabetes 2. typu, gestační (těhotenský) diabetes, jiné specifické typy diabetu.

Diabetes mellitus 1. typu je autoimunitní onemocnění, kdy vlastní imunitní systém zničí beta buňky Langerhansových ostrůvků produkující inzulín. Langerhansových ostrůvků je ve slinivce kolem jednoho milionu a každý obsahuje zhruba 2000 beta buněk. Přesný počet se u každého liší. Při zničení 75-85 % beta buněk nastává absolutní nedostatek inzulínu a objevují se zvýšené hodnoty glykémie.

Diabetes 1. typu se nejčastěji projeví již v dětském věku, ale může dlouho probíhat v latentní formě a projevit se až v pozdějším věku (LADA - latentní autoimunitní diabetes u dospělých). O diabetes se jedná pokud hodnota glykémie přesahuje 7 mmol/l nalačno. Po podání 75 g cukru pak glykémie přesahuje 11,1 mmol/l. Zda se jedná o diabetes 1. typu a ne diabetes 2. typu či jiné onemocnění způsobující vyšší hodnoty glykémie se určí stanovením hodnot glykovaného hemoglobinu a detekcí autoprotilátek, které vznikají při poškození beta buněk. Příčina vzniku diabetu 1. typu není známá a proto není známa ani účinná prevence. Vlohy jsou často dědičné.

Nemoc se projevuje častým močením, které je v důsledku neschopnosti ledvin absorbovat přebytečnou glukózu. Z toho je pacient dehydratován, trpí žízní, nechutenstvím a celkovou slabostí. V důsledku hromadění ketolátek dochází k překyselení organismu, což může vést k poruchám vědomí.

Diabetes mellitus 2. typu je metabolickou poruchou, kdy jsou buňky rezistentní vůči vlastnímu inzulínu, tj. buňky nejsou schopny vychytat inzulín v krevním oběhu, který by použili ke zpracování glukózy a úpravě hladiny glykémie. V počátcích beta buňky slinivky břišní reagují zvýšenou produkcí inzulínu (bezpříznaková inzulínová rezistence). Postupem času ale nejsou schopny dodávat potřebné množství inzulínu, nastává relativní nedostatek inzulínu a vzniká prediabetes a diabetes 2. typu. Příznaky jsou únava, žízeň, časté močení, pocit hladovění, hubnutí, infekce, špatné hojení a zhoršení zraku. Diabetes mellitus 2. typu vzniká v dospělosti na základě genetických předpokladů (inzulinová rezistence, nízká produkce inzulínu), rizikových faktorů a špatného životního stylu. Mezi ty patří nedostatek pohybu, nezdravá strava, nadváha a obezita (90 % diabetiků 2. typu trpí nadváhou nebo je obézních), kouření, vysoká hladina cholesterolu a vysoký krevní tlak (hypertenze).

Gestační diabetes se objevuje v druhé polovině těhotenství a končí po

porodu. Postihuje 17 % těhotných žen, které k ní mají vrozenou dispozici. Neléčený diabetes má negativní dopad na vývoj plodu, který se musí vyrovnat se zvýšeným přísunem glukózy. Plod, který má produkci inzulínu v pořádku, pak výrazně rychleji roste. To může vést k předčasnému porodu, vrozeným vývojovým vadám, dechovým obtížím, poruchám srdečního rytmu, poruchám vývoje mozku, sklon k obezitě a rozvoje diabetu 2. typu.

Jiné specifické typy diabetu se označují jako sekundární diabetes, protože k rozvoji diabetu dochází v důsledku jiného onemocnění (např. zánět slinivky břišní) nebo v důsledku genetické poruchy (takzvané MODY).

V České republice je evidováno více než 900 000 pacientů s diabetem, kdy 92 % připadá na diabetes 2. typu, 7 % na diabetes 1. typu. Ročně přibude 60 tisíc nových diabetických pacientů a 22 tisíc umírá. Náklady na léčbu jednoho pacienta jsou okolo 26 000 Kč za rok. Ročně se tak vydá na léčbu diabetu 23 miliard Kč. [23, 32]

Celosvětově je Světovou zdravotnickou organizací evidováno více než 422 milionů lidí s diabetem [37].

V této práci se budu zabývat detekcí karbohydrátů a fyzické aktivity u pacientů s diabetem 1. typu.

## 2.2 Léčba

Diabetes mellitus 1. typu je onemocnění z nedostatečné produkce inzulínu slinivkou břišní a vždy se léčí podáváním inzulínu. Způsob léčby a množství podávaného inzulínu je rozebráno v kapitole 2.2.1, způsoby podání v kapitole 2.2.2. Další možností pro pacienty diabetu 1. typu je transplantace slinivky břišní nebo transplantace samotných Langerhansových ostrůvků.

Při léčbě inzulínem se musí dbát na to, aby nenastala hypoglykémie. Hypoglykémie je stav, kdy dochází k poklesu cukru v krvi pod 3,9 mmol/l. Příznaky jsou pocení, třes, bušení srdce, slabost. Při těžké hypoglykémii dochází k poruchám vědomí a je nutná pomoc jiné osoby. Může nastat i smrt. K hypoglykémii často dochází při podání příliš velké dávky inzulínu snahou regulovat hladinu glukózy co nejvíce k normálním hodnotám. Z toho důvodu by pacient měl mít u sebe menší množství rychlých cukrů pro doplnění při upozorování prvních příznaků.

Zvýšené riziko těžké hypoglykémie je při poruše tvorby adrenalinu v nadledvinách. Adrenalin se uvolňuje při nízké hladině cukru v krvi a je zod-

povědný za příznaky hypoglykémie. Pacient pak není schopen rozpoznat rozvíjející se hypoglykémii. Tato porucha se označuje jako syndrom porušeného vnímání hypoglykémie.

Diabetes mellitus 2. typu se nejprve léčí úpravou životosprávy a kombinací perorálně podávaných antidiabetik (léky zvyšující produkci inzulínu a/nebo citlivost buněk k inzulínu). Pokud se těmito prostředky nedaří regulovat hladina cukru v krvi, přidá se k podávaným antidiabetikám léčba inzulínem.

Společnými režimovými opatřeními pro oba typy diabetu je monitorace glukózy (viz kapitola 2.3), dieta a fyzická aktivita.

Glykémie je závislá na jídle, druhu a frekvenci stravy, proto patří dieta mezi základní opatření při léčbě cukrovky. Pacient by měl znát složení jídla, především množství zkonsumovaných sacharidů. Strava by měla být vyvážená a v pravidelných intervalech.

Pohyb je důležitý protože napomáhá účinnosti inzulínu. Při pohybu se také využije více glukózy na energii, je prevencí proti nadváze a obezitě a celkově prospívá organismu. Fyzická aktivita tak výrazně snižuje koncentraci glukózy v krvi. Ideální hodnota glykémie před fyzickou aktivitou je 6-7 mmol/l. Při nižších hodnotách hrozí riziko hypoglykémie. Naopak při hodnotách >15 mmol/l se postupuje jako při hyperglykémii.

Cílem léčby je udržení doporučených hodnot vybraných ukazatelů popsaných v tabulce 2.1. V závorkách jsou uvedeny přijatelné hodnoty rizikových pacientů. Pakliže se pacientovi dlouhodobě daří udržovat tyto doporučené hodnoty, sníží riziko komplikací spojených s diabetem. [23]

Tabulka 2.1: Doporučené hodnoty vybraných ukazatelů

<b>Ukazatel</b>	<b>Doporučené hodnoty</b>
glykovaný hemoglobin	pod 45 (60) mmol/l
glykémie naměřená před jídlem	4-6 (pod 8) mmol/l
glykémie naměřená po jídle	5-7,5 (pod 9) mmol/l
krvní tlak	pod 130/80 (pod 140/90) mmHg
celkový cholesterol	pod 4,5 mmol/l
LDL-cholesterol	pod 2,5 mmol/l
HDL-cholesterol (muži/ženy)	nad 1/1,2 mmol/l
Celková denní dávka inzulínu	pod 0,6 j./kg

*Zdroj: [www.cukrovka.cz](http://www.cukrovka.cz) [22]*

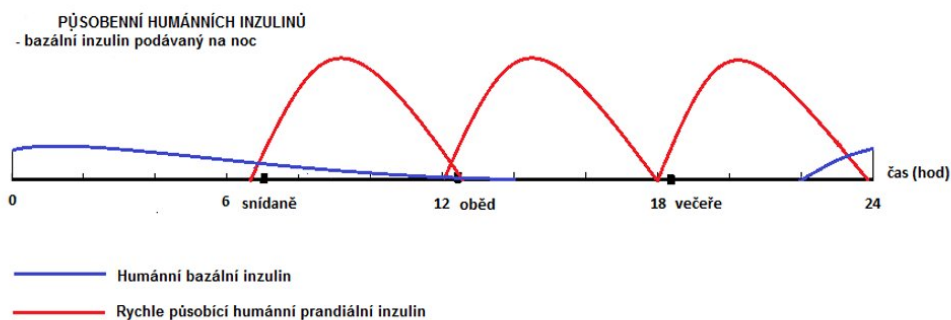
### 2.2.1 Inzulinové režimy

Schéma léčby inzulinem se volí individuálně. Cílem je korigovat deficit inzulinu a co nejpřesněji simulovat fyziologickou sekreci inzulinu. Pro každého diabetického pacienta je toto jiné z důvodu vlastního metabolismu, životního stylu a aktivit.

Zpravidla dělíme dávkování inzulinu na bazální hladinu inzulinu a bolusy. Bazální hladina inzulinu zajišťuje správnou hladinu glykémie mezi 5-9 mmol/l během dne a v noci. Dávka podaného inzulinu musí být nastavena tak, aby nedošlo k hypoglykémii. Inzulin se podává buď v jedné dávce na noc, nebo ve dvou menších dávkách ráno a večer. Účinnost podání bazálního inzulinu v jedné dávce večer je vidět na obrázku 2.1 modře. Používají se středně nebo dlouho působící inzuliny.

Bolus slouží k aktuálnímu snížení hladiny glykémie. Používá se rychle působící prandiální inzulin, který začíná působit v krátkém čase a vrchol působení je mezi 1-2 hodinami. Bolus inzulinu se aplikuje zpravidla před jídlem, nebo pokud se naměří zvýšená hladina glykémie. Podání bolusu je znázorněno na obrázku 2.1 červeně. Odhad poklesu glykémie po podání jedné jednotky inzulinu se vypočte 83 děleno celkovou denní dávkou inzulinu. [19, 26]

Obrázek 2.1: Působení inzulinu



*Zdroj: [www.cukrovka.cz](http://www.cukrovka.cz) [22]*

Další možností je postupné dávkování inzulinu v malých dávkách během celého dne pomocí inzulinové pumpy (viz kapitola 2.2.2).

### 2.2.2 Inzulinová pumpa

Inzulin se podává injekčně do podkoží. Jednou z možností jsou inzulinová pera (aktuálně nejrozšířenější způsob podání inzulinu). Jedná se o lepší variantu klasické injekční stříkačky schopné dávkovat inzulin s přesností na 0,5 jednotky inzulinu.

Další možností aplikace inzulinu je inzulinová pumpa. Ta umožňuje kontinuální podání bazální dávky rychle působícího inzulinu. Simuluje tak reálnou funkci zdravé slinivky, která by za normálních okolností produkovala malé množství inzulinu pro udržení glykémie. Příjem jídla se vykryje nastavením požadovaného bolusu.

Na některých pumpách lze nastavit více bazálních dávek inzulinu přizpůsobených režimu daného dne (například víkendové aktivity nebo sport). Některé lze také propojit se systémem kontinuální monitorace glukózy, viz kapitola 2.3. [21, 26]

### 2.2.3 Příjem karbohydrátů

Karbohydráty (jiným názvem sacharidy či cukry) se po přijetí štěpí na glukózu, která je hlavním zdrojem energie pro lidské buňky. Při nedostatečném množství inzulinu nejsou buňky schopny glukózu zpracovat a ta se hromadí v krvi. Koncentrace glukózy v krvi se označuje jako glykémie.

Diabetický pacient musí hlídat množství přijatých karbohydrátů, které je nutné úměrně kompenzovat. Přijaté karbohydráty se projevují zvýšením koncentrace glukózy v krvi po dobu několika hodin (dle množství přijatých karbohydrátů). Pacient by měl rozdělit jídlo do šesti malých porcí v průběhu celého dne, z čehož 45 % by měly být sacharidy. To spolu se správným dávkováním inzulinu pomáhá regulaci glykémie. Různé potraviny mají rozdílný glykemický index (jak rychle zvyšují hladinu glukózy v krvi). Je doporučena konzumace potravin s nízkým glykemickým indexem. Rychlé cukry s vysokým glykemickým indexem by se měly konzumovat v případě poklesu koncentrace glukózy v krvi (například příliš velká dávka inzulinu nebo fyzická aktivita).

Před jídlem se podává rychle působící prandiální inzulin, bolus. Inzulin se podává 30 minut před jídlem a vrchol působení je mezi 1-2 hodinami. Jeho množství by mělo odpovídat velikosti jídla. Pro výpočet množství karbohydrátů pokrytých 1 jednotkou inzulinu aplikovaného před jídlem vydělíme číslo 500 celkovou denní dávkou inzulinu. Pro výpočet bolusu pak vydělíme

množství přijatých sacharidů vypočtenou hodnotou.

#### 2.2.4 Fyzická aktivita

Během fyzické aktivity svalové buňky spotřebovávají glukózu a dochází tak k poklesu glykémie. Při fyzické zátěži je nutné častěji monitorovat hladinu glykémie, snížit množství dávkovaného inzulínu a případně podat sacharidy. Glykémie před cvičením by měla být mezi 6-7 mmol/l. Při nižších hodnotách je riziko hypoglykémie.

Hodnoty glykémie se měří před, během i po fyzické zátěži. Ideální je pro toto měření kontinuální monitorace glukózy (viz kapitola 2.3.1). Měření glykémie po cvičení je důležité kvůli riziku vzniku takzvané pozdní hypoglykémie.

Před fyzickou zátěží je potřeba snížit množství podávaného inzulínu. V případě jednorázové aktivity se snižuje bolus inzulínu podávaný před jídlem o 20-50 % dle náročnosti. Při dlouhodobější činnosti se snižuje množství bazálního inzulínu o 20-30 %. Před a během zátěže je nutné pravidelně doplňovat sacharidy pro redukci rizika hypoglykémie.

### 2.3 Monitorace glukózy

Monitoring je důležitý pro správné určení léčby diabetologem.

Součástí monitorace je měření koncentrace glukózy a ketolátek v krvi a moči. Dále se kontroluje krevní tlak, hmotnost (BMI). Zaznamenávat by se měly denní dávky inzulínu, příjem karbohydrátů, hypoglykémie a hyperglykémie a situace vyžadující úpravu dávkování inzulínu, jako je zvýšená fyzická aktivita nebo nemoc. Při pravidelné kontrole u lékaře se vyšetřuje množství glykovaného hemoglobinu, cholesterolu, činnost ledvin a neuropatie.

Frekvence monitoringu je individuální a závislá na mnoha faktorech a potřebách daného pacienta. Selfmonitoring by se měl provádět denně před aplikací inzulínu, zhruba 3-4x denně, v noci v případě rizika hypoglykémie a v době nástupu dawn fenoménu (ranní hyperglykémie). Výsledek běžného denního měření se nazývá malý glykemický profil. Častější monitoring je třeba v případě zvláštních situací vyžadujících úpravu dávkování inzulínu a v těhotenství. Takové měření se nazývá malý glykemický profil.

Nejčastěji se glykémie měří glukometrem z kapky krve nanesené na di-

agnostický proužek. Tato metoda, která zahrnuje vpich do konečku prstu může být pro pacienta bolestivá a odradit ho od častějších měření. [20]

### 2.3.1 CGMS

Alternativou k jednorázovým měřením je kontinuální monitorace glukózy (CGMS - Continuous Glucose Monitoring System). Pro měření se zavede elektrochemický glukózový senzor do podkoží, kde se měří koncentrace glukózy v plazmě v intersticiální (mezibuněčné) tekutině. Tento systém umožňuje měření hladiny glukózy po celý den v minutových nebo pětiminutových intervalech (na českém trhu jsou dostupné přístroje měřící v pětiminutových intervalech). To umožňuje sledovat vývoj glykémie během dne a stanovit tak glykemický profil pacienta.

Hodnoty ze senzoru a hodnoty naměřené z krve se mohou lišit. Protože měření probíhá v intersticiální tekutině, kam se glukóza dostává z krve s menším zpožděním, jsou naměřené hodnoty také se zpožděním vůči reálné hodnotě v krvi. V některých případech jsou koncentrace v intersticiální tekutině nižší než v krvi, zejména v noci. Senzor se musí pro správnou funkci denně kalibrovat (alespoň 2x) hodnotami naměřenými z krve při stabilní glykémii. [21]

Přístroje disponují alarmem signalizujícím vzestup či pokles glykémie. Do CGMS uživatel ručně zadává množství přijatých karbohydrátů z jídla a fyzická aktivita. Z dat CGMS pak lze lépe určit vývoj glykémie v závislosti na daných aktivitách.

Některé přístroje umožňují integraci s kompatibilní inzulinovou pumpou a zadání požadované bazální hladiny inzulinu a bolusů. Aktuální hybridní systémy jsou schopny upravovat hladinu bazálu podle naměřených hodnot. Inzulinová pumpa tak dává potřebné množství inzulinu bez nutnosti častého zásahu pacienta. Takové systémy se někdy označují jako umělá slinivka. Příkladem je systém OpenAPS, který ale není oficiálně schválený jako zdravotnický prostředek a tudíž není zaručena jeho správná funkcionality. Dalším příkladem aplikace pro řízení inzulinové pumpy na základě dat CGMS je SmartCGMS, který je vyvíjen na katedře Informatiky a výpočetní techniky na ZČU (viz kapitola 5). Plně autonomní systém zatím neexistuje z důvodu, že hladinu glukózy ovlivňuje mnoho faktorů, které přístroje na trhu nejsou schopny spolehlivě rozeznat. Jedná se především o rychlé zvýšení glykémie po jídle a podání odpovídajícího bolusu.

Rizikem autonomních systémů je podání příliš velkého množství inzu-



linu a stavu hypoglykémie, která je mnohonásobně horší než riziko hyperglykémie. Řešením by mohl být dávkovač glukagonu, který by při poklesu glykémie hladinu opět vyrovnal.

# 3 Analýza metod detekce příjmu karbohydrátů

Detekce příjmu karbohydrátů je důležitou součástí autonomních systémů CGMS a inzulinové pumpy. Při příjmu karbohydrátů se zvyšuje koncentrace glukózy v krvi, kterou je nutno korigovat bolusem inzulinu, aby se předešlo stavu hyperglykémie. Tato dávka inzulinu musí odpovídat množství přijatých karbohydrátů. Příliš velká dávka může vést k hypoglykémii.

Metody detekce karbohydrátů mohou být model-based nebo data-driven.

Většina studií je založená na implementaci fyzického modelu (většinou Bergmanův minimální model) a aplikaci predikčního algoritmu, jako je například Kalmanův filtr pro predikci jednotlivých stavů (glykémie a karbohydráty). Detekce karbohydrátů je pak porovnáním pozorovaných stavů a modelu vůči definovanému thresholdu, výpočtu cross-covariance nebo aplikováním rozhodovacích pravidel.

U data-driven metod se vychází z naměřených dat. Extrakce vlastností je u těchto metod kvantitativní nebo kvalitativní. Kvantitativní metoda je například analýza hlavních komponent. V kvalitativních modelech jsou časová data převedena na sekvenci kvalitativních proměnných k vytvoření kvalitativní reprezentace dat. Data-driven metody jsou méně závislé na přesnosti fyzického modelu, ale je potřeba pro jejich natrénování velkého množství vzorků. Mezi data-driven metody patří i neuronové sítě.

## 3.1 Bergmanův minimální model

Bergmanův minimální model [34] je nelineární dynamický model koncentrace glukózy v plazmě. Tento model popisuje vývoj hladiny glukózy v plazmě na základě koncentrace a účinnosti inzulinu a přijatých karbohydrátů. Model určuje sada diferenciálních rovnic prvního řádu:

$$\begin{aligned}\frac{dF(t)}{dt} &= -p_1 G(t) - p_4 I_{eff}(t) G(t) + p_1 G_b + R_a(t) \\ \frac{dI_{eff}(t)}{dt} &= -p_2 I_{eff}(t) + p_3 I_p(t)\end{aligned}$$

kde  $G_b$  je koncentrace glukózy v plazmě,  $I_p$  je koncentrace inzulinu v plazmě,  $I_{eff}$  je koncentrace efektivního inzulinu,  $p_1, p_2, p_3, p_4$  jsou parametry a  $R_a(t)$

je míra výskytu glukózy definovaná jako:

$$R_a(t) = \frac{C(t)}{V\tau^2}te^{-\frac{t}{\tau}}$$

kde  $C(t)$  je množství přijatých karbohydrátů,  $V$  je distribuční objem a  $\tau$  je vrchol absorpce karbohydrátů [35].

## 3.2 Model-based metody

### 3.2.1 Real-time insulin bolusing for unannounced meals with artificial pancreas

Pro detekční algoritmus této metody použili Turksoy et al. [35] upravený Bergmanův minimální model. Unscented Kalmanův filtr je použit pro odhad stavů a parametrů minimálního modelu.

Model definuje rychlost výskytu glukózy  $\mathbf{Ra(t)}$  na základě množství přijatých karbohydrátů  $C(t)$ , distribučního objemu  $V$  a maximální doby absorpce jídla  $\tau$ :

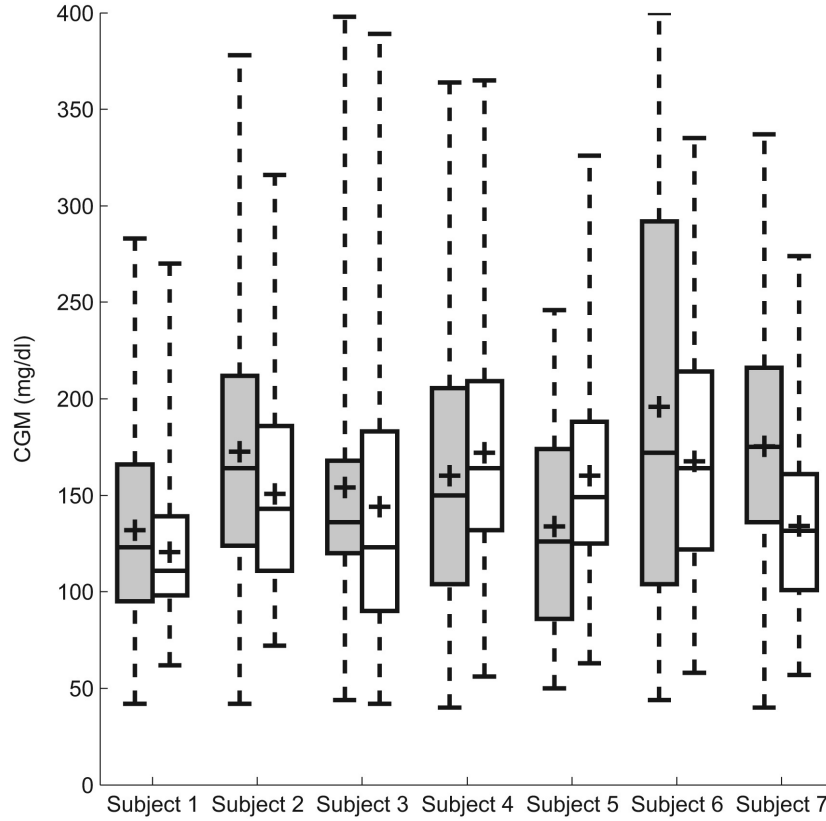
$$R_a(t) = \frac{C(t)}{V\tau^2}te^{-\frac{t}{\tau}}$$

Rychlost výskytu glukózy  $\mathbf{Ra(t)}$  je použita pro výpočet příjmu karbohydrátů. Bolus karbohydrátů je detekován pokud  $Ra(t)$  je větší než 2 mg/dl/min a naměřená hodnota z CGM je větší než 100mg/dl. Další příjem karbohydrátů může být detekován až když  $Ra(t)$  klesne pod hranici 2 mg/dl/min a uplyne alespoň 30 minut od posledního bolusu.

Testování bylo provedeno na sedmi reálných pacientech, kdy v první části experimentu si pacient aplikoval inzulin sám na základě doporučení diabetologa a ve druhé části bylo dávkování inzulinu řízeno algoritmem pro detekci karbohydrátů. Nutno podotknout, že experimentu se zúčastnili mladí lidé s optimálním glykemickým profilem.

Na obrázku 3.1 je porovnání obou způsobů. Experiment ukázal, že výsledky jsou statisticky ekvivaletní (hladina významnosti  $p=0.05$ ).

Obrázek 3.1: Porovnání řízení aplikace inzulinu pacientem a algoritmem pro detekci karbohydrátů

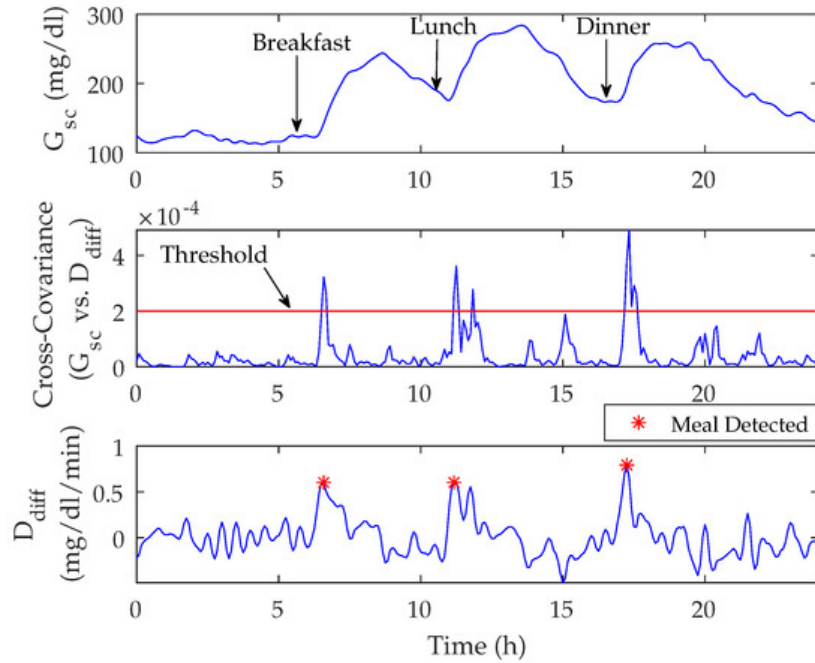


*Zdroj: Real-time insulin bolusing for unannounced meals with artificial pancreas [35]*

### 3.2.2 Unannounced Meals in the Artificial Pancreas: Detection Using Continuous Glucose Monitoring

Autoři Ramkisson et al. [25] počítají cross-covarianci mezi naměřenými hodnotami glukózy a jejich odhadem dopředného rozdílu chybového parametru  $D_{diff}$  (Unscented Kalman filter) přes tři posuvná časová okna. Pro každé okno je aplikován jiný threshold pro detekci, přičemž se snižuje riziko falešně pozitivní detekce.

Obrázek 3.2: Naměřené hodnoty glukózy (graf 1), cross-covariance (graf 2),  $D_{diff}$  parameter (graf 3)



*Zdroj: Unannounced Meals in the Artificial Pancreas: Detection Using Continuous Glucose Monitoring [25]*

Úspěšnost detekce jednotlivých oken je v tabulce na obrázku 3.3, zpoždění detekce vzhledem k množství přijatých karbohydrátů v tabulce na obrázku 3.4.

Obrázek 3.3: Úspěšnost detekce

Sensitivity (%)	$\Delta$ Glucose (mg/dL)	Detection Time (min)	TP	FP	FN	FP/day
Highest Sensitivity (window = 3; threshold = 0.000039)						
$92 \pm 3$	$6 \pm 13$	$31 \pm 16$	$1375 \pm 38$	$719 \pm 111$	$126 \pm 38$	$1 \pm 1$
92 (87, 96)	5 (-8, 17)	25 (10, 60)	1374 (1306, 1433)	716 (561, 897)	126 (67, 194)	1 (0, 3)
Trade-Off (window = 9; threshold = 0.00019)						
$82 \pm 4$	$19 \pm 9$	$38 \pm 14$	$1232 \pm 56$	$100 \pm 23$	$268 \pm 56$	$0.2 \pm 0.5$
83 (76, 87)	19 (6, 31)	35 (25, 65)	1242 (1139, 1310)	96 (72, 154)	259 (190, 361)	0 (0, 1)
Low False Positive (window = 12; threshold = 0.00082)						
$54 \pm 9$	$42 \pm 18$	$43 \pm 11$	$813 \pm 130$	$11 \pm 9$	$687 \pm 130$	$0.02 \pm 0.2$
52 (44, 71)	45 (10, 56)	40 (30, 65)	776 (663, 1060)	10 (5, 34)	724 (440, 837)	0 (0, 0)

*Zdroj: Unannounced Meals in the Artificial Pancreas: Detection Using Continuous Glucose Monitoring [25]*

Obrázek 3.4: Zpoždění detekce

			Carbohydrates (grams)		
			20–40	40–80	80–120
High Sensitivity window = 3 threshold = 0.000039	Detection Time (min)	Mean	39 ± 22	31 ± 16	25 ± 13
		Median	30 (10, 90)	30 (10, 60)	25 (0, 50)
	Δ Glucose (mg/dL)	Mean	5 ± 14	5 ± 10	7 ± 15
		Median	5 (-13, 23)	5 (-7, 16)	6 (-6, 15)
	Sensitivity (%)	Mean	74 ± 6	93 ± 3	99 ± 1
		Median	72 (67, 87)	94 (87, 96)	99 (97, 100)
Trade-Off window = 9 threshold = 0.00019	Detection Time (min)	Mean	46 ± 18	40 ± 16	32 ± 15
		Median	45 (25, 80)	35 (25, 65)	30 (0, 55)
	Δ Glucose (mg/dL)	Mean	18 ± 11	17 ± 9	20 ± 9
		Median	19 (0, 32)	18 (0, 28)	20 (8, 32)
	Sensitivity (%)	Mean	49 ± 9	84 ± 4	96 ± 2
		Median	47 (39, 64)	86 (76, 89)	97 (94, 98)
Low False Positive window = 12 threshold = 0.00082	Detection Time (min)	Mean	45 ± 11	44 ± 8	41 ± 11
		Median	50 (14, 71)	45 (30, 65)	40 (30, 60)
	Δ Glucose (mg/dL)	Mean	29 ± 42	42 ± 18	42 ± 16
		Median	43 (-46, 57)	45 (12, 57)	44 (16, 56)
	Sensitivity (%)	Mean	8 ± 7	49 ± 12	83 ± 7
		Median	6 (2, 26)	45 (36, 71)	82 (73, 93)

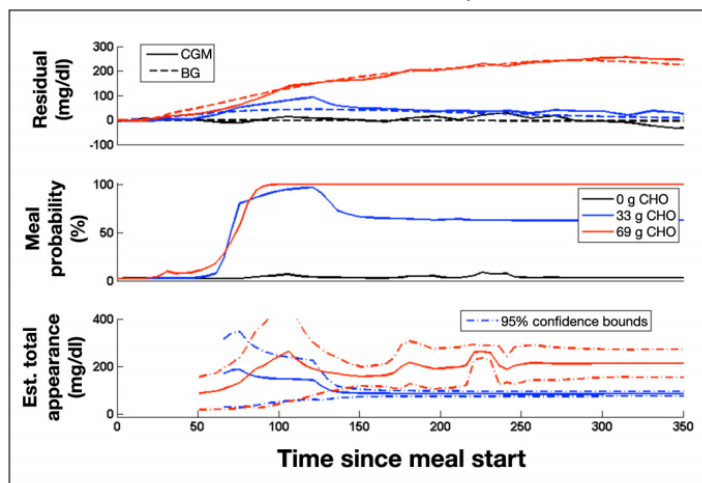
Zdroj: *Unannounced Meals in the Artificial Pancreas: Detection Using Continuous Glucose Monitoring* [25]

### 3.2.3 Probabilistic Evolving Meal Detection and Estimation of Meal Total Glucose Appearance

V této práci Fraser et al. [7] použili inzulino-glukózový model, který udává rychlost změny intersticiální glukózy závislé na působení inzulínu a endogenní produkci glukózy. Provede se analýza změn rozdílů mezi modelovanou rychlostí změny intersticiální glukózy a naměřenou CGM. Následně jsou navzorkovány experimentálně zjištěná data příjmu karbohydrátů od 0 g do 100 g (10 vzorků) a na základě pravděpodobnosti se určí nejlepší odhad.

Na obrázku 3.5 je znázorněn provedený experiment při příjmu 0,33 g a 69 g karbohydrátů. První graf znázorňuje rozdíl mezi předpokládanou modelovou hodnotou glukózy a naměřenou hodnotou. Prostřední graf ukazuje pravděpodobnost příjmu karbohydrátů. Spodní graf ukazuje odhadovaný celkový výskyt glukózy z přijatého jídla. Hranice pro detekci je pravděpodobnost 10 %.

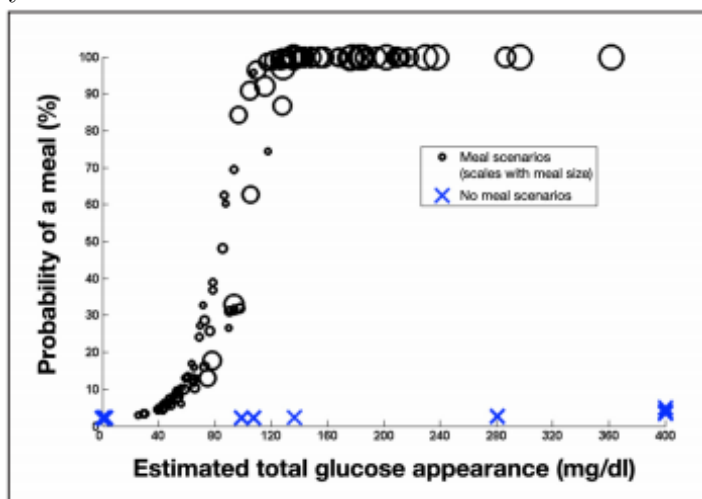
Obrázek 3.5: Detekce karbohydrátů v čase



Zdroj: *Probabilistic Evolving Meal Detection and Estimation of Meal Total Glucose Appearance* [7]

Experiment byl proveden pro 99 scénářů. Pro 11 scénářů bez jídla nebyly žádné falešně pozitivní detekce. Pro scénáře, kdy byly přijaté karbohydráty, byl algoritmus úspěšný podle množství přijatých karbohydrátů, jak je vidět na obrázku 3.6.

Obrázek 3.6: Úspěšnost detekce vzhledem hladině glukózy a množství přijatých karbohydrátů



Zdroj: *Probabilistic Evolving Meal Detection and Estimation of Meal Total Glucose Appearance* [7]

### 3.2.4 An Unannounced Meal Detection Module for Artificial Pancreas Control Systems

Fathi et al. [5] navrhli metodu, která využívá lineárního Kalmanova filtru nad linearizovaným Bergmanovým modelem. Přijaté karbohydráty pak způsobují nekonzistentnost tohoto filtru. Jak je v práci podotknuto, lineární Kalmanův filtr není pro tuto úlohu ideální vzhledem k tomu, že glykoregulační systém diabetického pacienta je nelineární a hladina glukózy může během dne kolísat i bez zjevných příčin. Proto se v jiných pracích používá nelineární Unscented Kalmanův filtr. Úspěšnost a rychlost detekce pro různou velikost jídel je vidět v tabulce na obrázku 3.7.

Obrázek 3.7: Úspěšnost detekce vzhledem hladině glukózy a množství přijatých karbohydrátů

Sensitivity TP / (TP + FN)	93.23 %
Meal CHO = 40g	84.77 %
Meal CHO = 60g	96.29 %
Meal CHO = 80g	98.63 %
Number of false positives	64 (4.17 % of 1563)
Meal CHO = 40g	34 (6.64 % of 512)
Meal CHO = 60g	16 (3.13 % of 512)
Meal CHO = 80g	14 (2.73 % of 512)
Detection time	40 [30 - 50] min
Meal CHO = 40g	50 [40 - 60] min
Meal CHO = 60g	40 [30 - 50] min
Meal CHO = 80g	30 [30 - 40] min
Glucose increase at detection time	2.6 $\pm$ 1.2 mmol/L
Meal CHO = 40g	2.4 $\pm$ 1.5 mmol/L
Meal CHO = 60g	2.7 $\pm$ 1.1 mmol/L
Meal CHO = 80g	2.8 $\pm$ 1.0 mmol/L
Glucose increase 10 min before detection time	1.4 $\pm$ 1.0 mmol/L
Meal CHO = 40g	1.5 $\pm$ 1.3 mmol/L
Meal CHO = 60g	1.4 $\pm$ 0.9 mmol/L
Meal CHO = 80g	1.2 $\pm$ 0.7 mmol/L

Zdroj: *An Unannounced Meal Detection Module for Artificial Pancreas Control Systems* [5]



### 3.2.5 Committed Moving Horizon Estimation for Meal Detection and Estimation in Type 1 Diabetes

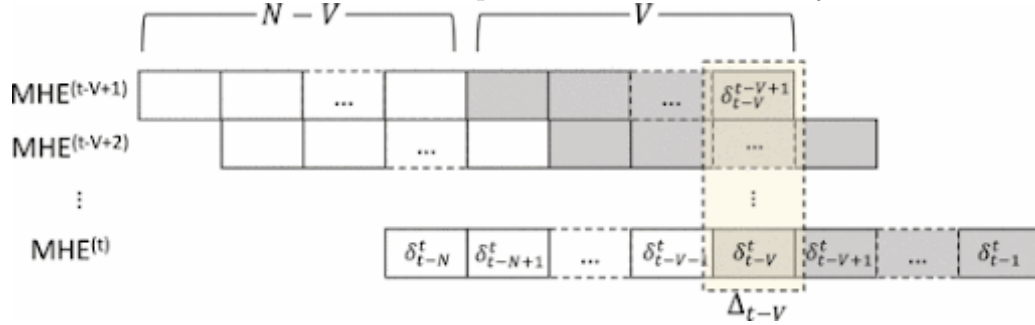
Committed Moving Horizon Estimation (CMHE) [1] umožňuje predikovat čas a velikost nehlášených jídel. Metoda je založena na Moving Horizon Estimation (MHE). MHE je metoda odhadů omezených stavů nelineárního diskrétního modelu, která predikuje sekvenci stavových proměnných a poruch  $\delta$  (disturbance) tak, že minimalizuje chybu mezi predikovanými a měřenými hodnotami [1]. V případě detekce karbohydrátů je modelem glukózo regulační systém člověka (ve studii je použit Bergmanův minimální model) a poruchami se rozumí přijaté karbohydráty. MHE, na rozdíl od Kalmanova filtru, nepočítá s normálním rozdělením poruch.

Pro každou instanci MHE (časové okno velikosti  $N$ ) je  $N$  odhadů disturbance hodnoty (pro  $t$  až  $t-N$ ). V každém časovém bodě  $t$  tak máme  $N$  odhadů v čase  $t+N$ . Problémem je, který z  $N$  odhadů vybrat. Prvotní odhad v čase  $t$  není přesný, protože tento odhad zohledňuje pouze naměřené hodnoty před časem  $t$ , zatímco zvýšení hladiny glukózy se projeví až s časovým odstupem od přijetí karbohydrátů v závislosti na metabolismu daného člověka. Odhad v čase  $t+N$  zase nezohledňuje vývoj glukózy v minulosti a zároveň je k dispozici s velkým zpožděním. Tento problém řeší CMHE, který nebere jednu disturbance hodnotu, ale kompromis mezi predikovanými a naměřenými hodnotami. Výsledná hodnota disturbance parametru v čase  $\Delta_{t-V}$  je vypočítána jako vážený průměr odhadů v daný čas z předchozích iterací včetně (obrázek 3.8):

$$\Delta_{t-V} = \frac{(\sum_{i=t-V+1}^t W(i)^b \cdot \delta_{t-V}^i)}{\sum_{i=t-V+1}^t W(i)^b}$$

kdy  $V$  je commitment level,  $V < N$ ,  $\delta$  je disturbance parametr,  $W(i)$  jsou váhy prioritizující odhady mezi predikovanými a naměřenými hodnotami.

Obrázek 3.8: Disturbance parametr  $\delta$  několik časových oken

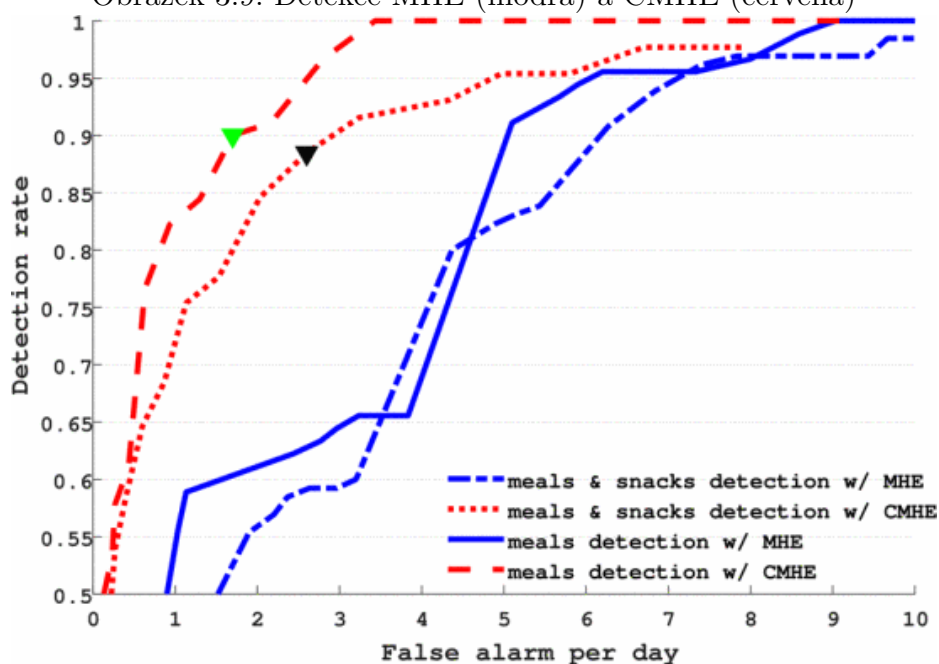


*Zdroj: Committed Moving Horizon Estimation for Meal Detection and Estimation in Type 1 Diabetes [1]*

CMHE instance ( $\min C_t$ ) se optimalizují pomocí Mixed-integer Quadratic Programming (MIQP), který disturbance parametr reprezentuje jako čtvercovou vlnu (za předpokladu, že příjem karbohydrátů po dobu jídla je konstantní). Jídlo je detekováno pokud  $\Delta t$  je nad daným thresholdem alespoň 80 % času  $w$ .

V provedeném experimentu je měření prováděno každou minutu, časové okno  $N = 180$ , commitment level  $V = 40$ ,  $w = 5$  minut. Na obrázku 3.9 je srovnání MHE a CMHE v závislosti na nastaveném thresholdu. V tabulce 3.1 jsou výsledky experimentu pro optimálně nastavený threshold (černý trojúhelník). Metoda dosahuje 100 % úspěšnost detekce pro hlavní jídla, celkových 88.5 % je způsobeno menšími jídly, pro jejichž lepší detekci by musel být snížen threshold. To by ale vedlo ke zvýšení falešných detekcí, kterých je v průměru 2.6 za den. Průměrná doba detekce je 20 minut [1].

Obrázek 3.9: Detekce MHE (modrá) a CMHE (červená)



Zdroj: *Committed Moving Horizon Estimation for Meal Detection and Estimation in Type 1 Diabetes [1]*

Tabulka 3.1: Výsledky

	breakfast	snack1	lunch	snack2	dinner	snack3
Probability of Occurrence	100%	50%	100%	50%	100%	50%
CHO amount (g)	40-60	5-25	70-110	5-25	55-75	5-15
Time of day (h)	1:00-5:00	5:00-8:00	8:00-12:00	12:00-15:00	15:00-19:00	19:00-21:00
MDE performance						
Onset Deviation (min)	22.43	30.67	17.59	25.00	20.68	12.04
CHO Deviation (g)	50.53	20.20	25.54	18.33	22.85	26.93
Detection rate	100%	92.31%	100%	91.67%	100%	27.78%

Zdroj: *Committed Moving Horizon Estimation for Meal Detection and Estimation in Type 1 Diabetes [1]*

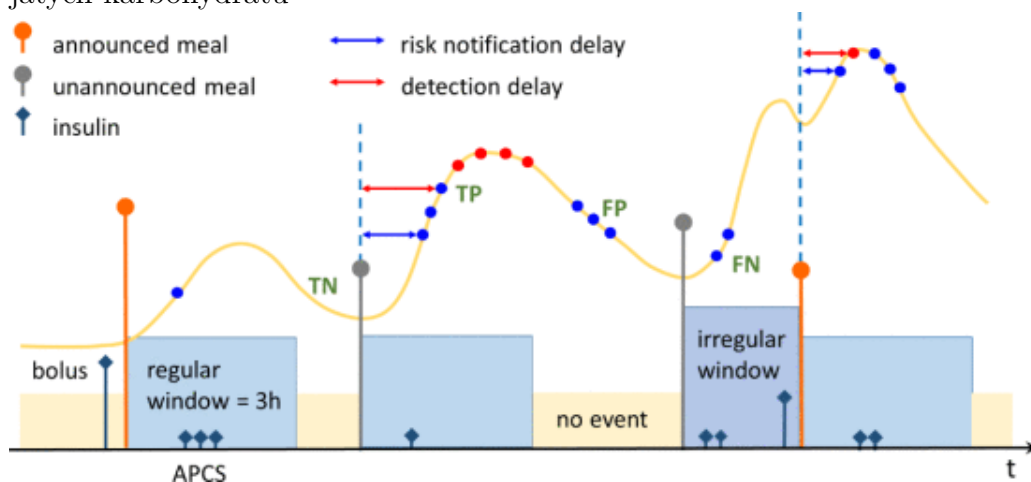
## 3.3 Data-driven metody

### 3.3.1 Unannounced Meal Detection for Artificial Pancreas Systems Using Extended Isolation Forest

Isolation forest je metoda, která detekuje a izoluje anomálie v datech. Data jsou rekurzivně rozdělena do stromové struktury (iTree - isolation tree) náhodným výběrem atributů z daných vlastností (feature) dokud nejsou jednotlivé instance izolovány. Toto náhodné rozdělení má pro anomálie signifikantně kratší cestu ve stromové struktuře [17].

Vlastnosti, které slouží jako vstup pro Extended isolation forest [39] jsou derivace naměřené glukózy v plazmě  $dGp$ , zadané karbohydráty (pokud byly zadány) a podaný inzulin. Pro výpočet derivace glukózy v čase  $t$   $dGp(t)$  je potřeba znát naměřenou glukózu v čase  $t+1$   $Gp(t+1)$ . Z toho důvodu nastává zpoždění detekce o 5 minut. Detekce anomálií je pak pomocí dvou thresholdů pro menší a větší míru rizika nezadaných karbohydrátů. Příklad detekce anomálií je na obrázku 3.10. Notifikace je vznešena pokud se objeví jedna anomálie s větší mírou rizika (červené), nebo 3 anomálie s menší mírou rizika (modré).

Obrázek 3.10: Úspěšnost detekce vzhledem hladině glukózy a množství přijatých karbohydrátů



Zdroj: *Unannounced Meal Detection for Artificial Pancreas Systems Using Extended Isolation Forest* [39]

Metoda byla testována na čtyřech virtuálních pacientech (pro jejich simulaci byl využit Hovorkovo model) V simulovaných pětidenních denních

scénářích přijal pacient průměrně 3,4 jídla za den. Pro scénář, kdy bylo jídlo v 50 % zadáno a v 50 % nezadáno, dosahovala metoda úspěšnosti 90,8 % a v 6,2 % případů byla falešně pozitivní. V případě, že jídlo nebylo zadáno vůbec, byla úspěšnost 90,0 % a v 11,47 % falešně pozitivní. Zpoždění detekce je 26-39 minut [39].

### 3.3.2 A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator

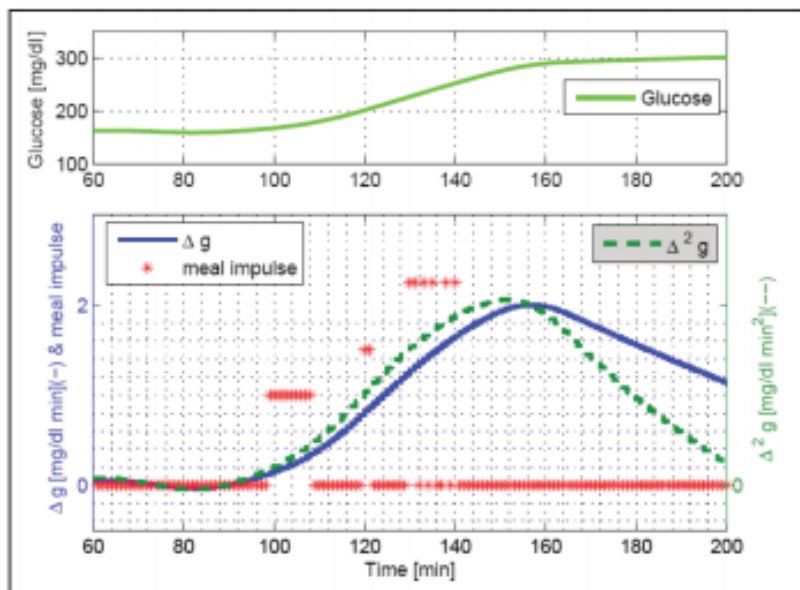
Hyunjin et al. [11] použili hlasovací schéma pro detekci karbohydrátů. Algoritmus je založen na kontinuálním pozorování první a druhé derivace koncentrace glukózy, které při splnění kritérii vyše sérii impulsů (až 15 impulsů během 30ti minut). Tato metoda je založena na vzorkování po jedné minutě.

Impulsy jsou vyslány při překročení thresholdu. Pro nastavení thresholdu se vychází z toho, že jedno jídlo způsobí nárůst rychlosti výskytu glukózy v krvi  $dG$  (první derivace) 0-2 mg/dl/min, druhé derivace  $d_2G$  0-0,02 mg/dl/min<sup>2</sup>. Thresholdy jsou proto nastaveny na 0, 0.5, 1.25, 1.8 pro  $dG$  a 0, 0.005, 0.0125, 0.018 pro  $d_2G$ . Jelikož je mezi  $dG$  a  $d_2G$  zpoždění, další impuls je vyslán pokud se hodnoty kříží. Vyslání impulsů je na obrázku 3.11.

Tyto impulsy jsou poté zesíleny a převedeny na gramy karbohydrátů (ve studii počítají se 4 g na impuls), viz obrázek 3.12.

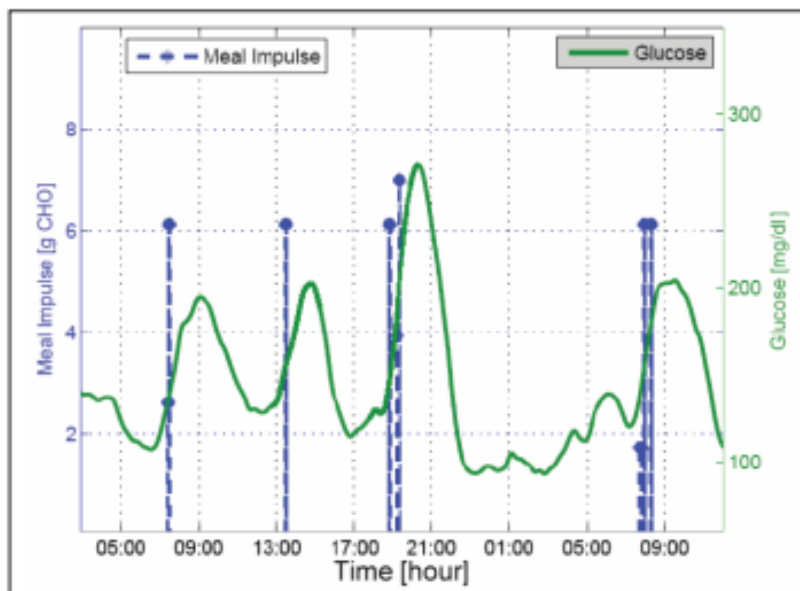
Počet impulsů, časové okno, thresholdy a množství karbohydrátů na impuls lze individuálně změnit podle diabetického profilu pacienta.

Obrázek 3.11: Impulsy



Zdroj: *A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator [11]*

Obrázek 3.12: Predikované karbohydráty



Zdroj: *A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator [11]*

V tabulce 3.2 jsou uvedeny výsledky provedeného testování. Algoritmus

dosahuje úspěšnost 82 % a průměrný odhad jídla je 36,41 g karbohydrátů. Zpoždění detekce je průměrně 31 minut [11].

Tabulka 3.2: Výsledky

<b>Table 4. Performance Analysis of New MSE on 100 Adolescents and 100 Adults</b>	
Total number of meals	800
Total number of meal detections (true +)	656 (82.00%)
Total number of false positives	54 (6.75%)
Total number of false negatives	144 (18.00%)
Average detection time after meal onsets	31 [minutes]
Mean magnitude of false positively estimated meals	36.41 [g CHO]
Mean of min glucose of 0–90 min after false positive meals	119.84 [mg/dl]
Min of min glucose of 0–90 min after false positive meals	75.67 [mg/dl]
Max of min glucose of 0–90 min after false positive meals	180.73 [mg/dl]

*Zdroj: A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator [11]*

### 3.3.3 Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data

V této studii Samadi et al. [27] použili waveletové filtrování pro odstranění šumu z dat naměřených CGM. Waveletové filtrování rozdělí frekvenční obsah vstupních dat do několika pásem, kde se jinou měrou projevuje šum a užitečná složka [12]. Zvolený parametr míry filtrování musí být dostatečně velký, aby odfiltroval šum, ale ne příliš, aby se neodfiltrovaly ostré nárůsty způsobené příjmem karbohydrátů.

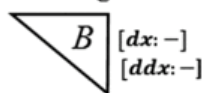
Pro extrakci vlastností je použita trojúhelníková kvalitativní reprezentace. V kvalitativních metodách extrakce dat jsou časová data konvertována na sekvenci kvalitativních proměnných. Pro trojúhelníkovou kvalitativní reprezentaci jsou kvalitativní proměnné trojúhelníky (viz obrázek 3.13). Trojúhelníky dělí data na epizody (obrázek 3.14) jejichž hraniční body jsou buďto

extrém ( $dG/dt = 0$ ) nebo inflexní bod ( $d_2G/dt = 0$ ). Epizody se nepřekrývají a každé dvě sousední jsou rozdílné. Hodnoty  $dx$  a  $ddx$  jsou vypočteny z numerické derivace a mapovány na  $+/-/0$ .

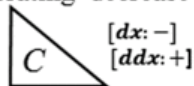
Obrázek 3.13: Kvalitativní proměnné trojúhelníkové kvalitativní reprezentace

### Decreasing shapes

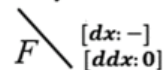
Accelerating decrease



Decelerating decrease

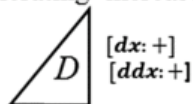


Steady decrease

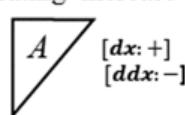


### Increasing shapes

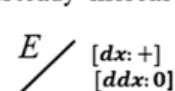
Accelerating increase



Decelerating increase



Steady increase

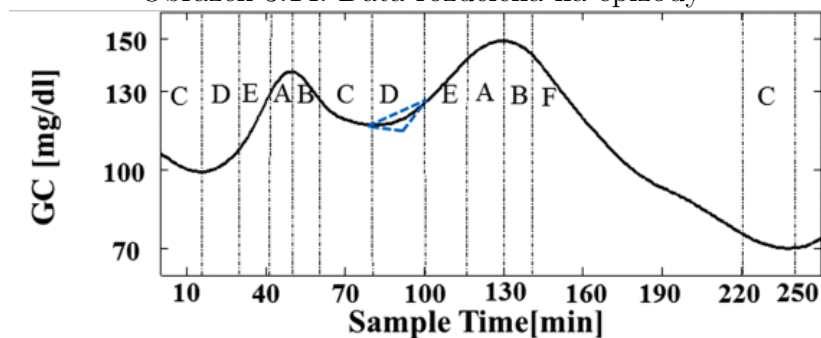


### Constant shape

G [dx: 0]

Zdroj: *Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data* [27]

Obrázek 3.14: Data rozdělená na epizody



Zdroj: *Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data* [27]

Pro tuto studii byla definice epizod modifikována tak, že velikost epizody je pevně dána a obsahuje určitý počet vzorků. Epizody se překrývají a sousední mohou být stejné. Výpočet  $dx$  a  $ddx$  udávající tvar trojúhelníku je:

$$d^1G(n) = G(n) - G(n - l_e)$$



$$d^2G(n) = G'(n) - G'(n - l_e)$$

$$G'(n) = G(n) - G(n - 1)$$

Do trojúhelníkové reprezentace se přidá neurčitost (fuzzy logika) tak, že epizodu popisuje více tvarů trojúhelníků (definují se další způsoby pro výpočet  $d^1x$  a  $d^2x$ ).

Pro detekci příjmu karbohydrátů se každému trojúhelníku přiřadí váha odpovídající tvaru. Vynásobením vah s vektorem fuzzy trojúhelníkové reprezentace vznikne proměnná *“increase of glucose trend index”* Igt pro každý vzorek (váhy jsou nastaveny tak, že hodnota  $Igt$  je v intervalu  $\langle -3; 3 \rangle$ ). Pakliže hodnota Igt (nebo součet Igt v časovém okně) překročí hranici 2,5, je detekován příjem.

Úspěšnost detekce byla u dospělých 87 % (falešně pozitivní 21 %) a u dětí 93 % (falešně pozitivní 3 %). Zpoždění detekce je přibližně půl hodiny [27].

### 3.3.4 Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1

Kölle et al. [14] použili Moving horizon estimator pro odhad glukózy a lineární diskriminační analýzu pro klasifikaci.

Porovnávání jsou 4 metody (2 na základě klasifikace a 2 metody pro porovnání za použití thresholdu):

#### 1. Klasifikace odhadu Ra horizontů

Odhady rychlosti výskytu glukózy Ra horizontů jsou predikovány na základě Bergmanova modelu. Na tyto Ra je použita Lineární diskriminační analýza (LDA).

#### 2. Klasifikace CGM horizontů

Klasifikace je na hrubých vyhlazených datech z CGM modulu. Také v tomto případě je použita LDA.

#### 3. Threshold pro aktuální Ra odha

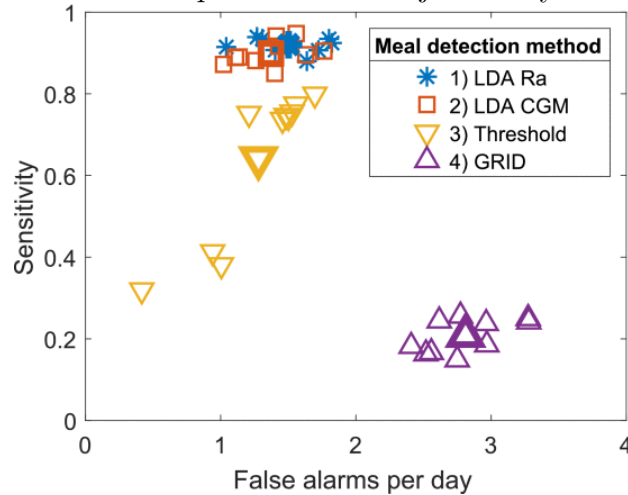
Detekce přijatých karbohydrátů je pokud Ra překročí daný threshold (viz kapitola 3.2.1).

#### 4. GRID algoritmus

Threshold pro naměřené hodnoty glukózy a jejich rychlost změny.

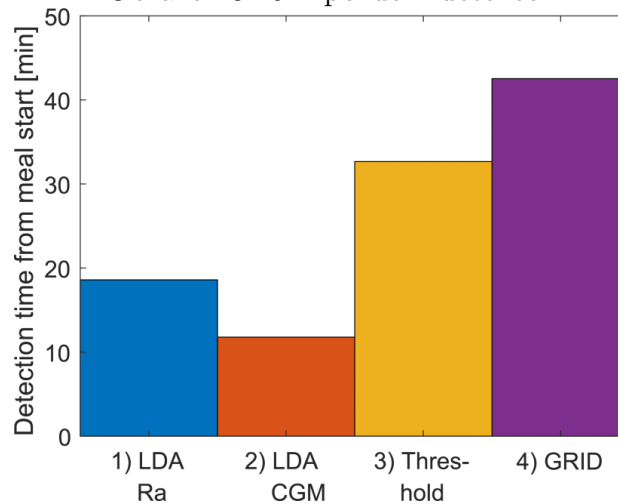
Na obrázku 3.15 je výkonnost jednotlivých metod při provedeném experimentu. Je vidět, že metody využívající LDA si vedly výrazně lépe. Jejich úspěšnost se pohybuje kolem 88 %. Také v případě času potřebného k detekci překonaly metody založené na thresholdu. Srovnání zpoždění u jednotlivých metod je na obrázku 3.16.

Obrázek 3.15: Úspěšnost detekce jednotlivých metod



*Zdroj: Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1 [14]*

Obrázek 3.16: Zpoždění detekce



*Zdroj: Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1 [14]*

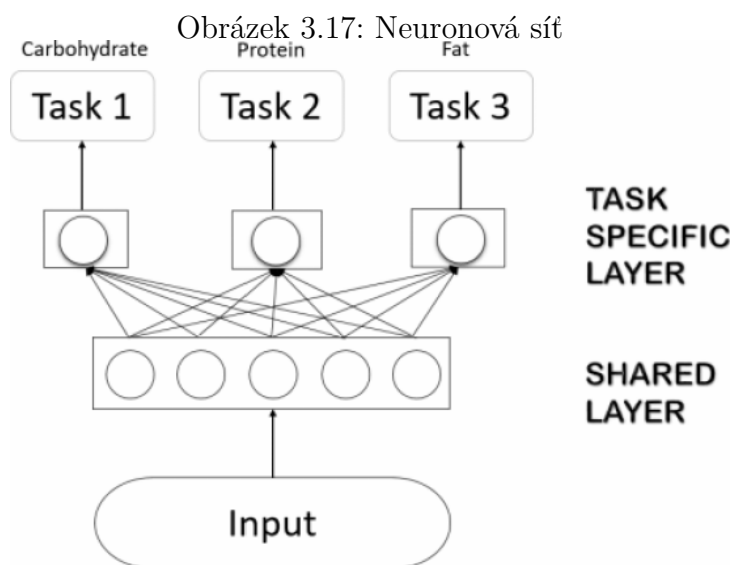
## 3.4 Metody využívající neuronové sítě

### 3.4.1 Predicting the meal macronutrient composition from continuous glucose monitors

V této studii Huo et al. [10] použili multitaskovou neurální síť pro určení složení (karbohydráty, proteiny, tuky) v přijatém jídle.

Pro zachycení charakteristických vlastností z dat CGM byl vypočten určitý integrál (oblast pod křivkou) pro 5 časových bodů (klidový stav nalačno, zvýšená glykémie, střední hodnota při návratu do klidového stavu, pokles glukózy a konečný stav).

Multitasková neuronová síť obsahuje jednu společnou vrstvu pro vstup (vypočítané integrály) a výstupní vrstvu (viz obrázek 3.17). Aktivační funkce pro vstupní vrstvu je Rectified Linear Units (ReLU), pro výstupní lineární funkce, ztrátová funkce je Huberova ztrátová funkce. Trénování neuronové sítě bylo na 1000 epochách.



*Zdroj: Predicting the meal macronutrient composition from continuous glucose monitors [10]*

Trénování neuronové sítě a následná cross-validace byla provedena pro dva scénáře. První je natrénování neuronové sítě na datech několika pacientů a validace na datech jiného pacienta. Druhý způsob spočívá v natrénování neuronové sítě na části dat jediného pacienta (vynechání jednoho jídla) a validace na zbylých datech. Z experimentu vyšel lépe druhý způsob zohled-

ňující metabolismus konkrétního jedince se střední kvadratickou chybou pro karbohydráty 0,39. Kvadratická chyba karbohydrátů pro první způsob je 0,45 [10].

Metoda počítá s poměrně přesným příjmem jídla v časovém rozmezí 8 hodin. Jako vstup pro neuronovou síť pak jsou vypočtená data z tohoto celého časového okna. Při sběru dat byla také vyloučená fyzická aktivita, která ovlivňuje hladinu glukózy. Z těchto důvodů není metoda vhodná pro řízení dávkování inzulínu v reálném čase.

### 3.4.2 Continuous glucose monitoring prediction

V této studii Jose et al. [13] implementovali 3 různé algoritmy pro vývoj glykémie po jídle. Studie se nezabývá vlastní detekcí příjmu karbohydrátů.

Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average (SARIMA) je regresní model pro časové řady. SARIMA počítá s trendem a sezónními parametry, které musí být před použitím nastaveny. Pro nastavení těchto parametrů byla použita autokorelace a částečná autokorelace.

V druhé metodě je použit Kalmanův filtr pro predikci vývoje hladiny glukózy pacienta.

V poslední metodě jsou implementovány dvě rekurentní neuronové sítě, konkrétně Long Short Term Memory model (LSMT). Pro druhou neuronovou síť slouží výstup LSMT jako vstup do další vrstvy spolu s konstantami. Těchto 7 konstant jsou první, druhý peak a střední hodnota Fouriroy transformace, střední hodnota a rozptyl Waveletové transformace a diskretní Waveletové transformace provedenými nad daty CGM. Model byl natrénován na 10 epoch.

Pro výpočet chyby a ztrátové funkce u všech metod je použita střední absolutní chyba (MEA) a střední kvadratická chyba (RMSD). V tabulce 3.3 jsou výsledky jednotlivých metod.

Tabulka 3.3: Výsledky

Algorithm	Train		Test	
	MAE	RMSE	MAE	RMSE
<b>SARIMA</b>	3.87	6.90	3.45	4.16
<b>KALMAN</b>	3.21	4.36	3.08	3.79
<b>RNN</b>	0.32	0.56	0.22	0.47
<b>Modified LSTM</b>	11.0	20.15	5.43	7.05

*Zdroj: Continuous glucose monitoring prediction [13]*

### 3.5 Porovnání jednotlivých metod

V tabulce 3.4 je srovnání jednotlivých metod pro detekci karbohydrátů. Kri-  
térii pro porovnání jednotlivých metod je přesnost detekce a zpoždění de-  
tekce od doby příjmu karbohydrátů.

Tabulka 3.4: Porovnání jednotlivých metod

Studie	Zpoždění*	TP	FN	TN	FP
3.2.1 Turksoy et al. [35]	-	-	-	-	-
3.2.2 Ramkissoon et al. [25]	25-40	91.6%**	-	-	-
3.2.3 Fraser et al. [7]	-	-	-	11	0
3.2.4 Fathi et al. [5]	30-50	93.23%	6.77%	-	4.17%
3.2.5 Chen et al. [1]	20	88.5%	11.5%	-	2.6FP/den
3.3.1 Zheng et al. [39]	26-39	90%	10%	-	11.47%
3.3.2 Hyunjin et al. [11]	31 (avg.)	656 (82%)	144 (18%)	-	54 (6.75%)
3.3.3 Samadi et al. [27]	30 (avg.)	87%	13%	-	21%
3.3.4 Ra Kölle et al. [14]	18.59	92%	8%	-	1.5FP/den
3.3.4 CGM Kölle et al. [14]	11.78	90%	10%	-	1.37FP/den
3.4.1 Huo et al. [10]	8 hodin	0.39***			

\* doba detekce karbohydrátů od příjetí jídla v minutách

\*\* úspěšnost detekce jednotlivých oken v tabulce

\*\*\* RMSRE - střední kvadratická chyba

TP - true positive

TN - true negative

FP - false positive

FN - false negative

## 4 Analýza metod detekce fyzické aktivity

Fyzická aktivita výrazně snižuje koncentraci glukózy v krvi. Z toho důvodu je potřeba před zahájením cvičení snížit dávkování inzulínu, jinak hrozí riziko hypoglykémie. Systémy kontinuální monitorace glukózy jsou sice schopny signalizovat pokles hladiny glukózy, ale tato detekce nemusí nastat včas, nebo není dostatečná. Proto je třeba detekovat parametry fyzické aktivity jako takové.

Většina publikovaných metod využívá k detekci data ze senzorů pro měření srdeční aktivity, teploty kůže, vodivosti kůže a akcelerometrů pro snímání pozice a pohybu těla. Tyto senzory mohou být externí, nebo součástí CGMS.

### 4.1 Metody

#### 4.1.1 The Impact of Accelerometer and Heart Rate Data on Hypoglycemia Mitigation in Type 1 Diabetes

Stenerson et al. [31] rozšířili existující Predictive low glucose suspend (PLGS) algoritmus. Tento algoritmus predikuje z dat CGM předpokládaný vývoj koncentrace glukózy v krvi a na základě této predikce pozastaví podávání inzulínu inzulínovou pumpou. Snižuje tak riziko hypoglykémie [6]. Pro měření akcelerace a srdečního rytmu použili senzor Zephyr BioHarness 3, k měření glukózy pak Dexcom G4 Platinum CGM nebo Medtronic Sof-Sensor CGM. Predikční okno algoritmu je 30 minut a hranice koncentrace glukózy pro pozastavení podání inzulínu je 80mg/dl. Algoritmus je následně rozšířen tak, aby pozastavil podání inzulínu v případě, že tepová frekvence překročí 90 tepů za minutu, nebo velikost vektoru dat akcelerometru překročí 0,1 a současně koncentrace glukózy v krvi je pod 180 mg/dl. Pro experiment bylo použito 11 061 měření CGM z čehož 336 bylo pod 70 mg/dl (hypoglykemický stav). Při simulaci bylo zjištěno, že použití samotného PLGS redukuje riziko hypoglykémie o 62 %. Při použití PLGS v kombinaci s daty akcelerometru

a srdečního tepu je redukce 76 % (viz výsledky v tabulce 4.1).

Tabulka 4.1: Počet hypoglykemických stavů

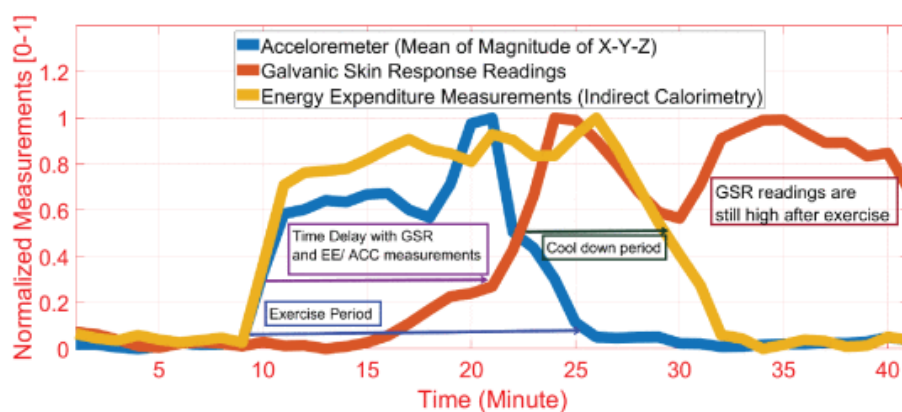
Intervention	Readings below 70 mg/dl
Actual (real life)	336
PLGS	127
PLGS + HRM	97
PLGS + accelerometer	86
PLGS + accelerometer + HRM	80

*Zdroj: The Impact of Accelerometer and Heart Rate Data on Hypoglycemia Mitigation in Type 1 Diabetes [31]*

#### 4.1.2 Physical Activity and Psychological Stress Detection and Assessment of Their Effects on Glucose Concentration Predictions in Diabetes Management

Sevil et al. [30] využívají strojové učení pro klasifikaci fyzické aktivity. Empatica E4 wristband měří elektrodermální aktivitu, puls, teplotu kůže a akceleraci. Tato data senzor měří každou sekundu. V grafu na obrázku 4.1 je vidět, jak fyzická aktivita ovlivňuje měřená data.

Obrázek 4.1: Příklad naměřených dat



*Zdroj: Physical Activity and Psychological Stress Detection and Assessment of Their Effects on Glucose Concentration Predictions in Diabetes Management [30]*



Z naměřených dat elektrodermální aktivity, teploty a akcelerace byl odstraněn šum pomocí median filtru a Savitzky-Golay filtru. Hodnoty pulsu byli očištěny o šum pomocí Butterworthova band-pass filtru a waveletové dekompozice. Následně se z dat extrahovali charakteristické vlastnosti pro každý minutový interval. Použité parametry jsou uvedeny v tabulce 4.2. Celkem se extrahovalo 2216 příznaků, z čehož bylo použito 1730 příznaků.

Tabulka 4.2: Počet hypoglykemických stavů  
Physical State Classification

Feature Name	Time Delay (min)	p-value
Norm of 4th detail coefficient of Daubechies wavelet decomposition of ACC X-axis	0	$\leq 0.01$
Total energy response of BVP	1	$\leq 0.01$
Range for Magnitudes of ACC	0	$\leq 0.01$
Kurtosis of GSR	3	$\leq 0.01$
Standard Deviation of ACC / Std of GSR	0	$\leq 0.01$
Median of HR / Median of GSR	0	$\leq 0.01$
Std of ACC / Mean of ACC	0	$\leq 0.01$
Skewness of BVP	1	$\leq 0.01$
Minimum of HR	0	$\leq 0.01$
Mean of ST	0	$\leq 0.01$
p-values calculated using a two-sided t-test at $\alpha = 1\%$ significance level		
EE Estimation (Features with COSMED EE Measurements)		
Feature Name	Time Delay (min)	Correlation
Std of magnitude of ACC (X-Y-Z)	0	0.56
Mean of logarithm of magnitude of ACC (X-Y-Z)	0	0.55
Maximum of ACC Z-axis	0	0.55
Zero cross of BVP	0	0.49
Minimum of high frequency of ST (0.15-0.4 Hz)	0	0.49
Root-mean-square energy of GSR	4	0.48
Maximum of power spectral density estimate of HR	0	0.48
1st Quartile of HR	0	0.48
Norm of 1st detail coefficient of Daubechies wavelet decomposition of GSR	0	0.48
Summation of absolute differentiation of GSR	12	0.34

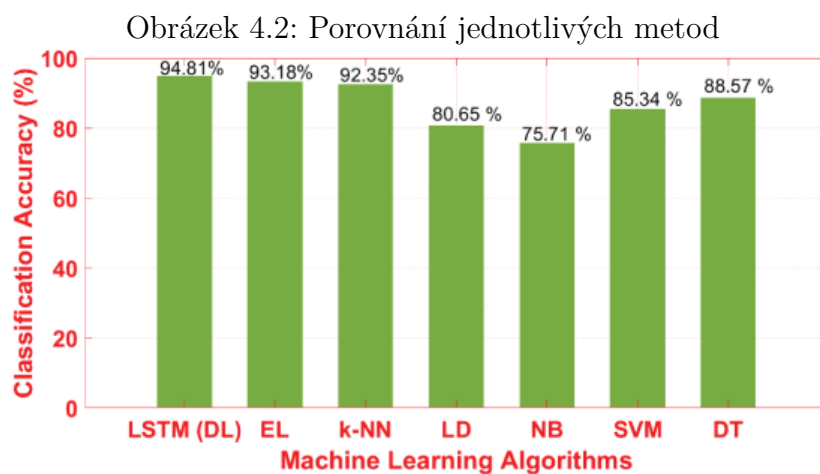
*Zdroj: Physical Activity and Psychological Stress Detection and Assessment of Their Effects on Glucose Concentration Predictions in Diabetes Management [30]*

Vysoce korelovaná data mohou negativně ovlivnit proces strojového učení. Proto bylo použita metoda hlavních komponent (PCA) pro redukci dimenze. Následně byly použity tyto metody strojového učení:

- Long-Short Term Memory (LSTM)

- Ensemble Learning (EL)
- k-Nearest Neighbors (k-NN)
- Linear Discrimination/Regression (LD)
- Naive Bayes (NB)
- Support Vector Machine/Regression (SVM)
- Decision Tree (DT)

V grafu na obrázku 4.2 je přesnost jednotlivých metod. Nejlépe vychází LSTM s přesností 94,81 %.



*Zdroj: Physical Activity and Psychological Stress Detection and Assessment of Their Effects on Glucose Concentration Predictions in Diabetes Management [30]*

#### 4.1.3 Sensor Monitoring of Physical Activity to Improve Glucose Management in Diabetic Patients: A Review

Autoři této studie Ding – Schumacher [3] zjišťovali korelaci mezi koncentrací glukózy v krvi a fyzickou aktivitou. Využili k tomu zařízení SenseWear® Pro Armband vyvinuté firmou BodyMedia (Pittsburgh, PA, USA) pro měření pohybových dat. Toto zařízení je upevněno kolem ruky a sbírá data z pěti typů senzorů. Sensory snímají pozici a pohyb ruky a těla, teplotu kůže a okolí, vodivost kůže a srdeční aktivitu.

Autoři následně použili regresní model pro odhad koncentrace glukózy a zjišťovali korelaci těchto odhadů s daty CGM. Pro experiment, kdy pacienti šli 60 minut po běžeckém pásu, byl korelační koeficient  $r = 0,90$ .

#### 4.1.4 Black-box Model Identification of Physical Activity in Type-1 Diabetes Patients

V této práci Faccioli et al. [4] rozšířili Multi Input Single Output (MISO) black-box model predikce glukózy o data pohybového senzoru. Výsledný model je:

$$g(t) = [G_1(q^{-1}, \theta)G_2(q^{-1}, \theta)G_3(q^{-1}, \theta)] \begin{bmatrix} i(t) \\ m(t) \\ a(t) \end{bmatrix} + H(q^{-1}, \theta)e(t)$$

kde  $g(t)$  je hodnota intersticiální glukózy,  $i(t)$  je množství podaného inzulínu,  $m(t)$  je množství přijatých karbohydrátů,  $a(t)$  je fyzická aktivita a  $G_1(q^{-1}, \theta), G_2(q^{-1}, \theta), G_3(q^{-1}, \theta), aH(q^{-1})$  jsou transfer funkce, kde  $q^{-1}[g(t)] = g(t-1)$ .

Následující hodnota intersticiální glukózy má rovnici:

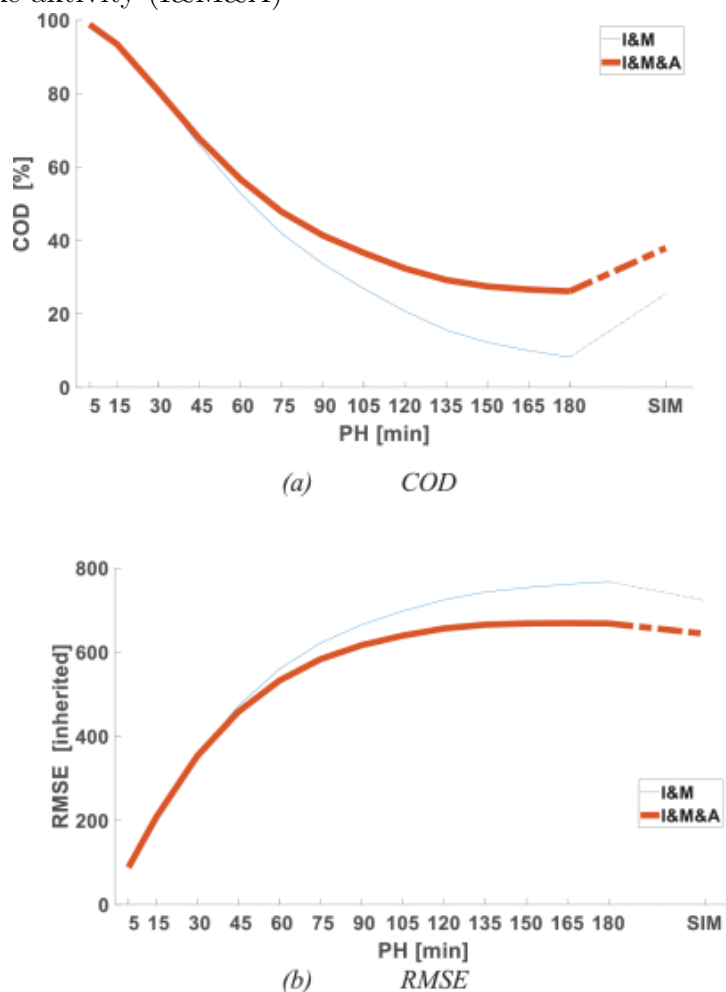
$$\begin{aligned} \hat{g}(t|t-1, \theta) &= H^{-1}(q^{-1}, \theta)[G_1(q^{-1}, \theta)G_2(q^{-1}, \theta)G_3(q^{-1}, \theta)] \begin{bmatrix} i(t) \\ m(t) \\ a(t) \end{bmatrix} \\ &+ [1 - H^{-1}(q^{-1}, \theta)]g(t) \end{aligned}$$

Parametr  $\theta$  získáme minimalizováním chyby:

$$\hat{\theta} = \arg \min_{\theta} \sum_{t=1}^N (g(t) - \hat{g}(t|t-1, \theta))^2$$

Jako metrika pro vyhodnocení výsledků byly použita střední kvadratická chyba (RMSE) a Koeficient determinace (COD). Porovnání modelu rozšířeného o data fyzické aktivity (I&M&A) oproti základnímu modelu (I&M) v závislosti na délce fyzické aktivity (PH) jsou v grafech na obrázku 4.3. Z grafů je vidět, že pro krátké intervaly si jsou modely podobné, pro delší už I&M&A dosahuje lepších výsledků.

Obrázek 4.3: Porovnání základního modelu (I&M) s modelem rozšířeným o data fyzické aktivity (I&M&A)



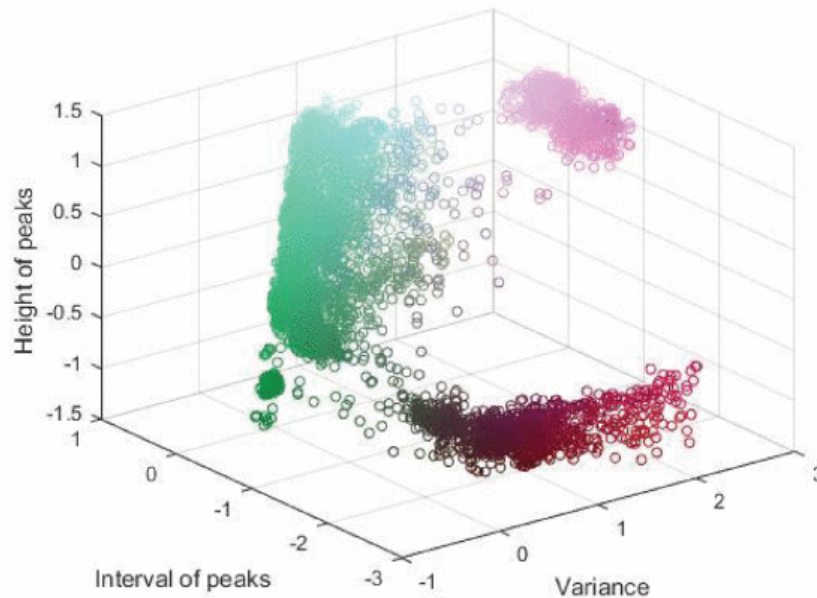
Zdroj: *Physical Activity and Psychological Stress Detection and Assessment of Their Effects on Glucose Concentration Predictions in Diabetes Management* [30]

#### 4.1.5 A Hybrid Hierarchical Framework for Gym Physical Activity Recognition and Measurement Using Wearable Sensors

Qi et al. [24] implementovali algoritmus pro detekci fyzické aktivity za pomoci dvou pohybových senzorů. Data akcelerace z obou senzorů jsou nejprve vyhlazena pomocí Savitzky-Golay filtru. Hodnoty tepu jsou získány z EKG senzoru.

V první fázi rozdělí rozdělí aktivity na aerobní cvičení a cvičení se závažím. K tomu použili one-class support vector machine (OC-SVM) klasifikátor. Threshold pro zařazení cvičení do dané kategorie je určen třemi vlastnostmi a to vzdáleností mezi vrcholy, výškou vrcholů a variancí z dat akcelerometrů (rozložení je na obrázku 4.4). Přesnost klasifikace je 85 %.

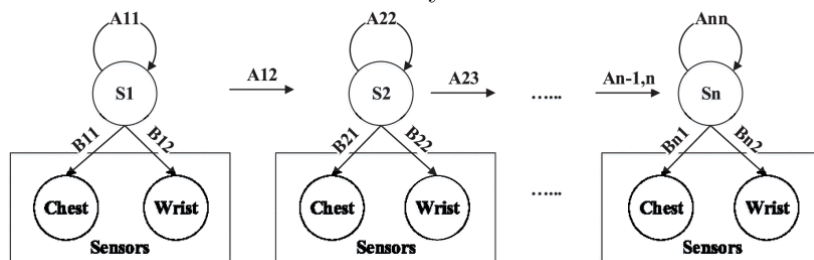
Obrázek 4.4: Rozložení dat akcelerometru podle vzdálenosti mezi vrcholy (růžová), výškou vrcholů (zelená) a variancí (červená)



*Zdroj: A Hybrid Hierarchical Framework for Gym Physical Activity Recognition and Measurement Using Wearable Sensors [24]*

Následně skrytý Markovův model (HMM) jsou použity pro klasifikaci posilovacích cvičení a neuronové sítě pro klasifikaci aerobních cvičení. U HMM se vychází z toho, že pro určitý cvik se opakuje několik po sobě jdoucích stavů. Pro klasifikaci byl vytvořen soubor stavů a přechodů mezi nimi. Struktura HMM je na obrázku 4.5.

Obrázek 4.5: Struktura skrytého Markovova modelu



Zdroj: *A Hybrid Hierarchical Framework for Gym Physical Activity Recognition and Measurement Using Wearable Sensors* [24]

Před klasifikací aerobních cvičení se redukuje dimenze dat pomocí metody hlavních komponent (PCA). Následně se použije 3 vrstvá neuronová síť. Vstupem vstupní vrstvy jsou data akcelerometru ze zápěstí, skrytá vrstva má 18 a výstupní 9, což odpovídá počtu aerobních aktivit.

Přesnost detekce jednotlivých typů aktivit je mezi 86 % - 92 %.

#### 4.1.6 Real-Time Recognition of Physical Activities and Their Intensities Using Wireless Accelerometers and a Heart Rate Monitor

Tapia et al. [33] použili pro detekci fyzické aktivity 5 tříosých akcelerometrů a monitor srdečního tepu. Data ze senzorů byly interpolovány cubic spline a rozděleny do posuvného okna po 4,2 sekundách. Pro každé okno pak byla spočítaná plocha pod křivkou, variance, střední hodnota, entropie a korelace pro každou osu. Pro detekci byl použit Naivní Bayesův klasifikátor.

Pro klasifikátor natrénovaný na specifických datech každého jedince byla úspěšnost detekce 94,6 %. Pro klasifikátor natrénovaný na obecných datech byla úspěšnost detekce pouze 56,3 %. Podle této studie má srdeční tep pouze malý vliv (1,2 %) na úspěšnost detekce.

## 4.2 Porovnání metod

Všechny zkoumané metody využívají k detekci fyzické aktivity alespoň jeden dodatečný senzor. Tyto senzory poskytují data akcelerace ve třech osách. Tato data jsou následně filtrována a jsou získány charakteristické vlastnosti. Část metod pracuje také s daty srdečního rytmu.

Pro klasifikaci dat je následně použita některá z metod strojového učení (kromě metody v kapitole 4.1.1, kde se používají pouze thresholdy). Obecně lepších výsledků dosahují metody s tříosým akcelerometrem umístěným na zápěstí. Nejlepší výsledky dosahuje LSTM neuronová síť v kapitole 4.1.2. Porovnání metod detekce fyzické aktivity je v tabulce 4.3.

Tabulka 4.3: Porovnání metod detekce

Studie	Úspěšnost detekce
4.1.2 Sevil et al. [30] LSTM	94,81 %
4.1.2 Sevil et al. [30] EL	93,18 %
4.1.2 Sevil et al. [30] k-NN	92,35 %
4.1.2 Sevil et al. [30] LD	80,65 %
4.1.2 Sevil et al. [30] NB	75,71 %
4.1.2 Sevil et al. [30] SVM	85,34 %
4.1.2 Sevil et al. [30] DT	88,57 %
4.1.5 Qi et al. [24]	86 % - 92 %
4.1.6 Tapia et al. [33] specifická data	94,6 %
4.1.6 Tapia et al. [33] obecná data	56,3 %

Metoda 4.1.1 Stenerson et al. [31] není zařazena do porovnání protože autoři neudali počet detekovaných aktivit, ale pouze procentuální snížení počtu hypoglykemických stavů o 76 %.

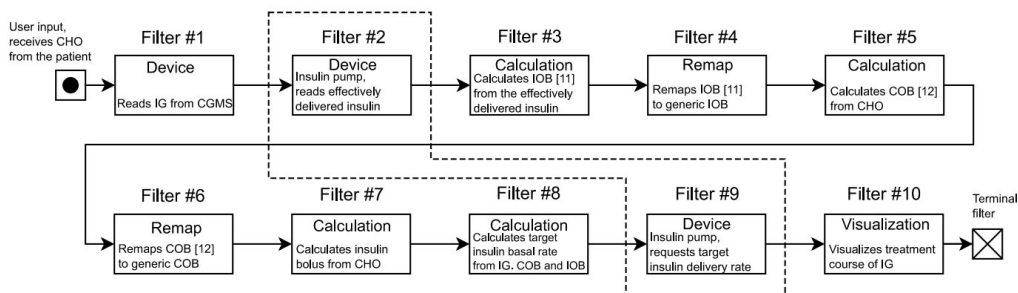
## 5 SmartCGMS

SmartCGMS je systém kontinuální monitorace glukózy nové generace vyvíjený na Katedře informatiky a výpočetní techniky na Fakultě aplikovaných věd Západočeské univerzity v Plzni. Umožňuje kontinuální monitoraci glukózy, modelování dynamiky glukózy a řízení inzulinové pumpy.

Aplikace je napsaná v jazyce C++ a je zkompilována pro x86-64 systémy MS Windows, macOS, Debian GNU/Linux a pro armeabi-v7a a arm64-v8a [15]. Skládá se z filtrů, modelů, metrik a solverů.

**Filtr** je základní stavební prvek aplikace, který poskytuje určitou funkcionalitu. Ty mají jednotné rozhraní a jsou poskládány lineárně za sebou (viz příklad konfigurace na obrázku 5.1). To umožňuje vysokou modularitu a zaměnitelnost filtrů (například filtr, který čte data ze senzoru CGMS, se může nahradit filtrem, který přečte data uložená v logu, bez nutnosti změn ve zbytku konfigurace). Filtry spolu komunikují předáváním událostí. Událost obsahuje typ události (level, info, parameters), id filtru, který událost vytvořil, typ signálu, hodnotu, časový segment a čas vytvoření události. Nejčastější je událost typu level, která v sobě má hodnotu naměřeného nebo vypočteného signálu. Události se zpracovávají postupně tak, jak přichází. Filtr může událost poslat dál beze změny, událost upravit, nebo událost zahodit a případně vygenerovat nový signál.

Obrázek 5.1: Příklad konfigurace filtrů SmartCGMS



*Zdroj: SmartCGMS as an Environment for an Insulin-Pump Development with FDA-Accepted In-Silico Pre-Clinical Trials [36]*

**Model** umožňuje načtení více hodnot a jejich následné zpracování dle nastavených parametrů. Narozdíl od filtru model zpracovává události dávkově. Je tak vhodný pokud potřebujeme pracovat s více signály najednou nebo



predikovat hodnoty do budoucna. SmartCGMS obsahuje modely dynamiky glukózy Bergmanův model vylepšený Hovorkovo modelem a Koutného difúzním modelem, SimGlucose s vynulovaným parametrem  $\xi$  u UVA/Padova S2013, T1DMS a DMMS.R [16]. Výpočet modelu je spuštěn filtrem *Signal Generator* nebo filtrem *Calculated Signal*, pokud chceme parametry modelu dynamicky spočítat pomocí solveru.

**Metrika** je druh filtru, který umožňuje spočítat metriky jako je například střední chyba, směrodatná odchylka nebo plocha pod křivkou [15].

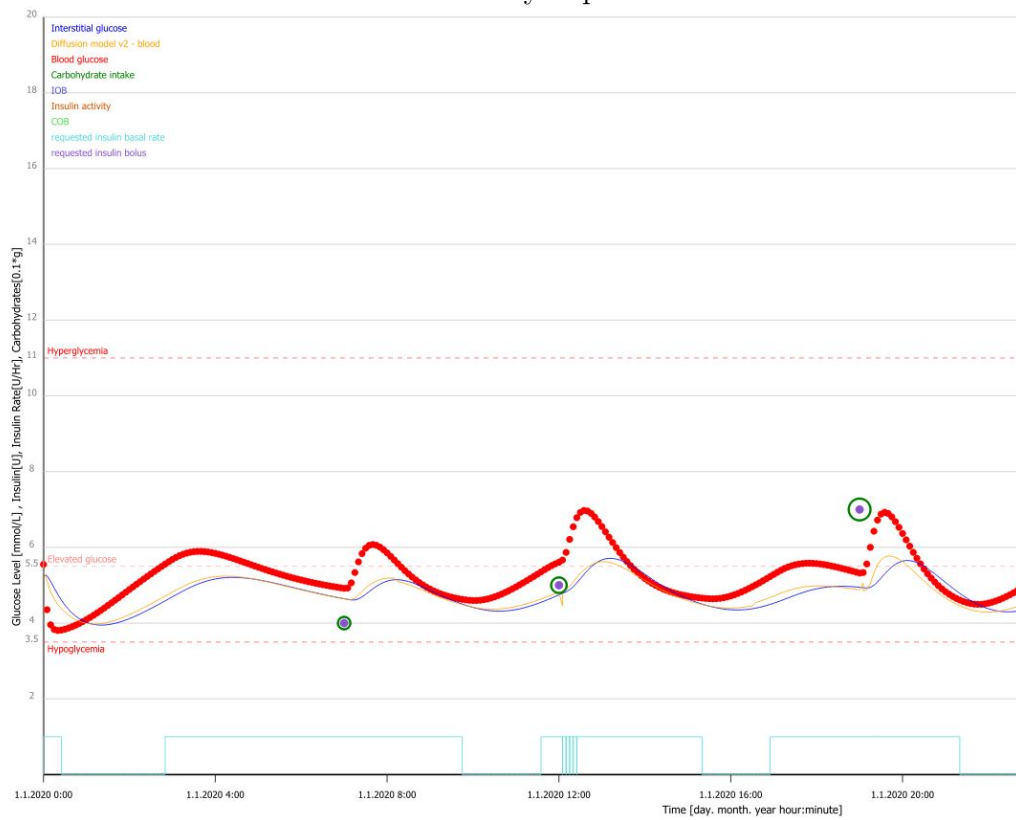
Pro určení parametrů modelu lze využít **solver**. Ten na základě metrik signálů modelu spočítá jeho optimální parametry. Příkladem solveru je Meta-differential evolution, Pathfinder, Sequential brute force scan, Particle swarm optimization, Spiral optimization a další.

Vytvořené filtry, modely a solvery se zkompilují jako dynamická knihovna, která se načte při spuštění SmartCGMS. Aplikace také umožňuje integraci skriptů v jazyce Matlab. Skripty je nutné definovat v souboru *matlab\_manifest.xml*.

SmartCGMS lze spustit v příkazové řádce (**console3.exe**) nebo v grafickém uživatelském rozhraní (**gpredict3.exe**). V záložce *Filters* si uživatel nastaví jednotlivé filtry a jejich parametry. V záložce *Simulation* pak spustí běh programu a může prohlížet grafy a logy s výstupy (příklad grafického výstupu je na obrázku 5.2). Konfiguraci lze uložit a poté opětovně načíst.

SmartCGMS je dostupný na <https://diabetes.zcu.cz/smartcgms>.

Obrázek 5.2: Příklad výstupu SmartCGMS



Zdroj: *SmartCGMS*

## 6 Návrh metody detekce karbohydrátů

Příjem karbohydrátů způsobuje zvýšení hladiny koncentrace glukózy v krvi, které je nutné kompenzovat podáním inzulínu. Včasnou detekcí může systém upravit množství podávaného inzulínu tak, aby nedošlo k hyperglykémii.

Detekce karbohydrátů je na základě dat intersticiální glukózy měřené senzorem CGMS a její derivace. Pro detekci jsem zvolil tyto 3 metody:

- Long short-term memory neuronová síť (kapitola 6.1)
- Lineární a kvadratická diskriminační analýza (kapitola 6.2)
- Detekce hran pomocí thresholdů 1. difference hodnot intersticiální glukózy (kapitola 6.3)

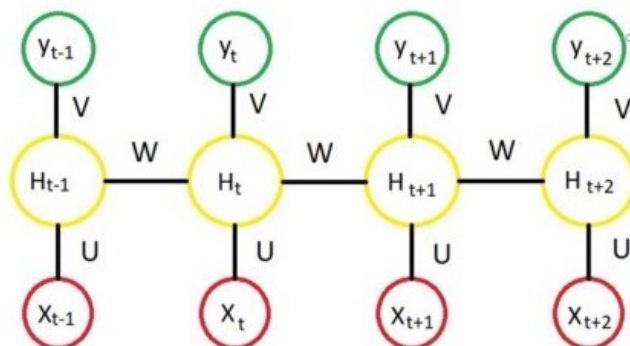
### 6.1 Rekurentní neuronové sítě

Rekurentní neuronové sítě jsou vhodné pro predikci sekvenčních dat (například časové řady). Vyznačují se tím, že si předávají informaci o předchozím stavu (aktivaci skryté vrstvy):

$$H_t = \sigma(W_h H_{t-1} + W_x X_t + b)$$

kde  $W$  jsou váhy a  $b$  je bias. Neurony, které takto uchovávají svůj stav, se nazývají buňky.

Obrázek 6.1: Rekurentní neuronová síť



Zdroj: <https://medium.com/>

Riziko RNN spočívá v náchylnosti vzniku jevu označovaného jako mizející nebo explodující gradient vznikajícího při zpětné propagaci, kdy hodnoty exponenciálně klesají nebo rostou. To je z důvodu, že se chyba propaguje přes všechny iterace. Tento problém eliminuje long short-term memory nebo gated recurrent unit neuronová síť.

### 6.1.1 Long short-term memory

Long short-term memory neuronová síť (LSTM) je speciální případ rekurentní neuronové sítě. V každé iteraci si buňka uchovává dodatečnou informaci nazvanou *memory*.

Nejprve se ze vstupního vektoru  $X_t$  a stavu předchozí buňky  $H_{t-1}$  spočte Forget gate  $f_t$ , Candidate layer  $\bar{C}_t$  Input gate  $I_t$  a Output gate  $O_t$  [38]:

$$f_t = \sigma(X_t \otimes U_f + H_{t-1} \otimes W_f)$$

$$\bar{C}_t = \tanh(X_t \otimes U_c + H_{t-1} \otimes W_c)$$

$$I_t = \sigma(X_t \otimes U_i + H_{t-1} \otimes W_i)$$

$$O_t = \sigma(X_t \otimes U_o + H_{t-1} \otimes W_o)$$

kde  $W$  a  $U$  jsou váhové vektory. Následně se spočte *memory* prvek  $C_t$ :

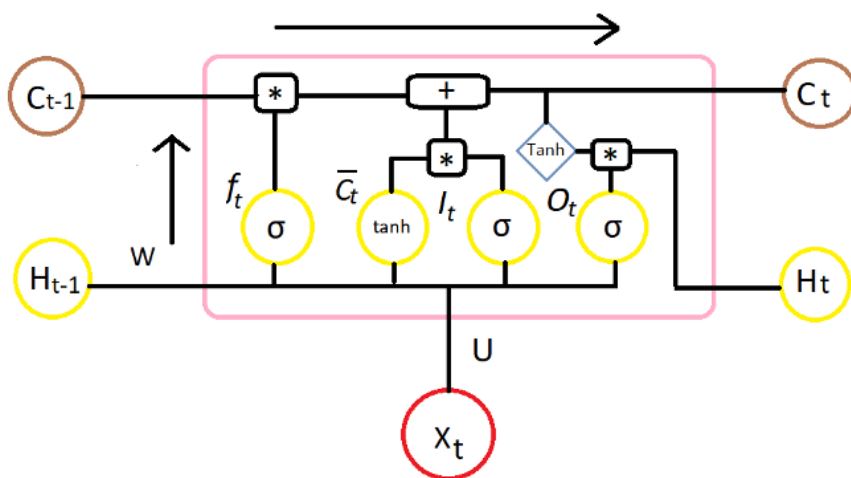
$$C_t = f_t \otimes C_{t-1} \oplus I_t \otimes \bar{C}_t$$

a výstupní stav  $H_t$ :

$$H_t = O_t \otimes \tanh(C_t)$$

Diagram LSTM buňky je na obrázku 6.2.

Obrázek 6.2: LSTM buňka



Zdroj:

<https://medium.com/>

### 6.1.2 Gated recurrent unit

Gated recurrent unit neuronová síť (GRU) využívá Update gate  $z_t$  a Reset gate  $r_t$ . Ty určují která informace bude propagována na výstup. Mohou tak vytěžit relevantní informace. Update a reset gate se spočte [2]:

$$z_t = \sigma(W_z x_t + U_z h_{t-1})$$
$$r_t = \sigma(W_r x_t + U_r h_{t-1})$$

kde  $W$  a  $U$  jsou váhové vektory. Následně se spočte relevantní informace z předchozího stavu  $\bar{h}_t$ :

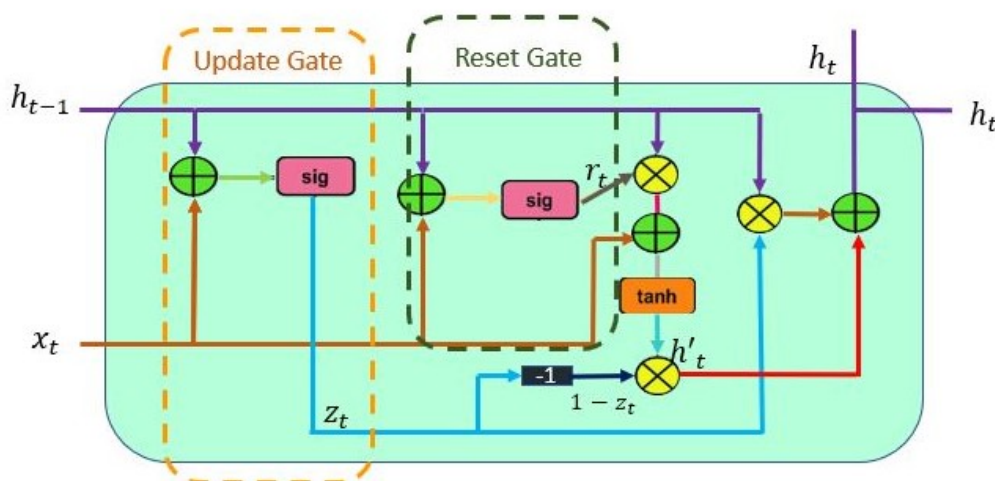
$$\bar{h}_t = \tanh(W_h x_t + U_h(r_t \otimes h_{t-1}))$$

a výstupní stav  $h_t$ :

$$h_t = z_t \otimes h_{t-1} + (1 - z_t) \otimes \bar{h}_t$$

Diagram GRU buňky je na obrázku 6.3.

Obrázek 6.3: GRU buňka



Zdroj: <https://www.pluralsight.com/>

### 6.1.3 Model

Pro detekci karbohydrátů jsem sestavil sekvenční keras model<sup>1</sup> se čtyřmi vrstvami:

- Obousměrná LSTM nebo GRU

<sup>1</sup>Keras je nadstavba nad knihovnou TensorFlow pro neuronové sítě

- Dropout(0,5)
- Dense(128)
- Dense(1)

První vrstvou je rekurentní neuronová síť. Ta může být buď LSTM nebo GRU. Tato vrstva má 128 neuronů, dropout 0,2 a aktivační funkcí je hyperbolický tangens. Vstupem vrstvy je časové okno  $N$  vstupních prvků velikosti  $W$ . Tvar vstupních dat je  $W \times N$ :

$$\begin{bmatrix} X_1^1 & X_1^2 & \dots & X_1^N \\ X_2^1 & X_2^2 & \dots & X_2^N \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ X_W^1 & X_W^2 & \dots & X_W^N \end{bmatrix}$$

Dropout vrstva s  $rate=0,2$  náhodně nastaví některé vstupy na nulu v poměru 0,2. Nevynulované vstupy jsou škálovány  $1/(1-rate)$ , takže součet všech vstupů je nezměněn. To zabrání přetrénování neuronové sítě. Dropout vrstva je aplikována pouze při trénování sítě. První Dense vrstva (propojení neuronů formou každý s každým) má 128 neuronů, aktivační funkce je *relu*. Druhá Dense vrstva s jedním neuronem je výstupní.

## 6.2 Lineární a kvadratická diskriminační analýza

Pro diskriminační analýzu jsem se rozhodl vzhledem k vysoké úspěšnosti a malému zpoždění, které dosáhli Kölle et al. [14] v článku **Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1** (kapitola 3.3.4).

Diskriminační analýza slouží k rozdělení prvků do konečného počtu tříd na základě lineární kombinace charakteristických prvků. Pro klasifikaci potřebujeme znát posterioiry tříd  $\mathbf{P}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})$ . Pravděpodobnostní model  $\mathbf{P}(\mathbf{X}|\mathbf{y}=\mathbf{k})$  pro každou třídu  $\mathbf{k}$  lineární a kvadratické diskriminační analýzy je dán vícerozměrnou Gaussovo distribucí [9]:

$$P(\mathbf{X}|\mathbf{y} = \mathbf{k}) = \frac{1}{(2\pi)^{p/2} |\Sigma_k|^{1/2}} e^{-\frac{1}{2}(\mathbf{x}-\mu_k)^T \Sigma_k^{-1}(\mathbf{x}-\mu_k)}$$

kde  $\mathbf{p}$  je počet prvků. Pro predikci je pak použito Bayesovo rozhodovací pravidlo [9]:

$$P(y = k|x) = \frac{P(x|y=k)P(y=k)}{P(x)} = \frac{P(x|y=k)P(y=k)}{\sum_l P(x|y=l)P(y=l)}$$

kdy hledáme třídu s maximálním posteriorem.

Logaritmus posterioru pro kvadratickou diskriminační analýzu (QDA) je [9]:

$$P(y = k|x) = -\frac{1}{2}\log|\Sigma_k| - \frac{1}{2}(x - \mu_k)^T \Sigma_k^{-1}(x - \mu_k) + \log P(y = k)$$

Predikovaná třída je ta, která má maximální logaritmický posterior.

Lineární diskriminační analýza (LDA) je speciální případ QDA, kdy předpokládáme, že třídy mají stejnou kovarianční matici. Logaritmus posterioru je pak vyjádřen [28]:

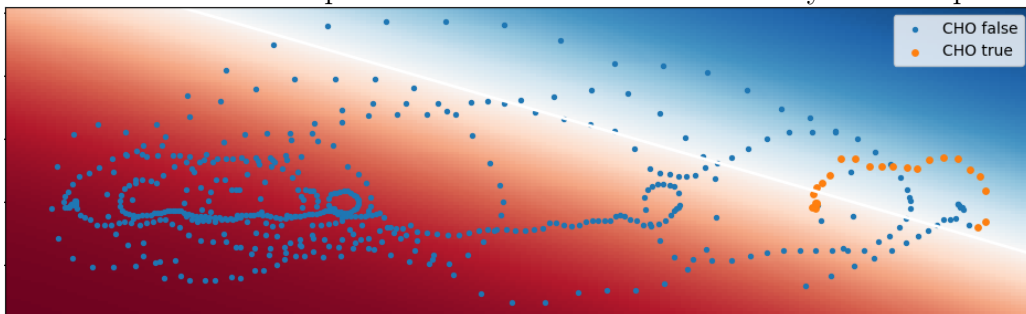
$$P(y = k|x) = -\frac{1}{2}(x - \mu_k)^T \Sigma^{-1}(x - \mu_k) + \log P(y = k)$$

Vstupem diskriminační analýzy může být buď množina prvků pro daný časový okamžik nebo časové okno jednoho prvku. Predikované třídy jsou příjem/nepříjem karbohydrátů. Ty dostaneme převedením sloupce karbohydrátů na booleanovskou proměnnou (0 je false, cokoli větší než 0 je true).

### 6.2.1 Množina prvků

Nejčastějším vstupem diskriminační analýzy je množina charakteristických prvků  $X_i$ . V tomto případě se diskriminační analýza snaží rozdělit prostor tak, aby odlišila jednotlivé třídy (viz obrázek 6.4).

Obrázek 6.4: Rozdělení prostoru lineární diskriminační analýzou dvou prvků



### 6.2.2 Časové okno

V případě časového okna může být na vstupu pouze jediný prvek. To je dáno tím, že vstupem diskriminační analýzy je jedno-dimenzionální pole dat. Vstupní data mají tvar:

$$\begin{bmatrix} X_{i-W} & X_{i-W-1} & \dots & X_{i-1} & X_i \end{bmatrix}$$

kde  $W$  je velikost časového okna. Časové okno jako vstupní data použili i Kölle et al. [14].

Při experimentální implementaci diskriminační analýzy se mi nepodařilo dosáhnout stejných výsledků, jako autoři původního článku. Nejlepších výsledků dosahoval kvadratická diskriminační analýza jejímž vstupem bylo dvou hodinové časové okno. Z testovacích 150 zadaných jídel jich detekovala 54 % a falešně pozitivních detekcí bylo 155. Rozdílné výsledky mohou být dány tím, že původní metoda byla otestována pouze s daty predikovanými na základě Bergmanova modelu, ale ne s reálnými daty pacientů.

## 6.3 Detekce hran průběhu intersticiální glukózy

Tato metoda detekuje vzestupné a klesající hrany průběhu intersticiální glukózy pomocí thresholdů první difference měřených hodnot intersticiální glukózy.

Derivace funkce  $f'(x)$  v bodě  $x$  je směrnici tečny funkce  $f(x)$  v daném bodě. Její hodnota je rovna tangens úhlu  $\alpha$ , který tečna svírá s osou  $x$ . Pakliže je funkce  $f(x)$  v bodě  $x$  rostoucí,  $tg(\alpha)$  je kladný. Pokud je  $f(x)$  klesající,  $tg(\alpha)$  je záporný. Velikost derivace v bodě  $x$  pak udává velikost změny  $f(x)$ , neboli říká, jak strmě funkce stoupá či klesá. Derivace funkce  $f(x)$  v bodě  $x_1$  můžeme vyjádřit jako:

$$f'(x) = \frac{d}{dx} f(x) = \lim_{x \rightarrow x_0} \frac{f(x) - f(x_0)}{x - x_0}$$

Jelikož data ze senzoru CGMS jsou diskrétní, můžeme derivaci nahradit rovnicí první difference. Pro data intersticiální glukózy tak dostáváme vztah:

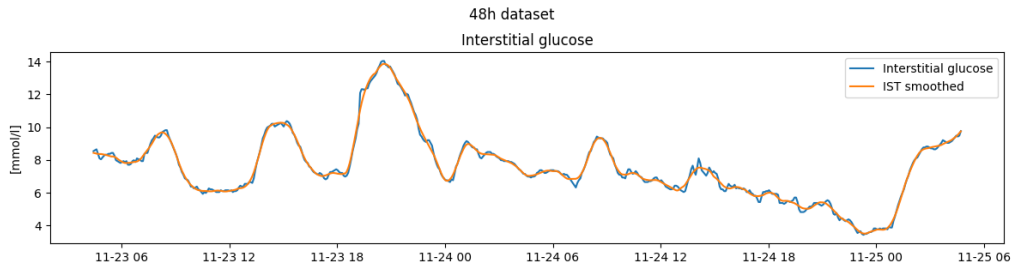
$$\Delta IST = \frac{IST_t - IST_{t-1}}{\Delta t}$$

Naměřená data intersticiální glukózy mohou být zatížena šumem a případně i dočasnými výchyly hodnot glukózy. Každá taková výchylka pak má značný vliv na hodnotu derivace. Z toho důvodu je potřeba data před výpočtem vyhladit. Pro vyhlazení dat byl zvolen digitální Savitzky-Golay



filtr. Každá podmnožina  $2m + 1$  prvků je vzorkována na polynom stupně  $p(p \leq 2m)$  ve smyslu nejmenších čtverců [18]. Pro vyhlazení dat intersticiální glukózy jsem zvolil polynom stupně 3 a velikost podmnožiny 21. Vyhlazená data vidíme v grafu na obrázku 6.5.

Obrázek 6.5: Vyhlazená data intersticiální glukózy



Následně se data ohodnotí. Pokud  $\Delta IST$  překročí určitý threshold  $th_i$ , přiřadí se váha  $w_i$ . Takových dvojic thresholdů a vah může být libovolné množství. Experimentálně byla zjištěna kombinace thresholdů  $th = [0.0125, 0.018]$  a vah  $w = [2.25, 3]$ .

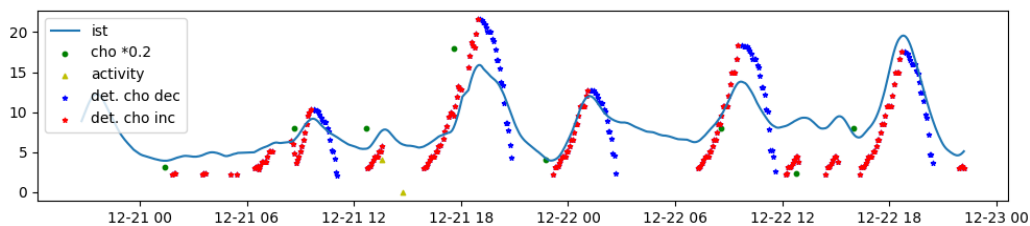
Samotné ohodnocení podle thresholdů zachytí jakýkoli jednorázový větší výkyv v datech intersticiální glukózy. Jelikož příjem karbohydrátů se projevuje zvýšením glykémie v řádu desítek minut až hodin, chceme znát vývoj křivky intersticiální glukózy v čase. Z toho důvodu pro kladně ohodnocená data zvýšíme ohodnocení v případě, že předchozí hodnoty vykazují vzrůstající trend po dobu dvou hodin nazpět (tj. 24 hodnot, data jsou vzorkována po pěti minutách). Získáme tak aktivační funkci pro rostoucí hrany.

```
if activation[i] > 2:
    for j in range(24):
        if activation[i-j] >= 2+0.2*j:
            activation[i] += 0.1*j
```

Pro klesající hrany použijeme stejný postup, ale se záporným ohodnocením.

V grafu na obrázku 6.6 je ukázka detekce hran. Červeně je aktivace vzestupné hrany, modře aktivace sestupné hrany posunutá. Počátek sestupné hrany je posunut na úroveň poslední hodnoty aktivace vzestupné hrany. Mezi vzestupnou a sestupnou hranou je vždy několik hodnot, kdy byla hladina intersticiální glukózy vyrovnaná.

Obrázek 6.6: Detekované hrany průběhu intersticiální glukózy



Jídlo je detekováno, pakliže aktivační funkce vzestupné hrany je větší než zvolený threshold. Nízký threshold detekuje většinu jídel, ale také může detekovat výkyvy nesouvisející s příjmem karbohydrátů. Naopak vysoce zvolený threshold nebude detekovat menší jídla. Řešením je použití více thresholdů pro stanovení pravděpodobnosti jídla.

## 7 Návrh metody detekce fyzické aktivity

Při fyzické zátěži dochází k poklesu cukru v krvi. Její detekcí a snížením množství podávaného bazálu inzulínu lze snížit riziko hypoglykémie.

Senzor CGMS měří buď srdeční tep, počet kroků a elektrodermální aktivitu v pětiminutových intervalech nebo akceleraci a elektrodermální aktivitu v minutových intervalech (viz kapitola 8.2). Tyto hodnoty se zvyšují zvláště u aerobních cvičení. Při posilovacích cvičeních nemusí být tak markantní.

Srdeční tep se v klidovém stavu pohybuje mezi 60 - 80 tepy za minutu, při zátěži pak mezi 100 - 180 tepy za minutu dle typu zátěže. U trénovaných sportovců jsou tyto hodnoty nižší. Srdeční tep zvyšují i další vlivy jako je stres nebo vypití kofeinového nápoje.

Fyzická aktivita je často určitá forma pohybu. Ten je měřen buď akcelerací nebo počtem kroků. U aerobních cvičení budou změny v pohybu značné. U posilování, kdy je člověk většinou na místě, budou zanedbatelné. Vyšší hodnoty budou také při běžné chůzi.

Elektrodermální aktivita je kožně galvanická reakce, tj. udává vodivost kůže. Při cvičení dochází k pocení, čímž se elektrodermální aktivita pokožky zvyšuje. K tomu dochází až se zpožděním. Zvýšení může být opět v důsledku více vlivů.

Navržený algoritmus detekuje fyzickou aktivitu na základě těchto ukazatelů. Pokud hodnota překročí daný threshold, je detekována fyzická aktivita. Použit se může buď aktuální hodnota nebo průměr za určité časové okno. Thresholdy jsou individuální pro každého pacienta (především srdeční tep se u každého liší). Pro snížení falešně pozitivních detekcí je vhodné vytvořit kombinace ukazatelů, které se budou podílet na detekci. Aby byla fyzická aktivita detekována musí být všechny nad svým thresholdem. Tím se eliminují vlivy, které mají vliv pouze na jeden ukazatel.

Jelikož při fyzické aktivitě dochází k poklesu hladiny glukózy, může se detekce zpřesnit detekcí sestupné hrany. K tomu lze použít algoritmus *Detekce hran průběhu intersticiální glukózy* navržený v kapitole 6.3. Pro detekci sestupné hrany jsou thresholdy a váhy záporné. Detekci sestupné hrany není možné použít samostatně, protože k poklesu krevního cukru dochází i v důsledku podání vyššího množství inzulínu.

# 8 Implementace

## 8.1 Použité nástroje

Při návrhu metod jsem používal jazyk Python, který je vhodný pro analýzu dat, zvláště pak jeho knihovny NumPy, Pandas a SciPy pro zpracování a analýzu dat a matplotlib pro vykreslení dat. Dále jsem použil knihovny TensorFlow a Keras pro práci s neuronovými sítěmi a knihovnu Scikit-learn pro strojové učení.

Implementace modulů do SmartCGMS je v jazyce C++. Použití Keras modelu neuronové sítě je za pomoci knihovny frugally-deep[8].

## 8.2 Dataset BGLP

Anonymizovaná data ze senzoru CGMS obsahují naměřené a zadané hodnoty:

- Glukóza v krvi (BG)
- Intersticiální glukóza (IST)
- Bazální množství inzulínu
- Bolus inzulínu
- Příjem karbohydrátů (CHO)
- Fyzická aktivita
- Kvalita spánku
- Elektrodermální aktivita
- Teplota kůže
- Teplota okolí
- Srdeční tep
- Počet kroků
- Akcelerace

Intersticiální glukóza je měřena v pětiminutových intervalech. Glukóza v krvi, podávaný inzulín (bolus i bazál), karbohydráty, fyzická aktivita a

kvalita spánku jsou zadávány pacientem. Senzor měří buď srdeční tep a počet kroků, nebo akceleraci. Srdeční tep a počet kroků se měří v pětiminutových intervalech, akcelerace v minutových intervalech. Elektrodermální aktivita a teplota kůže a okolí se měří ve stejném intervalu podle toho, zda se měří tep nebo akcelerace.

CGMS senzor posílá data ve formě signálů, které mají strukturu:

- Logical Clock
- Device Time
- Event Code
- Signal
- Info
- Segment Id
- Event Code Id
- Device Id
- Signal Id

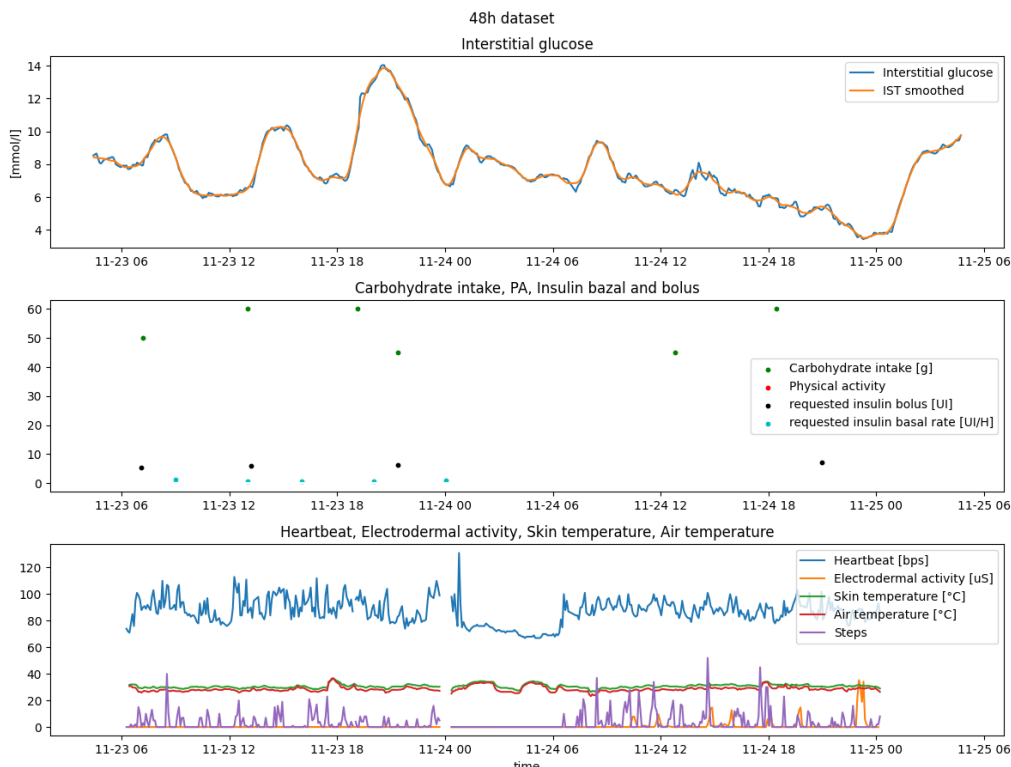
Příklad signálů ze senzoru CGMS je v tabulce 8.1. Informaci pro následnou detekci v sobě nesou sloupce Device Time (čas měření), Signal (typ signálu) a Info (hodnota).

Tabulka 8.1: Signály ze CGMS

Logical Clock	Device Time	Event Code	Signal	Info	Segment Id	Event Code Id	Device Id	Signal Id
1	2022-01-02 00:...	Time_Segment...			1	9	{172EA814-9DF...	{00000000-000...
2	2022-01-02 00:...	Level	Interstitial glucose	11.8769	1	2	{78DF0982-070...	{3034568D-F49...
4	2022-01-02 00:...	Level	requested insulin ba...	0.7	1	2	{78DF0982-070...	{B5897BBD-1E3...
5	2022-01-02 00:...	Level	Heartbeat	82	1	2	{78DF0982-070...	{6DFCFD02-C4...
6	2022-01-02 00:...	Level	Steps	11	1	2	{78DF0982-070...	{D0D33895-FBE...
7	2022-01-02 00:...	Level	Electrodermal activity	9.5e-05	1	2	{78DF0982-070...	{ACFF91A6-D9...
8	2022-01-02 00:...	Level	Air temperature	26.5	1	2	{78DF0982-070...	{1AB2ABF6-E7...
9	2022-01-02 00:...	Level	Skin temperature	29.7	1	2	{78DF0982-070...	{6FB4AA36-C0...
10	2022-01-02 00:...	Level	Interstitial glucose	12.0434	1	2	{78DF0982-070...	{3034568D-F49...
13	2022-01-02 00:...	Level	Heartbeat	81	1	2	{78DF0982-070...	{6DFCFD02-C4...
14	2022-01-02 00:...	Level	Steps	3	1	2	{78DF0982-070...	{D0D33895-FBE...
15	2022-01-02 00:...	Level	Electrodermal activity	0.000128	1	2	{78DF0982-070...	{ACFF91A6-D9...
16	2022-01-02 00:...	Level	Air temperature	26.7	1	2	{78DF0982-070...	{1AB2ABF6-E7...
17	2022-01-02 00:...	Level	Skin temperature	29.6	1	2	{78DF0982-070...	{6FB4AA36-C0...
18	2022-01-02 00:...	Level	Interstitial glucose	12.0434	1	2	{78DF0982-070...	{3034568D-F49...
21	2022-01-02 00:...	Level	Heartbeat	78	1	2	{78DF0982-070...	{6DFCFD02-C4...

V grafech na obrázku 8.1 jsou transformovaná data naměřená senzorem CGMS za 48 hodin. Na prvním grafu jsou hodnoty Intersticiální glukózy a její vyhlazení Savitzky-Golay filtrem. Druhý graf znázorňuje zadanou bazální dávku inzulinu, bolusy, příjem karbohydrátů a fyzickou aktivitu. Na posledním grafu jsou hodnoty srdečního tepu, počtu kroků, elektrodermální aktivity, teploty kůže a teploty okolí.

Obrázek 8.1: Data ze CGMS



## 8.3 Filtr pro SmartCGMS

Algoritmy jsou do SmartCGMS implementovány v podobě filtrů. Ty implementují rozhraní *scgms::IFilter* a *refcnt::IReferenced*. Při vytvoření instance filtru se volá metoda *Configure*, která slouží pro nastavení filtru (typicky přečtení a nastavení konfiguračních parametrů). Metoda *Execute* je volána pokaždé, když přijde signál od předchozího filtru. Tato metoda vykonává požadovanou funkcionalitu. Původní událost se na závěr zpravidla posílá dalšímu filtru. Současně se musí zaregistrovat descriptor nového filtru, který definuje ID filtru, název a konfigurační parametry, a případně i descriptor nového signálu. Vytvořená dynamická knihovna musí exportovat funkce

*do\_create\_filter*, *do\_get\_filter\_descriptors* a *do\_get\_signal\_descriptors*.

Data mohou být rozdělena do časových segmentů dle měření. V takovém případě filtry pracují s každým segmentem zvlášť. Rozdělení do segmentů je realizováno pomocí mapy, kdy klíčem je ID segmentu a hodnotou datová struktura pro daný filtr. Na konci segmentu se údaj z mapy vymaže.

Implementované algoritmy pracují s daty v určitém časovém okně. Pro tyto účely jsem vytvořil vlastní spojový seznam na principu klouzavého okénka **swl**. Ten dědí od *std::deque*, které umožňuje vkládání prvků z obou stran i indexaci. Konstruktor má jeden parametr určující velikost okna. Při vložení nadlimitního prvků se odebere prvek z druhého konce seznamu.

Pro vyhlazení dat jsem implementoval **Savitzky-Golay** filtr. Tomuto filtru se nastavuje typ signálu, který má vyhladit, velikost okna a stupeň polynomu. Výstupem je **IST smoothed** signál.

Pro vyhodnocení úspěšnosti detekce je implementován **Evaluate** filtr. Tento filtr neřeší časové segmenty. Nastavit lze zkoumaný a referenční signál, časové okno pro detekci, cooldown pro započtení falešně pozitivního výsledku a minimální počet referenčních aktivit za den. Filtr započítává dvě úrovně detekovaného signálu. Nižší (1) pro detekované aktivity a vyšší (2) pro potvrzení. Filtr zaznamenává výsledky pro každý den. Pokud počet referenčního signálu je menší, než minimální počet, den se nezapočte do celkového součtu.

Možnosti nastavení všech filtrů a spuštění detekce je popsáno v příloze B.

### 8.3.1 Detekce příjmu karbohydrátů

**CHO detection** filtr počítá aktivační funkci a detekci karbohydrátů. To je implementováno rekurentní neuronovou sítí nebo detekcí hran průběhu intersticiální glukózy tak jak je popsáno v kapitole 6.3. Filtr posílá dva signály. **Activation** signál je výstup použitého algoritmu a **CHO probability** udávající detekovaný příjem (1 - nižší pravděpodobnost, 2 - vyšší pravděpodobnost).

V případě detekce hran jsou nastaveny 2 thresholdy. Nižší pro brzkou detekci, která ale může detekovat výkyvy nesouvisející s příjmem jídla. Vyšší threshold je potvrzovací, kdy existuje vysoká pravděpodobnost příjmu karbohydrátů. Detekce je pouze pro vzestupnou hranu. Potvrzení může být i pomocí rekurentní neuronové sítě. Příklad konfigurace thresholdů je v kon-

figuračním souboru `setup_th.ini` (viz příloha B). V případě detekce hran musí tomuto filtru předcházet Savitzky-Golay filtr pro vyhlazení dat intersticiální glukózy.

## Rekurentní neuronová síť

Rekurentní neuronová síť využívá natrénovaného keras modelu. Ten je možné použít v C++ pomocí knihovny `frugally-deep` [8].

Před trénováním modelu je třeba data ve formě signálů transformovat. Sloupce `Device Time`, `Signal` a `Info` jsem extrahoval do dvourozměrné tabulky, kde řádky jsou čas měření a sloupce jednotlivé typy signálů. Jelikož různé typy signálu nejsou měřeny ve stejný okamžik, řádky jsem seskupil podle sloupce intersticiální glukózy, která je měřena v pětiminutových intervalech. Data intersticiální glukózy jsem interpoloval Akima spline [29], z níž jsem získal chybějící hodnoty a derivace 1. 2. a 3. řádu.

Model může být natrénován individuálně pro každého pacienta, nebo na celém souboru dat. Vstupní data modelu jsou hodnoty intersticiální glukózy, jejich první derivace a čas signálu v minutách. Díky časovému údaji neuronová síť zahrne do predikce určité denní návyky pacienta. Časové okno je velikosti 24 (tj. 2 hodiny). Z datasetu je 80 % dat použito pro trénování a 20 % pro validaci. Data jsou do neuronové sítě dávkována v dávkách o velikosti 64. Jelikož se jedná o časovou řadu, data se nepromíchávají. Jako ztrátová funkce je použita střední kvadratická chyba (`MeanSquaredError`), optimalizační algoritmus je Adam. Neuronová síť je trénovaná ve 100 epochách.

Natrénovaný model je nutné konvertovat pomocí skriptu `keras_export/convert_model.py`, který je součástí `frugally-deep` knihovny. Podporované sítě jsou LSTM i GRU. SmartCGMS filtr následně tento model načte při konfiguraci. Příklad konfigurace s GRU je v konfiguračním souboru `setup_gru.ini` (viz příloha B).

### 8.3.2 Detekce fyzické aktivity

Filtr **PA detection** detekuje fyzickou aktivitu na základě vybraných ukazatelů nebo jejich kombinace. Detekce probíhá z poslední hodnoty naměřené senzorem, nebo průměru více hodnot dle zvoleného časového okna. Pro každý ukazatel lze zadat `threshold`.

Pro detekci sestupné hrany je nutné před tento filtr zařadit *Savitzky-Golay* filtr pro vyhlazení dat. Nastavení `thresholdů` a `vah` je stejné jako u



detekce karbohydrátů.

V případě, že se nepoužívá potvrzení detekcí sestupné hrany, posílá filtr signál **PA detected** o hodnotě 2. Při použití detekce sestupné hrany má tento signál hodnotu 1 pokud byla aktivita detekována pouze na základě ukazatelů a hodnotu 2 pokud byla detekce potvrzena sestupnou hranou.

Příklad konfigurace s měřeným srdečním tepem a počtem kroků je v konfiguračním souboru `setup_bpm.ini`. Příklad konfigurace s akcelerací a potvrzováním pomocí detekce sestupné hrany je v konfiguračním souboru `setup_acc.ini` (viz příloha B).

## 9 Výsledky

Algoritmy byly testovány na datech jedenácti pacientů. Měření testovacích dat u každého pacienta probíhalo po dobu 10 - 11 dnů. V součtu pacienti zaznamenali 340 jídel za 109 dnů. Výsledky pro jednotlivé pacienty jsou v souboru *results.txt*. V tabulce 9.1 jsou souhrnné výsledky detekce karbohydrátů.

Pravdivě pozitivní (TP) jsou hodnoty, kdy je jídlo detekováno (hodnota detekce alespoň 1) do dvou hodin od jeho zadání pacientem. Pokud je hodnota detekce 2, je jídlo bráno jako potvrzeno. Pakliže jídlo není detekováno do dvou hodin od zadání, je výsledek falešně negativní (FN). V případě detekce hodnoty 2, kdy jídlo není zadáno, výsledek je falešně pozitivní (FP). Zároveň je počítáno zpoždění detekce od zadání jídla pacientem. Jelikož v datech nemusí být některá jídla zadána, statistika každého dne se započítá pouze tehdy, kdy byly zadány alespoň 3 jídla.

Tabulka 9.1: Výsledky

	<b>Detekce hran</b>	<b>Detekce hran+GRU</b>	<b>GRU</b>
Jídel	340		
Úspěšnost	85 %		
TP	289		
TP/pacient	26,27		
TP potvrzeno	167		
Potvrzeno	57,8 %		
FN	45		
FN/pacient	4,09		
FP	112		
FP/pacient	10,18		
Zpoždění*	27,54		

\* průměrná doba detekce karbohydrátů od příjetí jídla v minutách

TP - true positive

FN - false negative

FP - false positive

Průměrná úspěšnost detekce jídla je 85 % s průměrným zpožděním 27,54

minut. Všechny algoritmy vykazují vysoký počet falešně pozitivních výsledků. To může být dáno častými výkyvy glukózy u pacienta nebo tím, že pacienti jídlo nezhadávali poctivě, nebo ho zadali se zpožděním. Také prudké výkyvy koncentrace cukru v krvi spojené s jinou činností mohou způsobit falešnou detekci. Zpoždění 27,54 minut je srovnatelné, nebo i lepší, než výsledky zkoumaných algoritmů v kapitole 3.

## 10 Závěr

# Literatura

- [1] CHEN, H. et al. Committed Moving Horizon Estimation for Meal Detection and Estimation in Type 1 Diabetes. 2019, s. 4765–4772. doi: 10.23919/ACC.2019.8814868. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8814868>.
- [2] DEY, R. – SALEM, F. M. Gate-variants of Gated Recurrent Unit (GRU) neural networks. 2017, s. 1597–1600. doi: 10.1109/MWSCAS.2017.8053243.
- [3] DING, S. – SCHUMACHER, M. Sensor Monitoring of Physical Activity to Improve Glucose Management in Diabetic Patients: A Review. *Sensors*. 2016, 16, 4. ISSN 1424-8220. doi: 10.3390/s16040589. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1424-8220/16/4/589>.
- [4] FACCIOLO, S. et al. Black-box Model Identification of Physical Activity in Type-1 Diabetes Patients. 2018, s. 3910–3913. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513378.
- [5] FATHI, A. E. et al. An Unannounced Meal Detection Module for Artificial Pancreas Control Systems. 2019, s. 4130–4135. doi: 10.23919/ACC.2019.8814932. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8814932>.
- [6] FORLENZA, G. P. 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*. 2018, 41, 10, s. 2155–2161. ISSN 0149-5992. doi: 10.2337/dc18-0771. Dostupné z: <https://care.diabetesjournals.org/content/41/10/2155>.
- [7] FRASER, M. C. – GÜNTER, P. N. – BRUCE A., M. B. Probabilistic Evolving Meal Detection and Estimation of Meal Total Glucose Appearance. *Journal of Diabetes Science and Technology*. sep 2009, 3, 5, s. 1022–1030. Dostupné z: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/193229680900300505>.
- [8] *Frugally Deep* [online]. 2021. [cit. ]. Dostupné z: <https://github.com/Dobiasd/frugally-deep>.
- [9] HASTIE T., F. J. T. R. *The Elements of Statistical Learning*. Springer, 2008. ISBN 978-0-387-84858-7.

- [10] HUO, Z. et al. Predicting the meal macronutrient composition from continuous glucose monitors. 2019, s. 1–4. doi: 10.1109/BHI.2019.8834488. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8834488>.
- [11] HYUNJIN, L. P. et al. A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator. *Journal of Diabetes Science and Technology*. sep 2009, 3, 5, s. 1082–1090. Dostupné z: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/193229680900300511>.
- [12] ING. LUKÁŠ SMITÁL. Vlnková filtrace elektrokardiogramů. 2013, s. 37. Dostupné z: [https://www.vutbr.cz/www\\_base/zav\\_prace\\_soubor\\_verejne.php?file\\_id=69903](https://www.vutbr.cz/www_base/zav_prace_soubor_verejne.php?file_id=69903).
- [13] JOSE, J. A. – WAGGONER, T. – MANIKANDAN, S. Continuous Glucose Monitoring Prediction. 2021. Dostupné z: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2101/2101.02557.pdf>.
- [14] KÖLLE, K. et al. Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2020, 24, 2, s. 594–602. doi: 10.1109/JBHI.2019.2908897. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/8679995>.
- [15] KOUTNY, T. – UBL, M. SmartCGMS as a Testbed for a Blood-Glucose Level Prediction and/or Control Challenge with (an FDA-Accepted) Diabetic Patient Simulation. *Procedia Computer Science*. 2020, 177, s. 354–362. ISSN 1877-0509. doi: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2020.10.048>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877050920323164>. The 11th International Conference on Emerging Ubiquitous Systems and Pervasive Networks (EUSPN 2020) / The 10th International Conference on Current and Future Trends of Information and Communication Technologies in Healthcare (ICTH 2020) / Affiliated Workshops.
- [16] KOUTNY, T. – UBL, M. *SmartCGMS* [online]. Medicínská informatika, KIV, FAV, ZČU, 2015. [cit. 2021/05/05]. Dostupné z: <https://diabetes.zcu.cz/smartcgms>.
- [17] LIU, F. T. – TING, K. M. – ZHOU, Z. Isolation Forest. 2008, s. 413–422. doi: 10.1109/ICDM.2008.17. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/document/4781136>.
- [18] LUO, J. – YING, K. – BAI, J. Savitzky–Golay smoothing and differentiation filter for even number data. *Signal Processing*. 2005, 85, 7, s. 1429–1434. ISSN 0165-1684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sigpro.2005.02.002>.

- Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165168405000654>.
- [19] MUDR. PAVLÍNA PIŤHOVÁ. Inzulinové režimy z klinického pohledu. *Interní medicína pro praxi*. 2010, 12, 11, s. 531–534. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/11/02.pdf>.
  - [20] PELIKÁNOVÁ TEREZIE A BARTOŠ VLADIMÍR. *Praktická diabetologie*. Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-216-2.
  - [21] PERUŠIČOVÁ JINDRA. *Diabetes mellitus 1. typu*. Geum, 2007. ISBN 978-80-86256-49-8.
  - [22] PROF. MUDR. FRANTIŠEK SAUDEK, DRSC. *Cukrovka* [online]. PANAX Co, s.r.o. a Diabetická asociace České republiky, z.s., 2017. [cit. 2021/04/11]. Dostupné z: <https://www.cukrovka.cz/>.
  - [23] PSOTTOVÁ JANA. *Praktický průvodce cukrovkou III*. Maxdorf s. r. o, 2019. ISBN 978-80-7345-630-6.
  - [24] QI, J. et al. A Hybrid Hierarchical Framework for Gym Physical Activity Recognition and Measurement Using Wearable Sensors. *IEEE Internet of Things Journal*. 2019, 6, 2, s. 1384–1393. doi: 10.1109/JIOT.2018.2846359.
  - [25] RAMKISSOON, C. M. et al. Unannounced Meals in the Artificial Pancreas: Detection Using Continuous Glucose Monitoring. *Sensors*. 2018, 18, 3. ISSN 1424-8220. doi: 10.3390/s18030884. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1424-8220/18/3/884>.
  - [26] RYBKA JAROSLAV. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. Grada, 2007. ISBN 9788024716718.
  - [27] SAMADI, S. et al. Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*. 2017, 21, 3, s. 619–627. doi: 10.1109/JBHI.2017.2677953. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/7870660>.
  - [28] *Linear and Quadratic Discriminant Analysis* [online]. scikit-learn developers, 2007-2020. [cit. 2021/05/04]. Dostupné z: [https://scikit-learn.org/stable/modules/lda\\_qda.html](https://scikit-learn.org/stable/modules/lda_qda.html).
  - [29] *Akima interpolator* [online]. The SciPy community, 2021. [cit. 2021/04/19]. Dostupné z: <https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/generated/scipy.interpolate.Akima1DInterpolator.html>.

- [30] SEVIL, M. et al. Determining Physical Activity Characteristics From Wristband Data for Use in Automated Insulin Delivery Systems. *IEEE Sensors Journal*. 2020, 20, 21, s. 12859–12870. doi: 10.1109/JSEN.2020.3000772.
- [31] STENERSON, M. et al. The Impact of Accelerometer and Heart Rate Data on Hypoglycemia Mitigation in Type 1 Diabetes. 2014, s. 64–69. doi: 10.1177/1932296813516208. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8814868>.
- [32] TAI N., WONG F.S. & WEN, L. . The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015, 16, s. 55–65. doi: 10.1007/s11154-015-9309-0. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11154-015-9309-0>.
- [33] TAPIA, E. M. et al. Real-Time Recognition of Physical Activities and Their Intensities Using Wireless Accelerometers and a Heart Rate Monitor. 2007, s. 37–40. doi: 10.1109/ISWC.2007.4373774.
- [34] TOWNSEND, C. – SERON, M. M. – GOODWIN, G. C. Characterisation of Optimal Responses to Pulse Inputs in the Bergman Minimal Model. *IFAC-PapersOnLine*. 2017, 50, 1, s. 15163–15168. ISSN 2405-8963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2017.08.2263>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405896317330562>. 20th IFAC World Congress.
- [35] TURKSOY, K. et al. Real-time insulin bolusing for unannounced meals with artificial pancreas. *Control Engineering Practice*. 2017, 59, s. 159–164. ISSN 0967-0661. doi: <https://doi.org/10.1016/j.conengprac.2016.08.001>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967066116301642>.
- [36] UBL, M. – KOUTNY, T. SmartCGMS as an Environment for an Insulin-Pump Development with FDA-Accepted In-Silico Pre-Clinical Trials. *Procedia Computer Science*. 2019, 160, s. 322–329. ISSN 1877-0509. doi: <https://doi.org/10.1016/j.procs.2019.11.084>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877050919317843>. The 10th International Conference on Emerging Ubiquitous Systems and Pervasive Networks (EUSPN-2019) / The 9th International Conference on Current and Future Trends of Information and Communication Technologies in Healthcare (ICTH-2019) / Affiliated Workshops.
- [37] *Diabetes* [online]. World Health Organization, 2021. [cit. 2021/04/11]. Dostupné z: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>.



- [38] YU, Y. et al. A Review of Recurrent Neural Networks: LSTM Cells and Network Architectures. *Neural Computation*. 07 2019, 31, 7, s. 1235–1270. ISSN 0899-7667. doi: 10.1162/neco\_a\_01199. Dostupné z: [https://doi.org/10.1162/neco\\_a\\_01199](https://doi.org/10.1162/neco_a_01199).
- [39] ZHENG, F. et al. Unannounced Meal Detection for Artificial Pancreas Systems Using Extended Isolation Forest. 2020, s. 5892–5895. doi: 10.1109/EMBC44109.2020.9176856. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9176856>.

# Přehled zkratk

BG	glukóza v krvi
CGM	kontinuální monitorace glukózy
CGMS	systém kontinuální monitorace glukózy
CHO	karbohydráty
IST	intersticiální glukóza
CMHE	Committed moving horizon estimation
GRU	Gated recurrent unit neuronová síť
HMM	Hidden Markov model (Skrytý Markovův model)
LDA	lineární diskriminační analýza
LSTM	Long short-term memory neuronová síť
NN	neuronová síť
OC-SVM	one-class support vectore machine klasifikátor
PCA	metoda hlavních komponent
QDA	kvadratická diskriminační analýza
ReLU	Rectified linear units funkce
RNN	rekurentní neuronová síť
TP	pravdivě pozitivní
TN	pravdivě negativní
FN	falešně negativní
FP	falešně pozitivní
MAE	střední absolutní chyba
RMSE	střední kvadratické chyba
COD	koefficient determinace

# Příloha A: Adresářová struktura

## **Příloha B: Návod na spuštění**