

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

## **Diplomová práce**

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

Místo této strany bude  
zadání práce.

# Prohlášení

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

V Plzni dne 8. května 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>6</b>
<b>2</b>	<b>Diabetes mellitus</b>	<b>7</b>
2.1	Dělení diabetu . . . . .	8
2.2	Léčba . . . . .	9
2.2.1	Inzulinové režimy . . . . .	10
2.2.2	Inzulinová pumpa . . . . .	12
2.3	Monitorace glukózy . . . . .	12
2.3.1	CGMS . . . . .	13
<b>3</b>	<b>Analýza metod detekce příjmu karbohydrátů</b>	<b>14</b>
3.1	Bergmanův minimální model . . . . .	14
3.2	Model-based metody . . . . .	15
3.3	Data-driven metody . . . . .	24
3.4	Metody využívající neuronové sítě . . . . .	32
3.5	Porovnání jednotlivých metod . . . . .	34
<b>4</b>	<b>Analýza metod detekce fyzické aktivity</b>	<b>36</b>
4.1	• . . . . .	36
<b>5</b>	<b>SmartCGMS</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>Detekce příjmu karbohydrátů</b>	<b>40</b>
6.1	Příprava dat . . . . .	41
6.2	Lineární a kvadratická diskriminační analýza . . . . .	43
6.2.1	Teorie . . . . .	43
6.2.2	Množina prvků . . . . .	44
6.2.3	Časové okno . . . . .	44
6.3	Long short-term memory . . . . .	44
6.3.1	Teorie . . . . .	44
6.3.2	Model . . . . .	45
6.3.3	Výsledky . . . . .	45
6.4	Detekce hran intersticiální glukózy . . . . .	45
	<b>Literatura</b>	<b>48</b>

# 1 Úvod

Diabetes mellitus je rozšířené chronické metabolické onemocnění. Vyznačuje se zvýšenou koncentrací cukru v krvi (glykémie), která vzniká 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. Aktuálně je 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. [16, 17, 24, 29]

## 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. Při zničení 75-85 % je 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). Zda se jedná o LADA a ne diabetes 2. typu se určí detekcí autoprotilátek, které vznikají při poškození beta buněk. Nemoc se projevuje častým močením, hubnutím a celkovou slabostí. Příčina vzniku diabetu 1. typu není známá a proto není známa ani účinná prevence. Vlohy jsou často dědičné.

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 (bezpríznaková 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 (inzulínová 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).



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. [16, 17, 24]

Celosvětově je Světovou zdravotnickou organizací evidováno více než 422 milionů lidí s diabetem [28].

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 inzulinu slinivkou břišní a vždy se léčí podáváním inzulinu. Způsob léčby a množství podávaného inzulinu 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 inzulinem 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 inzulinu 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 zpozorování prvních příznaků.

Zvýšené riziko těžké hypoglykémie je při poruše tvorby adrenalinu v nadledvinách. Adrenalin se uvolňuje při nízké hladině cukru v krvi a je zodpovědný 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 inzulinu a/nebo citlivost buněk k inzulinu). Pokud se těmito prostředky nedaří regulovat hladina cukru v krvi, přidá se k podávaným antidiabetikám léčba inzulinem.

Společnými režimovými opatřeními pro oba typy diabetu je monitorace

glukózy (viz kapitola 2.3), dieta a fyzická aktivita.

Glykemie 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. Před aktivitou je vhodné snížit množství inzulínu.

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. [16, 17]

Tabulka 2.1: Doporučené hodnoty vybraných ukazatelů

Ukazatel	Doporučené hodnoty
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
krevní 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) [16]*

### 2.2.1 Inzulinové režimy

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

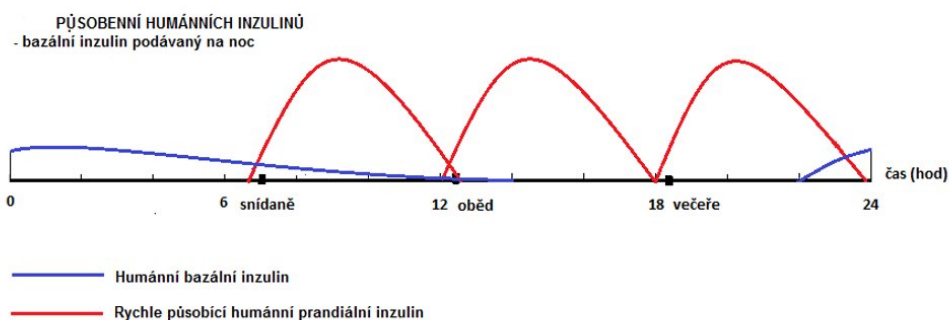
Zpravidla dělíme dávkování inzulínu na bazální hladinu inzulínu a boly. Bazální hladina inzulínu zajišťuje správnou hladinu glykémie mezi 5-9

mmol/l během noci. Dávka podaného inzulínu musí být nastavena tak, aby nedošlo k hypoglykémii. Inzulín se podává buď v jedné dávce na noc, nebo ve dvou menších dávkách ráno a večer. Účinnost podání bazálního inzulínu v jedné dávce večer je vidět na obrázku 2.1 modře. Používají se středně nebo dlouho působící inzulíny.

Před jídlem se podává rychle působící prandiální inzulín, bolus. Přijaté karbohydráty totiž způsobí rychlé zvýšení glykémie, které je nutné úměrně kompenzovat. Inzulín se podává 30 minut před jídlem a vrchol působení je mezi 1-2 hodinami. Jeho množství by mělo odpovídat velikosti jídla. Pro výpočet množství sacharidů pokrytých 1 jednotkou inzulínu aplikovaného před jídlem vydělíme číslo 500 celkovou denní dávkou inzulínu. Pro výpočet bolusu pak vydělíme množství přijatých sacharidů vypočtenou hodnotou. Podání bolusu před jídlem je znázorněno na obrázku 2.1 červeně.

Bolus se může aplikovat i pokud se naměří zvýšená hladina glykémie (opravný bolus). Odhad poklesu glykémie po podání jedné jednotky inzulínu se vypočte 83 děleno celkovou denní dávkou inzulínu. [13, 16, 19]

Obrázek 2.1: Působení inzulínu



Zdroj: [www.cukrovka.cz](http://www.cukrovka.cz) [16]

Naopak před fyzickou aktivitou je vhodné množství podávaného inzulínu snížit. Během fyzické aktivity svalové buňky spotřebovávají glukózu a dochází k poklesu glykémie.

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

### 2.2.2 Inzulinová pumpa

Inzulin se podává injekčně do podkoží. Jednou z možností jsou inzulinové 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. [15, 19]

## 2.3 Monitorace glukózy

Monitoring je důležitý pro správné určení léčby diabetologem.

Součástí monitorace je měření koncentrace glukózy a ketolátů v krvi a moči. Dále se kontroluje krevní tlak, hmotnost (BMI). Zaznamenávat by se měly denní dávky inzulinu, příjem karbohydrátů, hypoglykémie a hyperglykémie a situace vyžadující úpravu dávkování inzulinu, 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 inzulinu, 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 inzulinu a v těhotenství. Takové měření se nazývá malý glykemický profil.

Nejčastěji se glykémie měří glukometrem z kapky krve nanesené na diagnostický proužek. Tato metoda, která zahrnuje vpich do konečku prstu může být pro pacienta bolestivá a odradit ho od častějších měření. [14]

### 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.

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. [15]

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. Takovým systémem je například systém OpenAPS, který ale není oficiálně schválený jako zdravotnický prostředek a tudíž není zaručena jeho správná funkcionality. Plně autonomní systém ale zatím neexistuje. Je to 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. Ten je navíc doporučen aplikovat půl hodiny před jídlem, protože inzulin začíná účinkovat 15 až 30 minut od podání.

Rizikem autonomních systémů je podání příliš velkého množství inzulinu a stavu hypoglykémie, která je mnohonásobně horší než riziko hyperglykémie. Řešením by mohl být dávkovač glukagonu, který by při poklesu glykémie hladinu opět vyrovnal. [16]

# 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 [25] 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 [26].

## 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. [26] 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  $\tau$ :

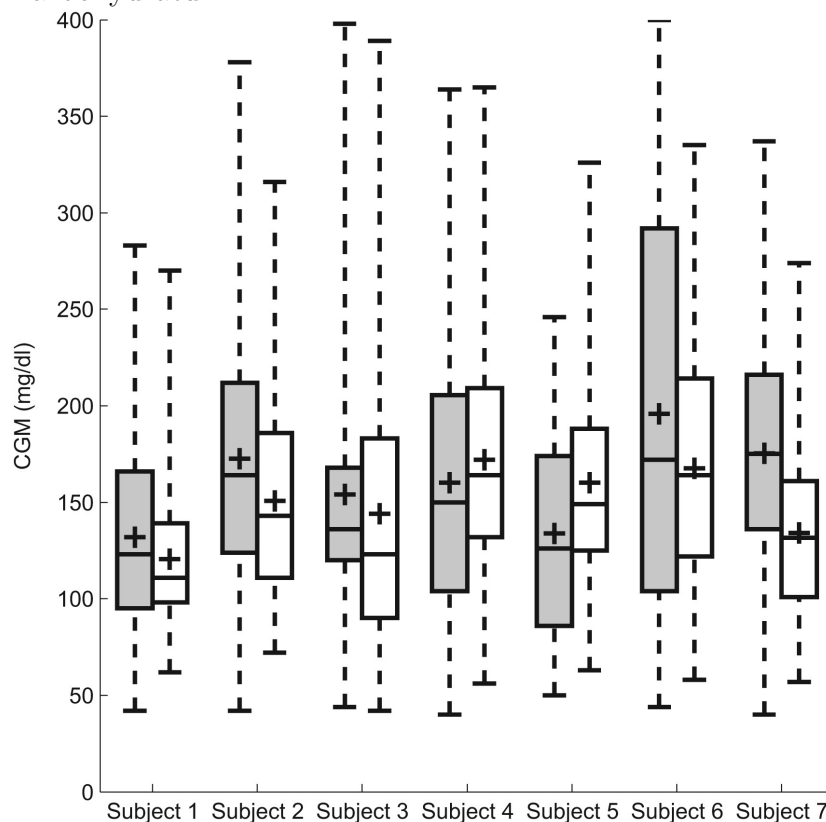
$$R_a(t) = \frac{C(t)}{V\tau^2}te^{-\frac{t}{\tau}}$$

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



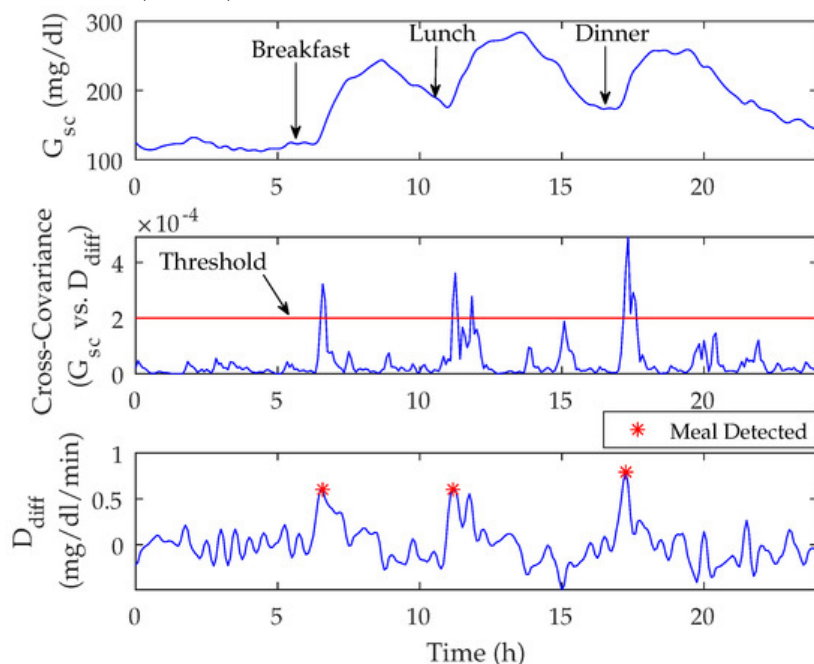
*Zdroj: Real-time insulin bolusing for unannounced meals with artificial pancreas [26]*

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

Autoři Ramkisson et al. [18] 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 [18]*

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 [18]*

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)
	$\Delta$ 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)
	$\Delta$ 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)
	$\Delta$ 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)

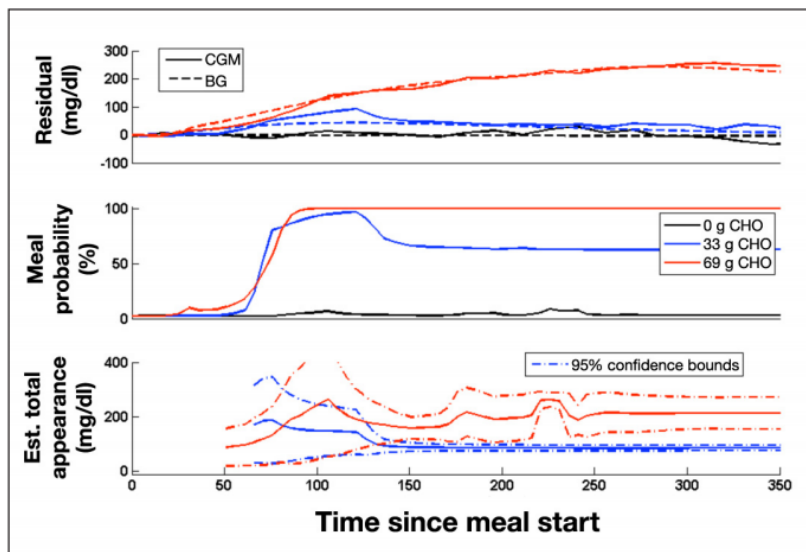
*Zdroj: Unannounced Meals in the Artificial Pancreas: Detection Using Continuous Glucose Monitoring [18]*

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

V této práci Fraser Cameron et al. [3] použili inzulinoglukózový 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 %.

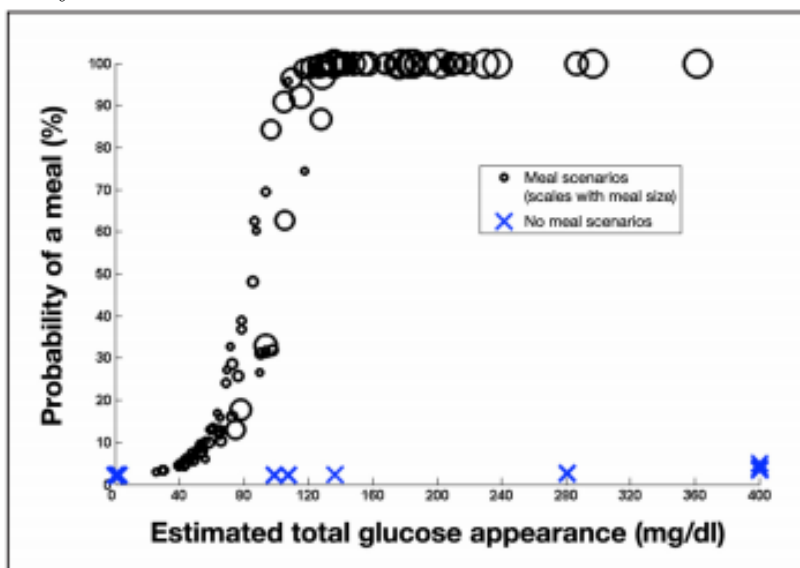
Obrázek 3.5: Detekce karbohydrátů v čase



*Zdroj: Probabilistic Evolving Meal Detection and Estimation of Meal Total Glucose Appearance [3]*

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 [3]*

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

Fathi et al. [2] 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* [2]

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

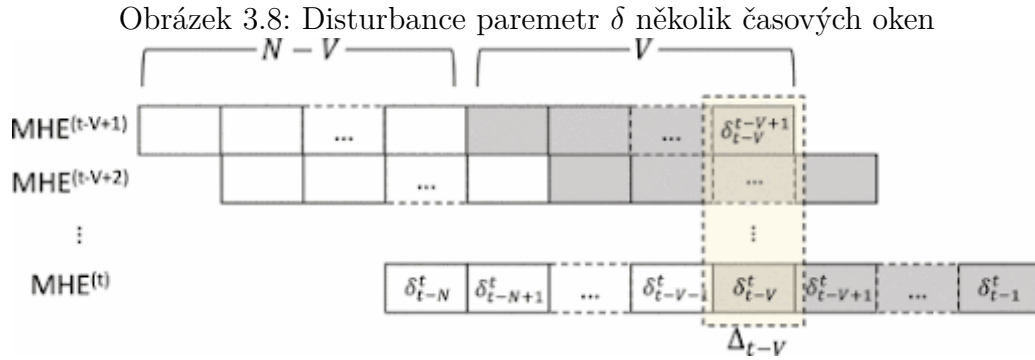
Committed Moving Horizon Estimation (CMHE) [1] umožňuje predikovat čas a velikost nehlášených jídel. Metoda je založena na Moving Horizon Estimation (MHE). MHE je metoda odhadů omezených stavů nelineárního diskrétního modelu, která predikuje sekvenci stavových proměnných a poruch  $\delta$  (disturbance) 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.

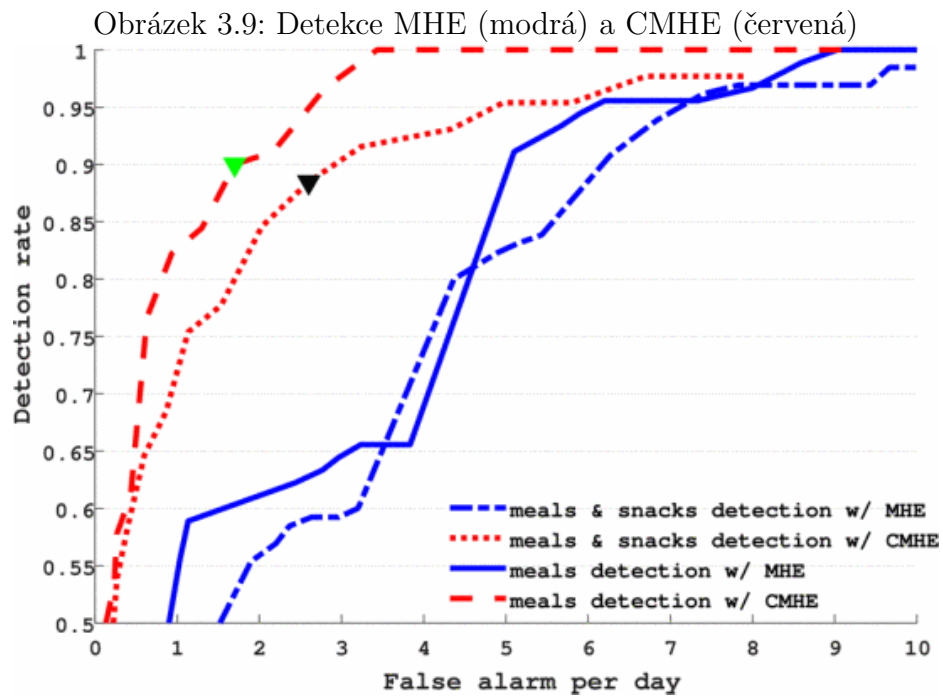


*Zdroj: Committed Moving Horizon Estimation for Meal Detection and Estimation in Type 1 Diabetes [1]*

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 ale spou 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].



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

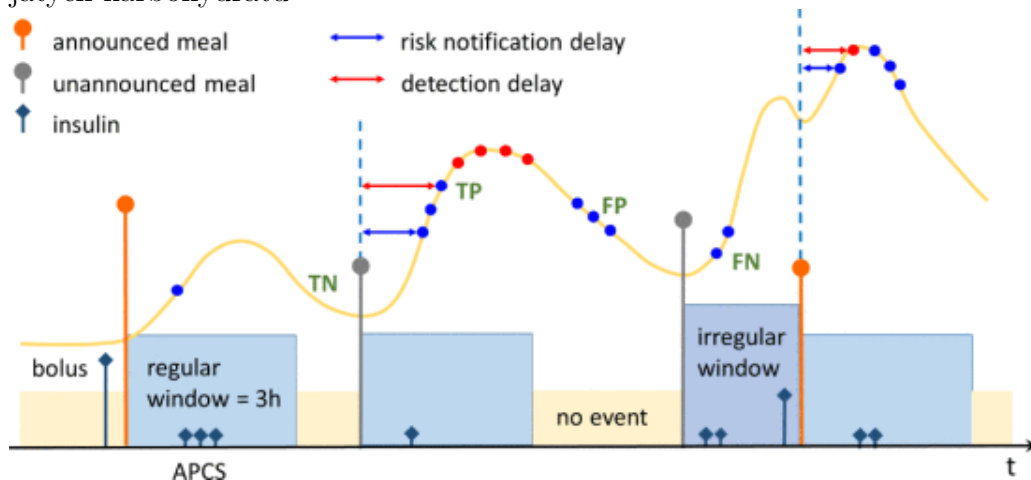
#### 3.3.1 Unannounced Meal Detection for Artificial Pancreas Systems Using Extended Isolation Forest

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 [12].

Vlastnosti, které slouží jako vstup pro Extended isolation forest [30] jsou derivace naměřené glukózy v plazmě  $\mathbf{dGp}$ , zadané karbohydráty (pokud byly zadány) a podaný inzulin. Pro výpočet derivace glukózy v čase  $t$   $\mathbf{dGp}(t)$  je potřeba znát naměřenou glukózu v čase  $t+1$   $\mathbf{Gp}(t+1)$ . 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* [30]

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 [30].

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

Hyunjin et al. [6] použili hlasovací schéma pro detekci karbohydrátů. Algoritmus je založen na kontinuálním pozorování první a druhé derivace koncentrace glukózy, které při splnění kritérií vyše sérii impulsů (až 15 impulsů během 30ti minut). Tato metoda je založena na vzorkování po jedné minutě.

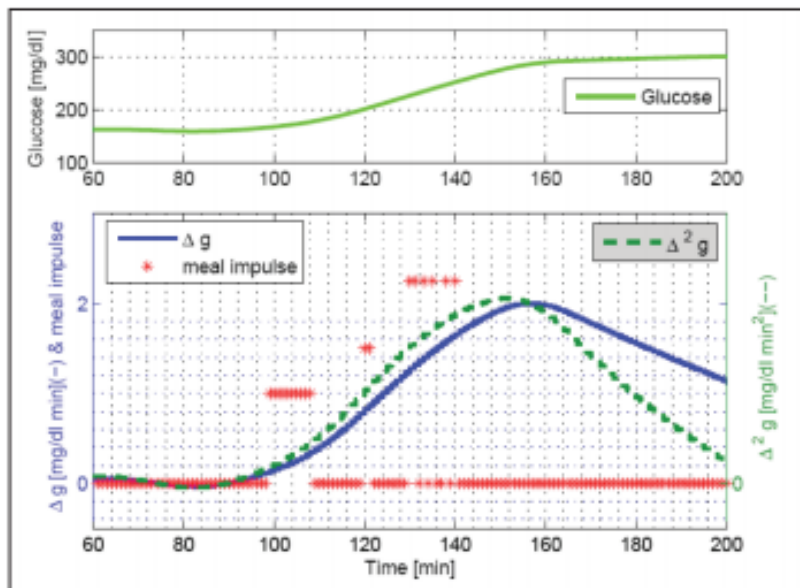
Impulsy jsou vyslány při překročení thresholdu. Pro nastavení thresholdu se vychází z toho, že jedno jídlo způsobí nárůst rychlosti výskytu glukózy v krvi  $dG$  (první derivace) 0-2 mg/dl/min, druhé derivace  $d_2G$  0-0,02 mg/dl/min<sup>2</sup>. Thresholdy jsou proto nastaveny na 0, 0.5, 1.25, 1.8 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 po-

kud 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.

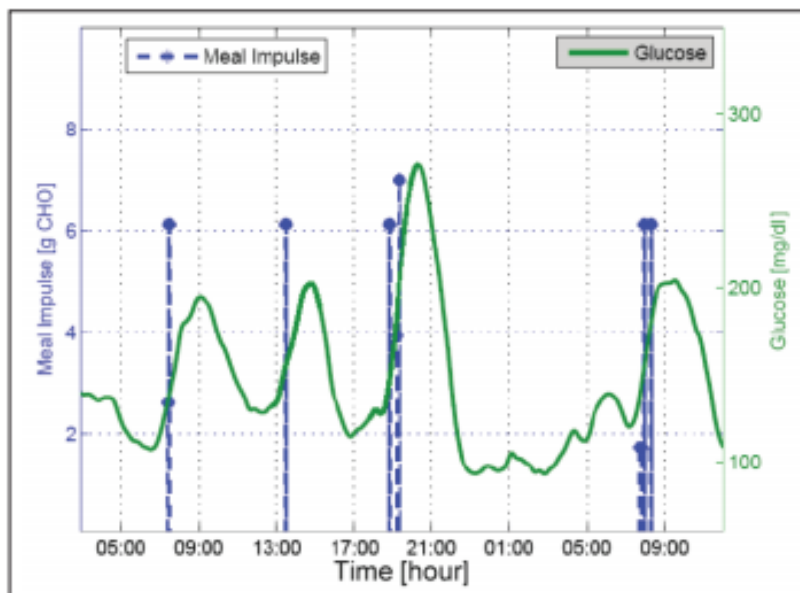
Počet impulsů, časové okno, thresholdy a množství karbohydrátů na impuls lze individuálně změnit podle diabetického profilu pacienta.

Obrázek 3.11: Impulsy



*Zdroj: A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator [6]*

Obrázek 3.12: Predikované karbohydráty



*Zdroj: A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator [6]*

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 [6].

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 [6]*

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

V této studii Samadi et al. [20] 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 [7]. Zvolený parametr míry filtrování musí být dostatečně velký, aby odfiltroval šum, ale ne příliš, aby se neodfiltrovaly ostré nárůsty způsobené příjmem karbohydrátů.

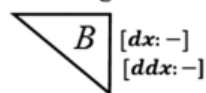
Pro extrakci vlastností je použita trojúhelníková kvalitativní reprezentace. V kvalitativních metodách extrakce dat jsou časová data konvertována na sekvenci kvalitativních proměnných. Pro trojúhelníkovou kvalitativní reprezentaci jsou kvalitativní proměnné trojúhelníky (viz obrázek 3.13). Trojúhelníky 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  $+/-$ .

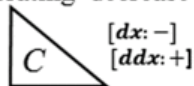
Obrázek 3.13: Kvalitativní proměnné trojúhelníkové kvalitativní reprezentace

### Decreasing shapes

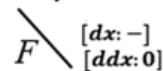
Accelerating decrease



Decelerating decrease

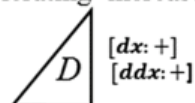


Steady decrease

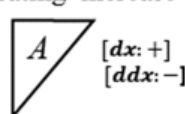


### Increasing shapes

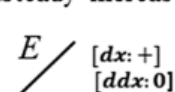
Accelerating increase



Decelerating increase



Steady increase

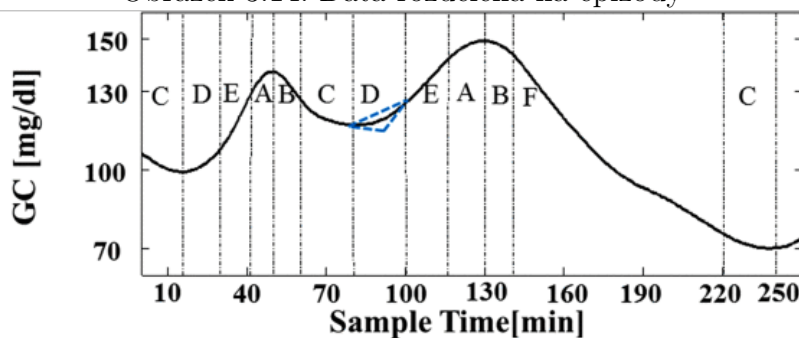


### Constant shape

G [dx: 0]

Zdroj: Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data [20]

Obrázek 3.14: Data rozdělená na epizody



Zdroj: Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data [20]

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 [20].

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

Kölle et al. [9] použili Moving horizon estimator pro odhad glukózy a lineární diskriminační analýzu pro klasifikaci.

Porovnávány 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).

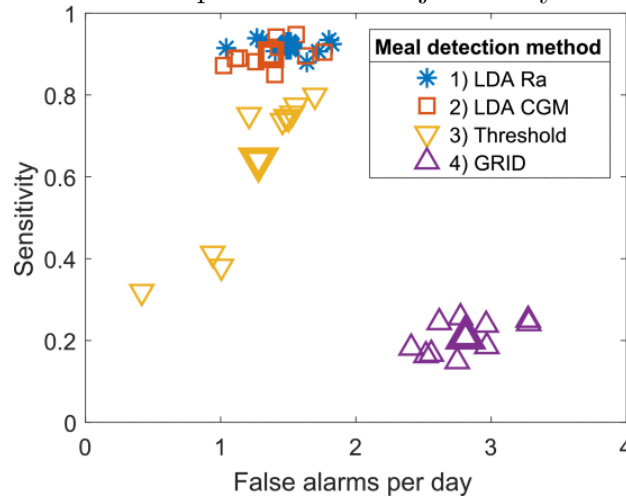
#### 4. GRID algoritmus

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

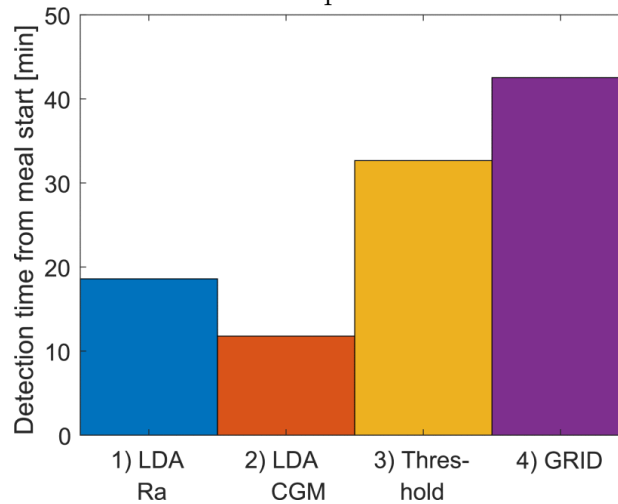
úspěšnost se pohybuje kolem 88 %. Také v případě času potřebného k detekci překonaly metody založené na thresholdu. Srovnání zpoždění u jednotlivých metod je na obrázku 3.16.

Obrázek 3.15: Úspěšnost detekce jednotlivých metod



*Zdroj: Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1 [9]*

Obrázek 3.16: Zpoždění detekce



*Zdroj: Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1 [9]*

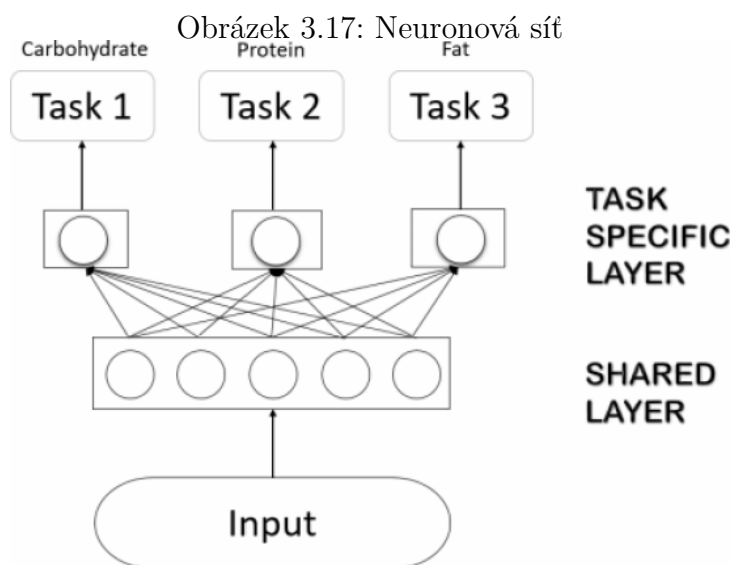
## 3.4 Metody využívající neuronové sítě

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

V této studii Huo et al. [5] 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 [5]*

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 [5].

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. [8] 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 Fourierovy 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 [8]*

### 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	-	-	-	-	-
3.2.2	25-40 min	91.6%**	-	-	-
3.2.3	-	-	-	11	0
3.2.4	30-50 min	93.23%	6.77%	-	4.17%
3.2.5	20 min	88.5%	11.5%	-	2.6FP/den
3.3.1	26-39 min	90%	10%	-	11.47%
3.3.2	31 min (avg.)	656 (82%)	144 (18%)	-	54 (6.75%)
3.3.3	30 min (avg.)	87%	13%	-	21%
3.3.4 Ra	18.59 min	92%	8%	-	1.5FP/den
3.3.4 CGM	11.78 min	90%	10%	-	1.37FP/den
3.4.1	8 hodin	0.39***			

\* doba detekce karbohydrátů od příjmu 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 •

Autoři této metody využívají zařízení SenseWear® Pro Armband vyvinuté firmou BodyMedia (Pittsburgh, PA, USA). Toto zařízení je upevněno kolem ruky a sbírá data z pěti typů senzorů. Senzory snímají pozici a pohyb ruky a těla, teplotu kůže a okolí, vodivost kůže a srdeční aktivitu.

## 5 SmartCGMS

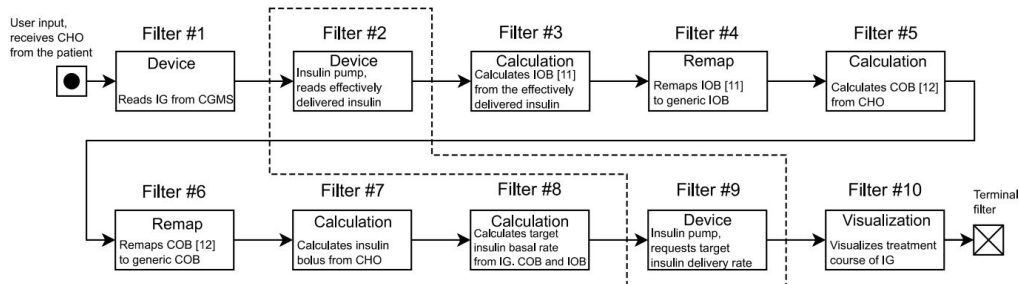
SmartCGMS je systém kontinuální monitorace glukózy nové generace vyvíjený na Katedře informatiky a výpočetní techniky na Fakultě aplikovaných věd Západočeské univerzity v Plzni. Umožňuje kontinuální monitoraci glukózy a řízení inzulinové pumpy.

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 [10]. 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.

Nově vytvářený filtr implementuje 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. Zpravidla se původní událost 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 C funkce *do\_create\_filter*, *do\_get\_filter\_descriptors* a *do\_get\_signal\_descriptors*.

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* [27]

**Model** umožňuje načtení více hodnot voláním metody *Get\_Continuous\_Levels* a jejich následné zpracování dle nastavených parametrů. Na rozdíl od filtru model zpracovává události dávkově. Je tak vhodný pokud potřebujeme pracovat s více signály najednou nebo predikovat hodnotu do budoucna. SmartCGMS obsahuje modely dynamiky glukózy Bergmanův model vylepšený Hovorkovo modelem a Koutného difúzním modelem, SimGlucose, s vynulovaným parametrem  $\chi$  u UVA/Padova S2013, T1DMS a DMMS.R [11]. Výpočet modelu je spuštěn filtrem *Signal Generator* nebo filtrem *Calculated Signal* pokud chceme parametry modelu dynamicky spočítat pomocí solveru.

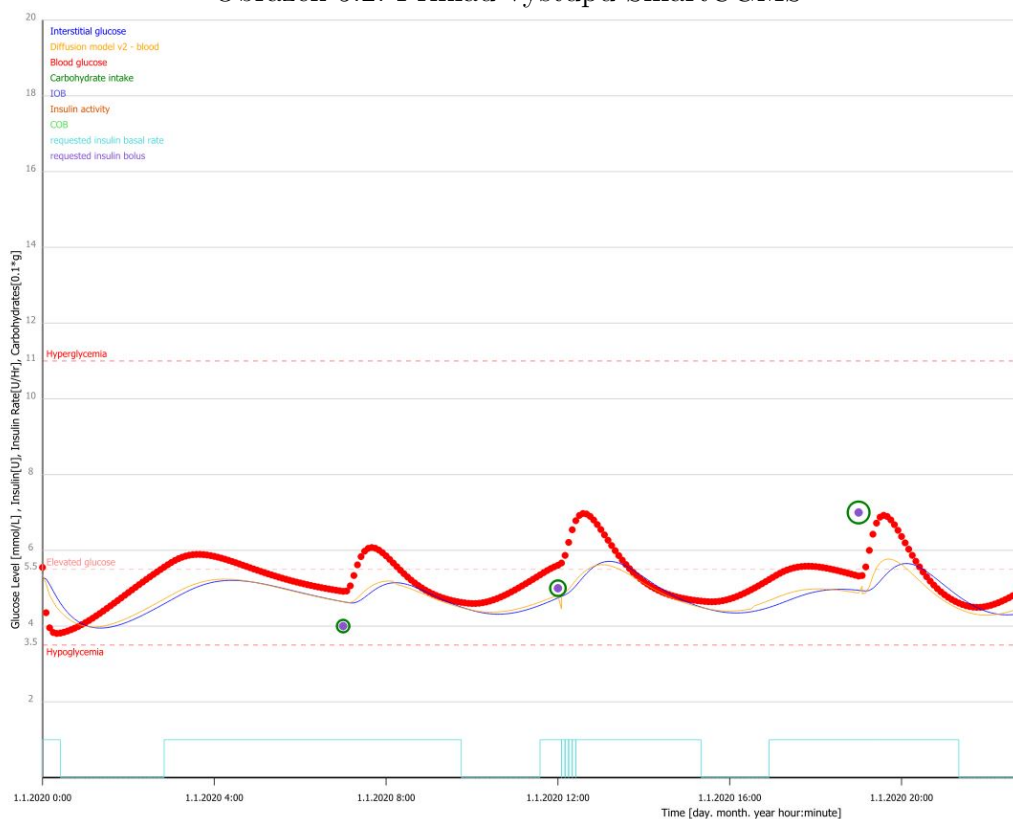
**Metrika** je druh filtru, který umožňuje spočítat metriky jako je například střední chyba, směrodatná odchylka nebo plocha pod křivkou [10].

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.

Obrázek 5.2: Příklad výstupu SmartCGMS



Zdroj: *SmartCGMS*

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

## 6 Detekce příjmu karbohydrátů

Pro detekci příjmu karbohydrátů jsem měl k dispozici anonymizovaná data ze senzoru CGMS. Data obsahují naměřené a zadané hodnoty:

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

Pro detekci karbohydrátů jsem implementoval tyto 3 metody:

- Long short-term memory neuronová síť (kapitola 6.3)
- Lineární a kvadratická diskriminační analýza (kapitola 6.2)
- Detekce hran pomocí thresholdů 1. derivace hodnot intersticiální glukózy (kapitola 6.4)

Programovací jazyk pro zpracování dat ze senzoru, návrh a vyhodnocení jednotlivých metod jsem zvolil Python. Python jsem zvolil pro jeho knihovny numpy, pandas a scipy pro zpracování a analýzu dat a matplotlib pro vykreslení dat. Přestože je Python interpretovaný jazyk a tudíž pomalý při zpracování velkého množství dat, tyto knihovny jsou implementovány v jazyce C a optimalizovány pro vysoký výkon. Doba zpracování dat je tak srovnatelná s kompilovanými jazyky.

Implementace do SmartCGMS je v jazyce C++.



## 6.1 Příprava dat

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 6.1

Tabulka 6.1: Signály ze CGMS

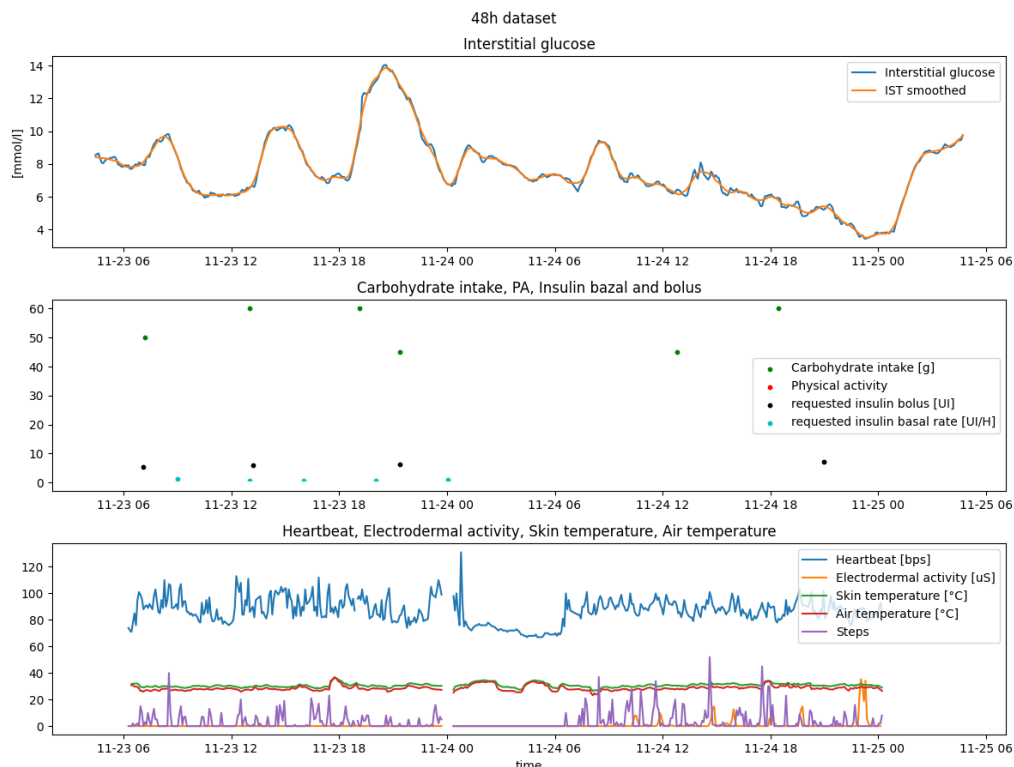
Logical Clock	Device Time	Event Code	Signal	Info	Segment Id	Event Code Id	Device Id	Signal Id
1	2022-01-02 00:...	Time_Segment...			1	9	{172EA814-9DF...	{00000000-000...
2	2022-01-02 00:...	Level	Interstitial glucose	11.8769	1	2	{78DF0982-070...	{3034568D-F49...
4	2022-01-02 00:...	Level	requested insulin 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...

Informaci pro následnou detekci v sobě nesou sloupce Device Time (čas měření), Signal (typ signálu) a Info (hodnota). Ty jsem extrahoval do dvou-rozměrné tabulky, kde řádky jsou čas měření a sloupce jednotlivé typy signálů. Data intersticiální glukózy jsem interpoloval Akima spline [22], z níž

jsem získal chybějící hodnoty a derivace 1. 2. a 3. řádu. Pro vyhlazení hodnot intersticiální glukózy jsem použil Savitzky-Golay filtr [23] řádu 3 s velikostí okna 21. Jelikož různé typy signálu nejsou měřeny ve stejný okamžik, řádky jsem seskladal podle sloupce intersticiální glukózy, která je měřena v pětiminutových intervalech.

V grafech na obrázku 6.1 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 inzulínu, bolusy, příjem karbohydrátů a fyzickou aktivitu. Na posledním grafu jsou zbylé měřené hodnoty.

Obrázek 6.1: Data ze CGMS



Script pro transformaci se spustí zavoláním funkce:

```
load_log(patientID, path, filename)
```

ze souboru `load_log.py`, kdy *patientID* je ID pacienta, *path* je adresářová cesta k logům a *filename* je jméno souboru, které následuje za ID. Pro spuštění transformace dat z více logů se zavolá funkce:

```
load_log_all(patientIDs, path, filename)
```

kdy *patientIDs* je pole ID logů, které chceme transformovat. Transformované logy jsou uloženy do .csv souboru **patientID-transposed.csv**.

Načtení a modifikace transformovaných dat se spustí voláním:

```
load_data(patientID, from_file, fill_missing, smooth,  
          derivation, norm, verbose, graphs, analyze)
```

ze souboru **load\_data.py**, potažmo

```
load_data_all(patientIDs, from_file, fill_missing, smooth,  
              derivation, norm, verbose, graphs, analyze)
```

pro načtení několika souborů. *PatientID* je ID pacienta, *from\_file* určuje zda se načtou již modifikovaná data nebo se spustí úprava transformovaných dat z logu. Parametr *fill\_missing* určuje zda se mají nahradit chybějící hodnoty měření (” pro nenahrazení, 'akima' pro interpolaci Akima spline nebo 'mean' pro průměrnou hodnotu). Parametr *smooth* určuje způsob filtrace ('savgol' pro Savitzky-Golay filter). Parametr *derivation* určuje způsob výpočtu derivací ('akima' pro Akima spline, 'gradient' pro numpy gradient, 'manual' pro výpočet směrnice tečny v bodě). Parametr *norm* říká, zda chceme data normalizovat ('std' normalizace na interval <-1;1>, 'minmax' min-max normalizace na interval <0;1>). Parametr *verbose* je pro vypsaní průběhu zpracování dat, *graph* zobrazí modifikovaná data v grafech a *analyze* spustí analýzu dat z knihovny *sweetviz*. Modifikovaná data jsou uložena do .csv souboru **patientID-modified.csv**.

## 6.2 Lineární a kvadratická diskriminační analýza

Diskriminační analýzu jsem se rozhodl implementovat vzhledem k vysoké úspěšnosti a malému zpoždění, které dosáhli Kölle et al. [9] v článku **Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1** (kapitola 3.3.4).

### 6.2.1 Teorie

Diskriminační analýza slouží k rozdělení prvků do konečného počtu tříd na základě lineární kombinace charakteristických prvků. Pro klasifikaci potře-

bujeme znát posteriory tříd  $\mathbf{P}(\mathbf{Y}|\mathbf{X})$ . Pravděpodobnostní model  $\mathbf{P}(\mathbf{X}|\mathbf{y}=\mathbf{k})$  pro každou třídu  $\mathbf{k}$  pro lineární a kvadratickou diskriminační analýzu je dán vícerozměrnou Gaussovo distribucí [4]:

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

kde  $\mathbf{p}$  je počet prvků. Pro predikci je pak použito Bayesovo rozhodovací pravidlo [4]:

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

kdy hledáme třídu s maximálním posteriorem.

Logaritmus posterioru pro kvadratickou diskriminační analýzu (QDA) je [4]:

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

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 [21]:

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

Vstupem diskriminační analýzy může být buď množina prvků pro daný časový okamžik nebo časové okno jednoho prvku.

## 6.2.2 Množina prvků

Výsledky

## 6.2.3 Časové okno

# 6.3 Long short-term memory

## 6.3.1 Teorie

Long short-term memory neuronová síť (LSTM) je speciální případ rekurentní neuronové sítě. Rekurentní neuronové sítě se vyznačují tím, že akti-

vace neuronu je zároveň vstupem dalšího neuronu (viz obrázek ??). Předává se tak informace o předchozích aktivacích. RNN je tak vhodná pro predikci časových řad.

### 6.3.2 Model

### 6.3.3 Výsledky

## 6.4 Detekce hran 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. Pakliže je funkce  $f(x)$  v bodě  $x$  rostoucí, je její směrnice tečny v bodě  $x$  kladná. Pokud je  $f(x)$  klesající, její směrnice tečny je v daném místě záporná. 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:

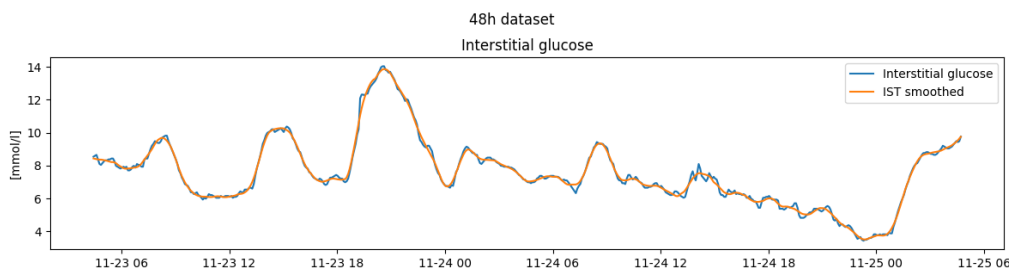
$$f'(x) = \frac{d}{dx} f(x) = \lim_{x \rightarrow x_0} \frac{f(x) - f(x_0)}{x - x_0}$$

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 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 jsem zvolil digitální Savitzky-Golay filtr. Každá podmnožina  $2m+1$  prvků je vzorkována na polynom stupně  $p$  ( $p \leq 2m$ ) ve smyslu nejmenších čtverců??. Vyhlazená data vidíme na obrázku 6.3.

Tabulka 6.2: 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  $w = [2.25, 3]$ .

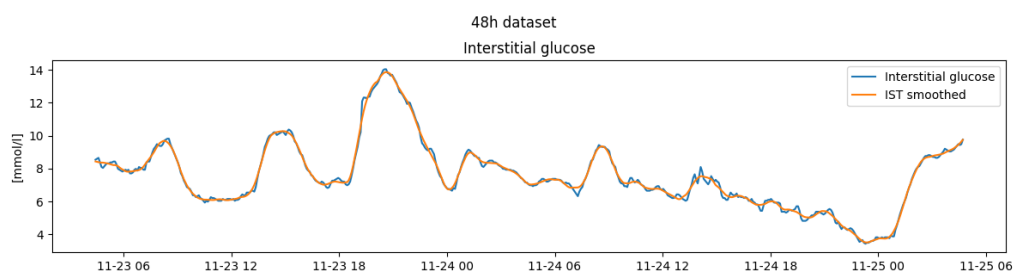
Samotné ohodnocení podle thresholdů zachytí jakýkoli jednorázový větší výkyv v datech intersticiální glukózy. Jelikož příjem karbohydrátů se projevuje zvýšením glykémie v řádu desítek minut až hodin, chceme znát vývoj křivky intersticiální glukózy v čase. Z toho důvodu pro kladně ohodnocená data zvýšíme 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 ?? 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.

Tabulka 6.3: Vyhlazená data intersticiální glukózy



Jídlo je detekováno, pakliže aktivační funkce je větší než zvolený threshold. Při

# 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] 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>.
- [3] FRASER CAMERON, M. – GÜNTER NIEMEYER, P. – BRUCE A. BUCKINGHAM, M. 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>.
- [4] HASTIE T., F. J. T. R. *The Elements of Statistical Learning*. Springer, 2008. ISBN 978-0-387-84858-7.
- [5] 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>.
- [6] 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>.
- [7] ING. LUKÁŠ SMITL. 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).
- [8] JOSE, J. A. – WAGGONER, T. – MANIKANDAN, S. Continuous Glucose Monitoring Prediction. 2021. Dostupné z: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2101/2101.02557.pdf>.
- [9] 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>.



- [10] 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.
- [11] KOUTNY, T. – UBL, M. *SmartCGMS* [online]. Medicínská informatika, KIV, FAV, ZČU, 2015. [cit. 2021/05/05]. Dostupné z: <https://diabetes.zcu.cz/smartcgms>.
- [12] 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>.
- [13] 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>.
- [14] PELIKÁNOVÁ TEREZIE A BARTOŠ VLADIMÍR. *Praktická diabetologie*. Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-216-2.
- [15] PERUŠIČOVÁ JINDRA. *Diabetes mellitus 1. typu*. Geum, 2007. ISBN 978-80-86256-49-8.
- [16] 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/>.
- [17] PSOTTOVÁ JANA. *Praktický průvodce cukrovkou III*. Maxdorf s. r. o, 2019. ISBN 978-80-7345-630-6.
- [18] 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>.
- [19] RYBKA JAROSLAV. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. Grada, 2007. ISBN 9788024716718.

- [20] 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>.
- [21] *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).
- [22] *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>.
- [23] *Savitzky-Golay filter* [online]. The SciPy community, 2021. [cit. 2021/04/19]. Dostupné z: [https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/generated/scipy.signal.savgol\\_filter.html](https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/generated/scipy.signal.savgol_filter.html).
- [24] 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>.
- [25] 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.
- [26] 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>.
- [27] 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

- [28] *Diabetes* [online]. World Health Organization, 2021. [cit. 2021/04/11].  
Dostupné z: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>.
- [29] *Diabetes mellitus* [online]. WikiSkripta, 2021. [cit. 2021/04/11]. Dostupné z:  
[https://www.wikiskripta.eu/w/Diabetes\\_mellitus](https://www.wikiskripta.eu/w/Diabetes_mellitus).
- [30] 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>.