

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 12. dubna 2021

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>Diabetes mellitus</b>	<b>7</b>
1.1	Dělení diabetu . . . . .	7
1.2	Léčba . . . . .	9
1.2.1	Inzulinové režimy . . . . .	10
1.2.2	Inzulinová pumpa . . . . .	11
1.3	Monitorace glukózy . . . . .	12
1.3.1	CGMS . . . . .	12
<b>2</b>	<b>Analýza metod detekce příjmu karbohydrátů</b>	<b>14</b>
2.1	Bergmanův minimální model . . . . .	14
2.2	Metody založené na porovnání měřených hodnot vůči modelu	14
2.2.1	Real-time insulin bolusing for unannounced meals with artificial pancreas [16] . . . . .	14
2.2.2	Unannounced Meals in the Artificial Pancreas: De- tection Using Continuous Glucose Monitoring [13] . .	16
2.2.3	Probabilistic Evolving Meal Detection and Estimation of Meal Total Glucose Appearance [6] . . . . .	17
2.2.4	An Unannounced Meal Detection Module for Artificial Pancreas Control Systems [3] . . . . .	19
2.3	Unannounced Meal Detection for Artificial Pancreas Systems Using Extended Isolation Forest [5] . . . . .	20
2.4	A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator [7] . . . . .	21
2.5	Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Conti- nuous Glucose Sensor Data [?] . . . . .	23
2.6	Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glu- cose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1 [?] . . . . .	25
2.7	Committed Moving Horizon Estimation for Meal Detection and Estimation in Type 1 Diabetes [?] . . . . .	26
2.8	Metody využívající neuronové sítě . . . . .	29
2.8.1	Predicting the meal macronutrient composition from continuous glucose monitors [?] . . . . .	29
2.8.2	Continuous glucose monitoring prediction [?] . . . .	30
2.9	Porovnání jednotlivých metod . . . . .	31



# 1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus je chronické metabolické onemocnění, které se vyznačuje 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 jeho nedostatečným účinkem. Inzulín 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. [2, 11, 12, 15]

## 1.1 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). Že se jedná o LADA a ne diabetes 2. typu se určí detekcí autoprotilátek, které vznikají při poškozování beta buněk. Nemoc se projevuje častým močením, hubnutím a celkovou slabostí. Příčina vzniku diabetu 1. typu není známá a vlohly jsou často dědičné. Protože příčina vzniku není známa, není žádná účinná prevence.

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. 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. [11, 12, 15]



Celosvětově je Světovou zdravotnickou organizací evidováno více než 422 milionů lidí s diabetem [1].

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

## 1.2 Léčba

Diabetes mellitus 1. typu je onemocnění z nedostatečné produkce inzulínu slinivkou a vždy se léčí podáváním inzulínu. Způsob léčby a množství podávaného inzulínu je rozebráno v kapitole 1.2.1, způsoby podání v kapitole 1.2.2. 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 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 kombinace 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 1.3), 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. 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 1.1. V závorkách jsou uvedeny přijatelné hodnoty rizikových pacientů. Pakliže se pacientovi dlouhodobě daří udržovat tyto doporučené hodnoty, sníží riziko komplikací spojených s diabetem. [11, 12]

Tabulka 1.1: 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 jídlem	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)*

### 1.2.1 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.

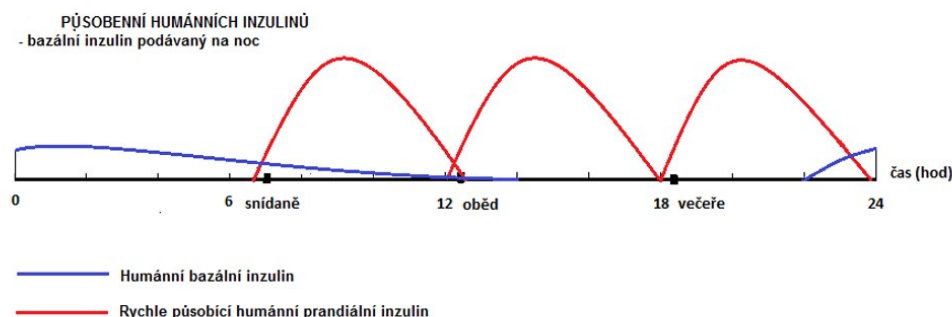
Zpravidla dělíme dávkování inzulínu na bazální hladinu inzulínu a bolusy. Bazální hladina inzulínu zajišťuje správnou hladinu glykémie mezi 5-9 mmol/l během noci. Dávka podaného inzulínu musí být nastavena tak, aby nedošlo k hypoglykémii. Inzulin se podává buď v jedné dávce na noc, nebo ve dvou menších dávkách ráno a večer. Účinnost podání bazálního inzulínu v jedné dávce večer je vidět na obrázku 1.1 modře. Používají se středně nebo dlouho působící inzuliny.

Před jídlem se podává rychle působící prandiální inzulin, bolus. Podává se 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 1.1 červeně.

Bolus se může aplikovat i pokud se naměří zvýšená hladina glykémie (opravný bolus). Odhad poklesu glykémie po podání jedné jednotky inzulinu se vypočte 83 děleno celkovou denní dávkou inzulinu. [8, 11, 14]

Obrázek 1.1: Působení inzulinu



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

Další možností je postupné dávkování inzulinu v malých dávkách během celého dne pomocí inzulinové pumpy (viz kapitola 1.2.2).

### 1.2.2 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 vykřeje 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 1.3. [10, 14]

## 1.3 Monitorace glukózy

Součástí monitorace je měření hladiny glukózy a ketolátek v krvi a moči. Dále se kontroluje krevní tlak, hmotnost (BMI). Zaznamenávat by se měli denní dávky inzulínu, příjem karbohydrátů, hypo- 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). Častější monitoring je třeba v případě zvláštních situací vyžadujících úpravu dávkování inzulínu a v těhotenství.

Nejčastěji se hladina glukózy 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. [9]

### 1.3.1 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 hladina 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. Také v některých případech jsou koncentrace v intersticiální tekutině nižší než v krvi, zejména v noci. Senzor se také musí pro správnou funkci denně kalibrovat (alespoň 2x) hodnotami naměřenými z krve při stabilní glykémii. [10]

Přístroje disponují alarmem signalizujícím vzestup či pokles glykémie. Některé přístroje umožňují integraci s kompatibilní inzulinovou pumpou a zadání požadované bazální hladiny inzulínu a bolusů. Zadává se také počet přijatých karbohydrátů z jídla a fyzická aktivita. 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.

Rizikem autonomních systémů je podání příliš velkého množství inzulínu a stavu hypoglykémie, která je mnohonásobně horší než riziko hyperglykémie. Řešením by mohl být dávkovač glukagonu, který by při poklesu glykémie hladinu opět vyrovnal. [11]

## 2 Analýza metod detekce příjmu karbohydrátů

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 je extrakce vlastností 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.

### 2.1 Bergmanův minimální model

### 2.2 Metody založené na porovnání měřených hodnot vůči modelu

#### 2.2.1 Real-time insulin bolusing for unannounced meals with artificial pancreas [16]

Pro detekční algoritmus této metody je použit upravený Bergmanův minimální model. Unscented Kalmanův filtr je použit pro odhad stavů a parametrů minimálního modelu.

Model definuje rychlost výskytu glukózy  $R_a(t)$  na základě množství přijatých karbohydrátů  $C(t)$ , distribučního objemu  $V$  a maximální době absorpce jídla  $\tau$ .

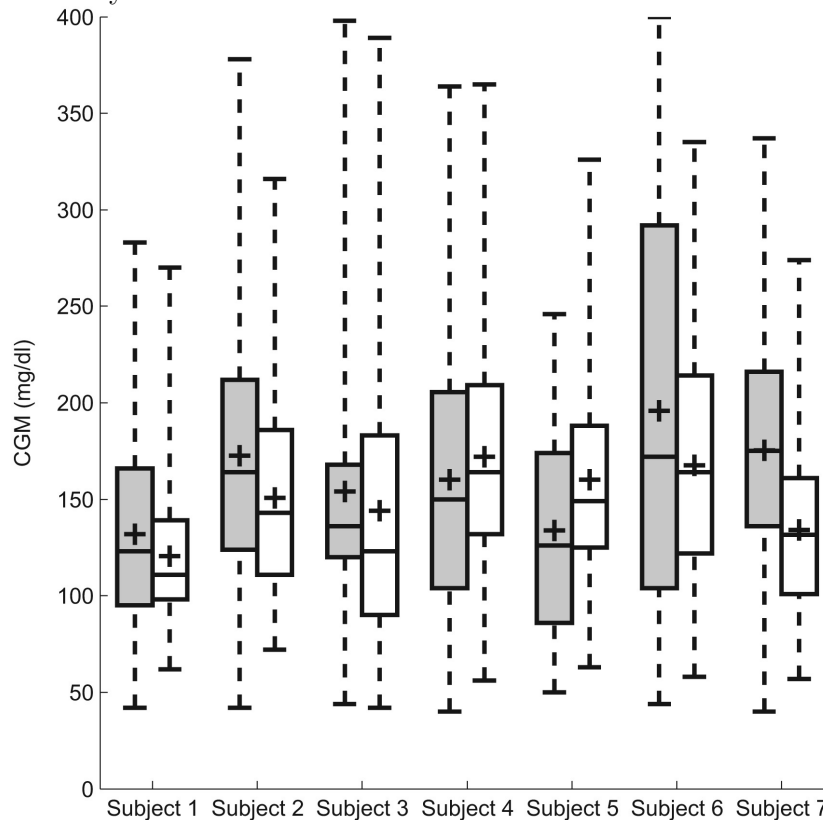
$$R_a(t) = \frac{C(t)}{V\tau^2} t e^{-\frac{t}{\tau}}$$

Rychlost výskytu glukózy  $Ra(t)$  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 deteková 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 aplikaci inzulínu sám na základě doporučení diabetologa a ve druhé části bylo dávkování inzulínu řízeno algoritmem pro detekci karbohydrátů. Nutno podotknout že experimentu se zúčastnili mladí lidé s optimálním glykemickým profilem.

Na obrázku 2.1 je porovnání obou způsobů. Experiment ukázal, že výsledky jsou statisticky ekvivaletní (hladina významnosti  $p=0.05$ ).

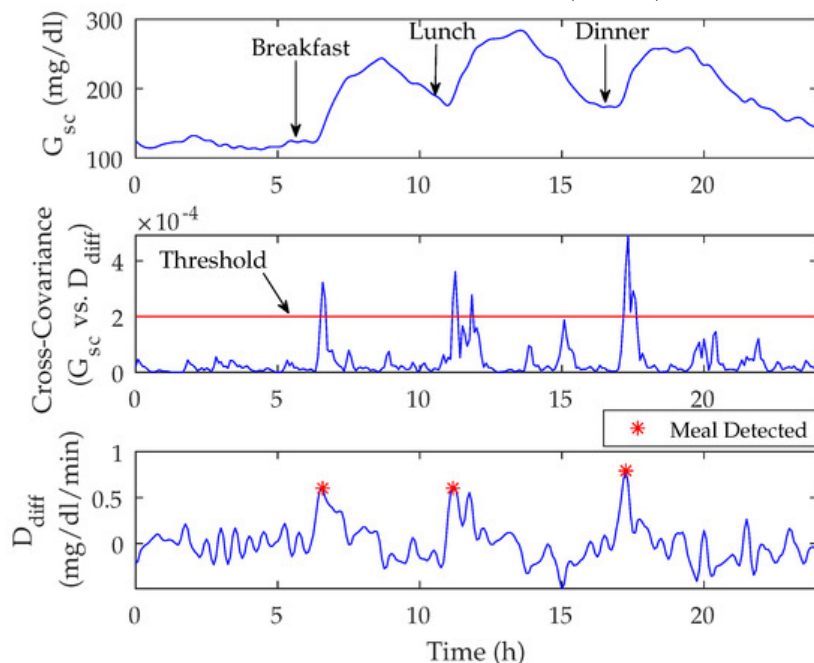
Obrázek 2.1: Porovnání řízení aplikace inzulínu pacientem a algoritmem pro detekci karbohydrátů



### 2.2.2 Unannounced Meals in the Artificial Pancreas: Detection Using Continuous Glucose Monitoring [13]

Tato metoda je podobná předchozí. Algoritmus počítá cross-covarianci mezi naměřenými hodnotami glukózy a jejich odhadem *forward difference of the disturbance parameter*  $D_{diff}$  (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 2.2: Naměřené hodnoty glukózy (graf 1), cross-covariance (graf 2), forward difference of the disturbance parameter (graf 3)



Úspěšnost detekce jednotlivých oken je v tabulce na obrázku 2.3, zpoždění detekce vzhledem k množství přijatých karbohydrátů v tabulce na obrázku 2.4.



Obrázek 2.3: 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)

Obrázek 2.4: Zpoždění detekce

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

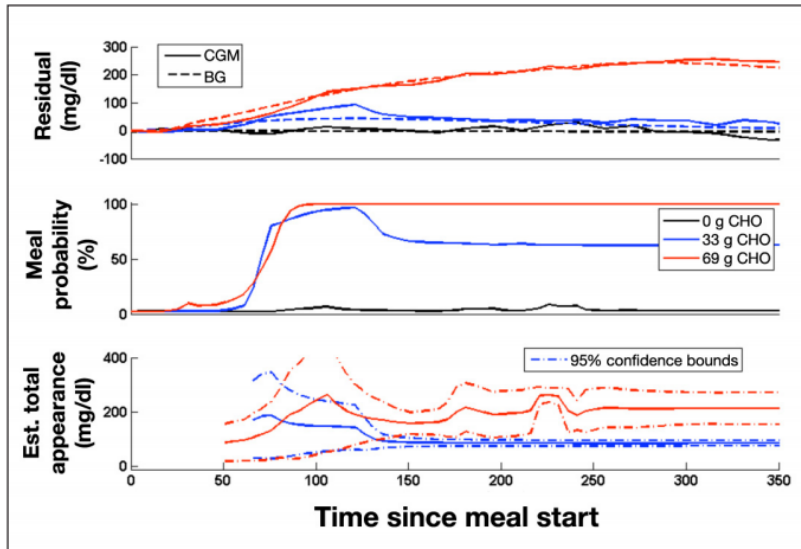
### 2.2.3 Probabilistic Evolving Meal Detection and Estimation of Meal Total Glucose Appearance [6]

V této práci je použit 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 0g do 100g (10 vzorků) a na základě pravděpodobnosti se určí nejlepší odhad.

Na obrázku 2.5 znázorněn provedený experiment při příjmu 0, 33 a 69g karbohydrátů. První graf znázorňuje rozdíl mezi předpokládanou modelovou

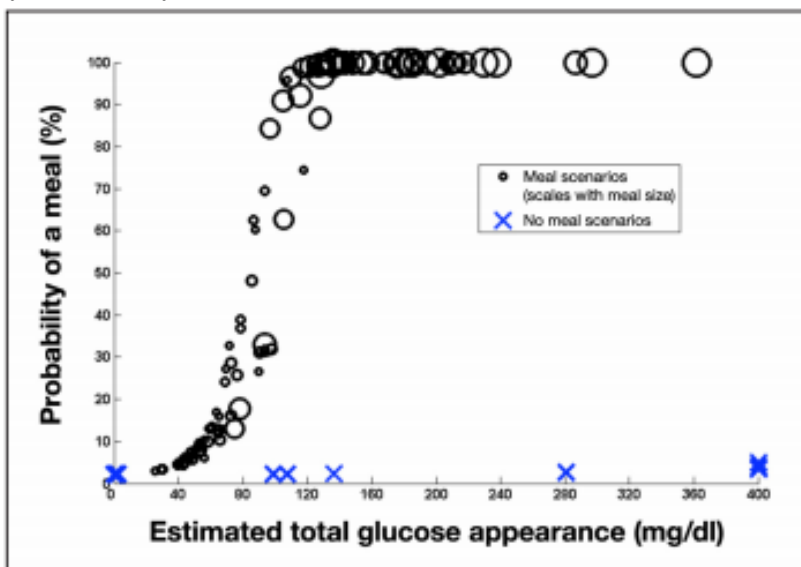
hodnotou glukózy a naměřenou hodnotou. Prostřední graf ukazuje pravděpodobnost příjmu karbohydrátů. Spodní graf ukazuje odhadovaný celkový výskyt glukózy z přijatého jídla. Hranice pro detekci je pravděpodobnost 10

Obrázek 2.5: Detekce karbohydrátů v čase



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 2.6.

Obrázek 2.6: Úspěšnost detekce vzhledem hladině glukózy a množství přijatých karbohydrátů



## 2.2.4 An Unannounced Meal Detection Module for Artificial Pancreas Control Systems [3]

Tato metoda 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 2.7.

Obrázek 2.7: Úspěšnost detekce vzhledem hladině glukózy a množství přijatých karbohydrátů

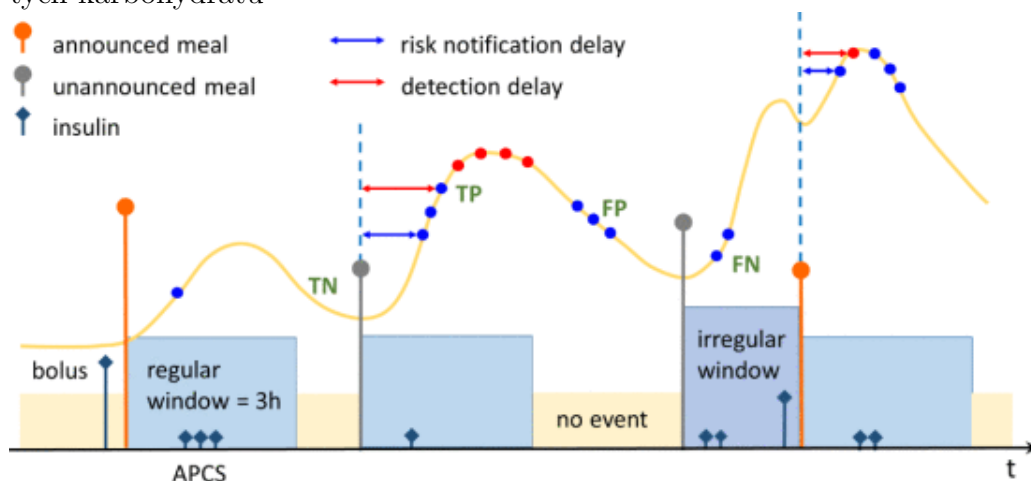
Sensitivity TP / (TP + FN)	93.23 %
Meal CHO = 40g	84.77 %
Meal CHO = 60g	96.29 %
Meal CHO = 80g	98.63 %
Number of false positives	64 (4.17 % of 1563)
Meal CHO = 40g	34 (6.64 % of 512)
Meal CHO = 60g	16 (3.13 % of 512)
Meal CHO = 80g	14 (2.73 % of 512)
Detection time	40 [30 - 50] min
Meal CHO = 40g	50 [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

## 2.3 Unannounced Meal Detection for Artificial Pancreas Systems Using Extended Isolation Forest [5]

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 [4].

Vlastnosti které slouží jako vstup pro Extended isolation forest 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 2.8. Notifikace je vznešena pokud se objeví jedna anomálie s větší mírou rizika (červené), nebo 3 anomálie s menší mírou rizika (modré).

Obrázek 2.8: Úspěšnost detekce vzhledem hladině glukózy a množství přijatých karbohydrátů



Metoda byla testována na čtyřech virtuálních pacientech (pro jejich simulaci byl využit Hovorky model) V simulovaných 5ti denních scénářích přijal pacient průměrně 3,4 jídla za den. Pro scénář kdy bylo jídlo v 50% zadáno a v 50% nezadáno dosahovala metoda úspěšnost 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.

## 2.4 A Closed-Loop Artificial Pancreas Using Model Predictive Control and a Sliding Meal Size Estimator [7]

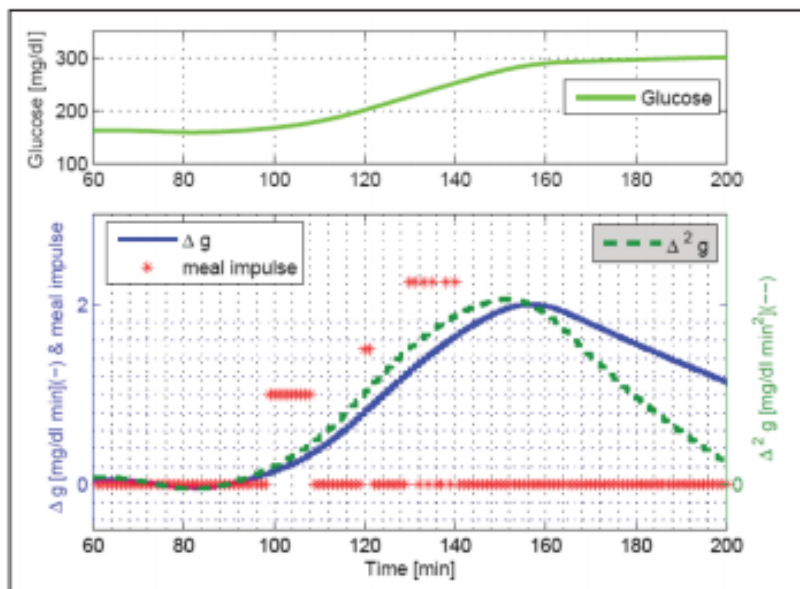
Autoři této práce použili hlasovací schéma pro detekci karbohydrátů. Algoritmus je založen na kontinuálním pozorování první a druhé derivace koncentrace glukózy, které při splnění kritérii vyše sérii impulsů (až 15 impulsů během 30ti minut). Tato metoda je založena na vzorkování po jedné minutě.

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 d2G 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 d2G. Jelikož je mezi dG a d2G zpoždění, další impuls je vyslán pokud se hodnoty kříží. Vyslání impulsů je na obrázku 2.9.

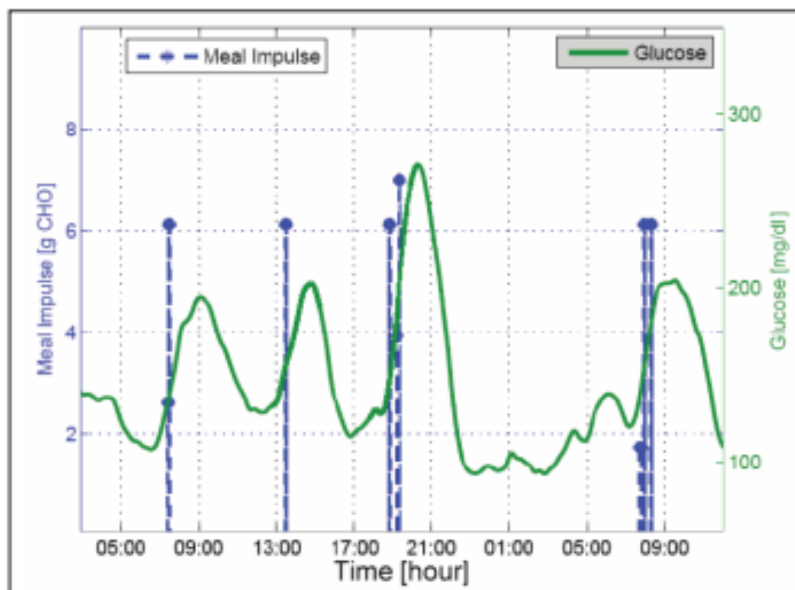
Tyto impulsy jsou poté zesíleny a převedeny na gramy karbohydrátů (ve studii počítají se 4g na impuls), viz obrázek 2.10.

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

Obrázek 2.9: Impulsy



Obrázek 2.10: Predikované karbohydráty



V tabulce tab:threshold3 jsou uvedeny výsledky provedeného testování. Algoritmus dosahuje úspěšnost 82% a průměrný odhad jídla je 36,41g karbohydrátů. Zpoždění detekce je průměrně 31 minut.

Tabulka 2.1: Výsledky

Table 4. Performance Analysis of New MSE on 100 Adolescents and 100 Adults	
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]

## 2.5 Meal Detection and Carbohydrate Estimation Using Continuous Glucose Sensor Data [? ]

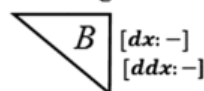
V této studii je použito waveletové filtrování pro odstranění šumu z dat naměřených CGM. Waveletové filtrování rozdělí frekvenční obsah vstupních dat do několika pásem, kde se jinou měrou projevuje šum a užitečná složka [? ]. Zvolený parametr míry filtrování musí dostatečně velký, aby odfiltroval šum, 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 2.11). Trojúhelníky dělí data na epizody (obrázek 2.12) 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  $+/0/-$ .

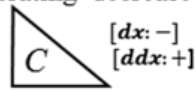
Obrázek 2.11: Kvalitativní proměnné trojúhelníkové kvalitativní reprezentace

### Decreasing shapes

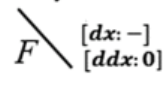
Accelerating decrease



Decelerating decrease

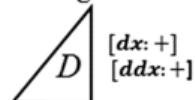


Steady decrease

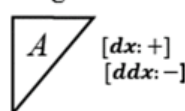


### Increasing shapes

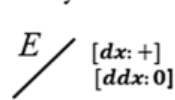
Accelerating increase



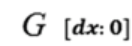
Decelerating increase



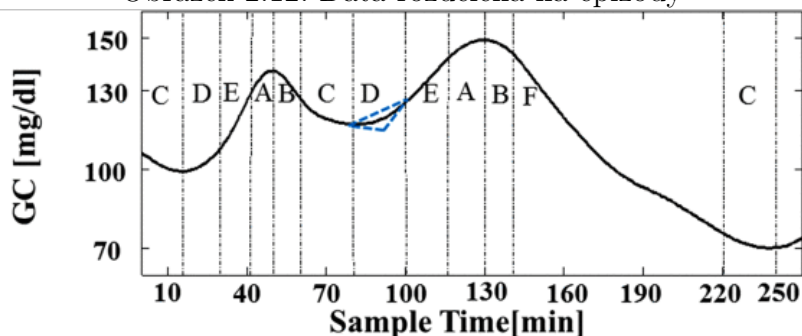
Steady increase



### Constant shape



Obrázek 2.12: Data rozdělená na epizody



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

$$\begin{aligned} d^1G(n) &= G(n) - G(n - l_e) \\ d^2G(n) &= G'(n) - G'(n - l_e) \\ G'(n) &= G(n) - G(n - 1) \end{aligned}$$

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”  $I_{gt}$  pro každý vzorek (váhy jsou nastaveny tak, že hodnota  $I_{gt}$  je v intervalu  $<-3;3>$ ). Pakliže hodnota  $I_{gt}$  (nebo součet  $I_{gt}$  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.



## 2.6 Pattern Recognition Reveals Characteristic Postprandial Glucose Changes: Non-Individualized Meal Detection in Diabetes Mellitus Type 1 [? ]

V této studii je použit Moving horizon estimator pro odhad glukózy a Lineární diskriminační analýza pro klasifikaci.

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

### 1. Klasifikace odhadu $R_a$ horizontů

Odhady rychlosti výskytu glukózy  $R_a$  horizontů jsou predikovány na základě Bergmanova modelu. Na tyto  $R_a$  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 $R_a$ odha

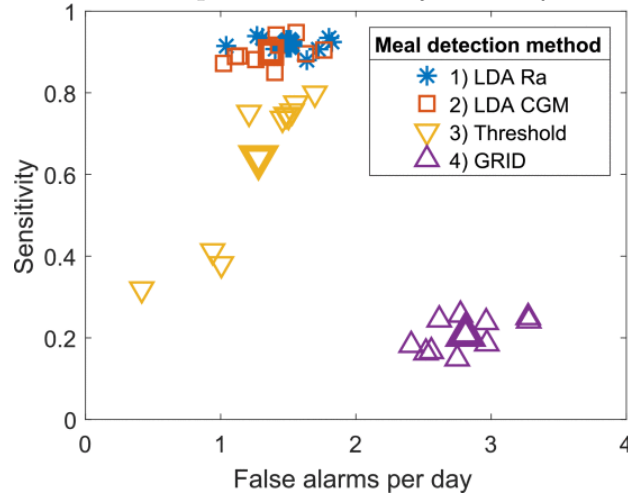
Detekce přijatých karbohydrátů je pokud  $R_a$  překročí daný threshold (viz kapitola 2.2.1).

### 4. GRID algoritmus

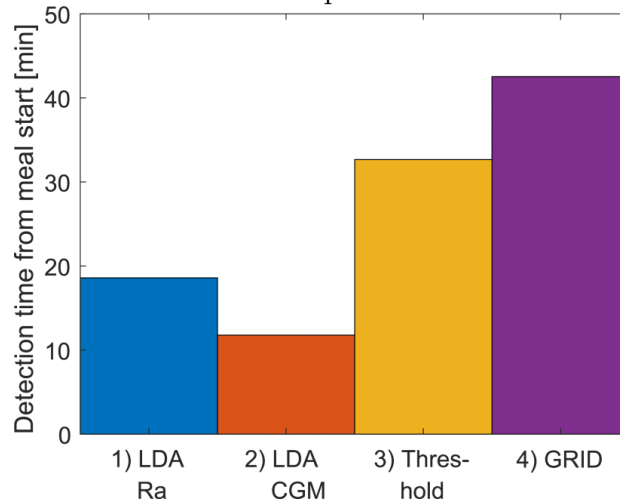
Threshold pro naměřené hodnoty glukózy a jejich rychlost změny.

Na obrázku 2.13 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 threshold. Srovnání zpoždění u jednotlivých metod je na obrázku 2.14.

Obrázek 2.13: Úspěšnost detekce jednotlivých metod



Obrázek 2.14: Zpoždění detekce



## 2.7 Committed Moving Horizon Estimation for Meal Detection and Estimation in Type 1 Diabetes [? ]

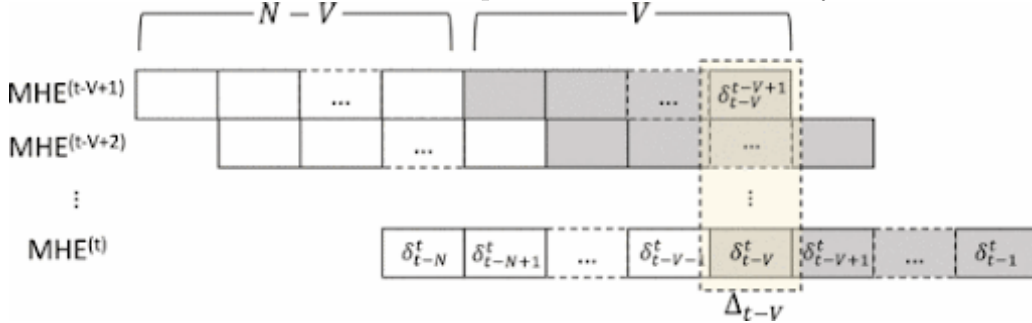
Committed Moving Horizon Estimation (CMHE) umožňuje predikovat čas a velikost nehlášených jídel. Metoda je založena na Moving Horizon Estimation (MHE). MHE je metoda odhadů omezených stavů nelineárního diskrétního modelu, která predikuje sekvenci stavových proměnných a poruch  $\delta$  (disturbance) tak, že minimalizuje chybu mezi predikovanými a měřenými

hodnotami [? ]. 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 2.15,  $V$  je commitment level,  $V < N$ ,  $\delta$  je disturbance parametr,  $W(i)$  jsou váhy prioritizující odhady mezi predikovanými a naměřenými hodnotami).

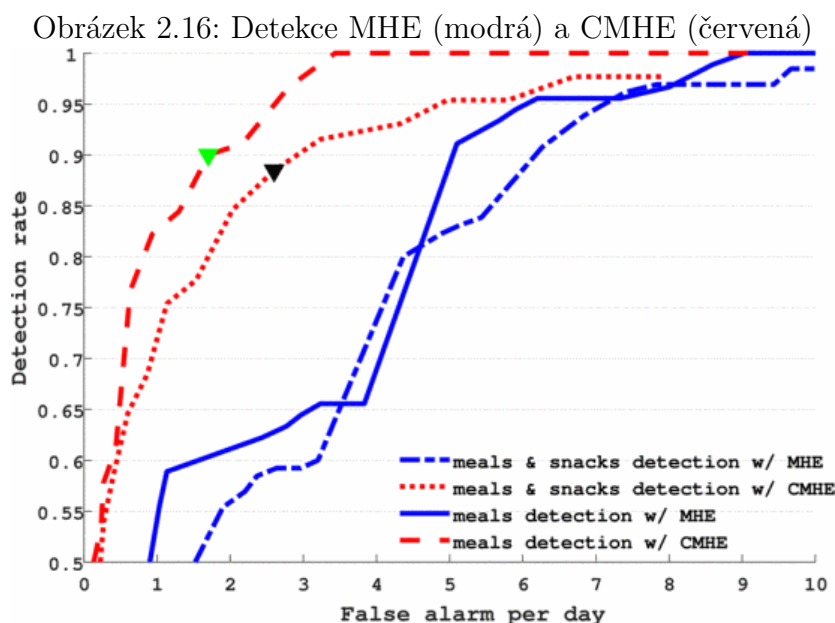
$$\Delta_{t-V} = \frac{(\sum_{i=t-V+1}^t W(i)^b \cdot \delta_{t-V}^i)}{\sum_{i=t-V+1}^t W(i)^b},$$

Obrázek 2.15: Disturbance parametr  $\delta$  několik časových oken



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 2.16 je srovnání MHE a CMHE v závislosti na nastaveném thresholdu. V tabulce 2.2 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.



Tabulka 2.2: 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%

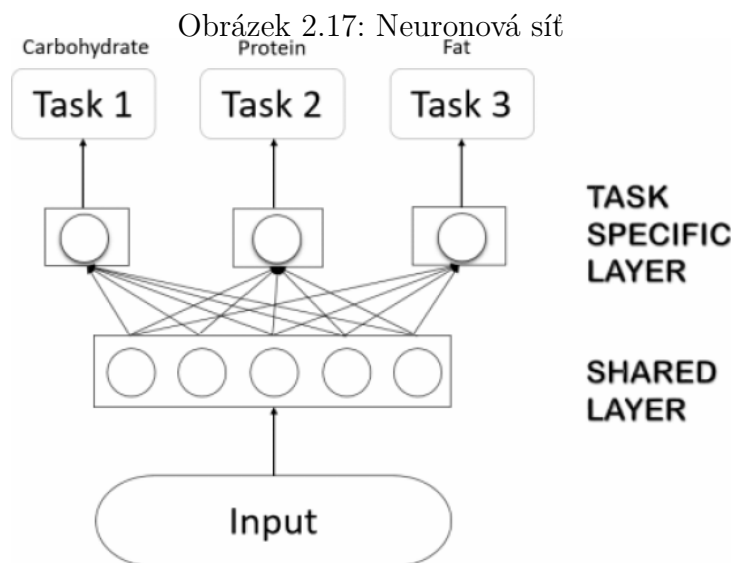
## 2.8 Metody využívající neuronové sítě

### 2.8.1 Predicting the meal macronutrient composition from continuous glucose monitors [? ]

V této studii je použita multitasková 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, zvýšení glykémie, střední hodnotu 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 2.17). 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.



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 zohledňující metabolismus konkrétního jedince se střední kvadratickou chybou pro karbohydráty 0.39. Kvadratická chyba karbohydrátů pro první způsob je 0.45.

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 inzulinu v reálném čase.

### 2.8.2 Continuous glucose monitoring prediction [? ]

V této studii autoři 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 diskrétní 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 2.3 jsou výsledky jednotlivých metod.

Tabulka 2.3: 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

## 2.9 Porovnání jednotlivých metod

V tabulce 2.4 je srovnání jednotlivých metod pro detekci karbohydrátů. Kriériemi pro porovnání jednotlivých metod je přesnost detekce a zpoždění detekce od doby příjmu karbohydrátů.

Tabulka 2.4: Porovnání jednotlivých metod

Studie	Zpoždění *	TP	FN	TN	FP
2.2.1	-	-	-	-	-
2.2.2	25-40 min	91.6%**	-	-	-
2.2.3	-	-	-	11	0
2.2.4	30-50 min	93.23%	6.77%	-	4.17%
2.3	26-39 min	90%	10%	-	11.47%
2.4	31 min (avg.)	656 (82%)	144 (18%)	-	54 (6.75%)
2.5	30 min (avg.)	87%	13%	-	21%
2.6 Ra horizont	18.59 min	92%	8%	-	1.5FP/den
2.6 CGM horinzont	11.78 min	90%	10%	-	1.37FP/den
2.7	20 min	88.5%	11.5%	-	2.6FP/den
2.8.1	8 hodin	0.39***			

\* doba detekce karbohydrátů od příjejí 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



# Literatura

- [1] *Diabetes* [online]. World Health Organization. [cit. 2021/04/11].  
Dostupné z: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1).
- [2] *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).
- [3] A. E. FATHI AND E. PALISAITIS AND B. BOULET AND L. LEGAULT AND  
A. HAIDAR. 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>.
- [4] F. T. LIU AND K. M. TING AND Z. ZHOU. Isolation Forest. 2008, s.  
413–422. doi: 10.1109/ICDM.2008.17. Dostupné z:  
<https://ieeexplore.ieee.org/document/4781136>.
- [5] F. ZHENG AND S. BONNET AND E. VILLENEUVE AND M. DORON AND A.  
LEPECQ AND F. FORBES. 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>.
- [6] FRASER CAMERON, M.Sc. AND GÜNTER NIEMEYER, Ph.D. AND BRUCE  
A. BUCKINGHAM, M.D. 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](https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/193229680900300505).
- [7] HYUNJIN LEE, Ph.D., BRUCE A. BUCKINGHAM, M.D., DARRELL M.  
WILSON, M.D. AND B. WAYNE BEQUETTE, Ph.D. 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](https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/193229680900300511).
- [8] MUDR. PAVLÍNA PIŤHOVÁ. Inzulínové 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>.
- [9] PELIKÁNOVÁ TEREZIE A BARTOŠ VLADIMÍR. *Praktická diabetologie*.  
Maxdorf, 2010. ISBN 978-80-7345-216-2.

- [10] PERUŠIČOVÁ JINDRA. *Diabetes mellitus 1. typu*. Geum, 2007. ISBN 978-80-86256-49-8.
- [11] 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/>.
- [12] PSOTTOVÁ JANA. *Praktický průvodce cukrovkou III*. Maxdorf s. r. o, 2019. ISBN 978-80-7345-630-6.
- [13] RAMKISSOON, CHARRISE M. AND HERRERO, PAU AND BONDIA, JORGE AND VEHI, JOSEP. 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>.
- [14] RYBKA JAROSLAV. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. Grada, 2007. ISBN 9788024716718.
- [15] 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>.
- [16] 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>.