

SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA V BRATISLAVE  
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY

Ing. Tomáš Ludwig

# BIOKYBERNETICKÉ MODELY DIABETU 1. TYPU

Autoreferát dizertačnej práce

Na získanie vedecko-akademickej hodnosti  
philosophiae doctor, PhD.

v odbore doktorandského štúdia  
9.2.7 Kybernetika

Bratislava 2015

Dizertačná práca bola vypracovaná v dennej forme doktorandského štúdia na Ústave robotiky a kybernetiky Fakulty elektrotechniky a informatiky Slovenskej technickej univerzity v Bratislave.

Predkladateľ: Ing. Tomáš Ludwig

Ústav robotiky a kybernetiky  
Fakulta elektrotechniky a informatiky, STU v Bratislave  
Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava

Školiteľ: doc. Ing. Eva Miklovičová, PhD.

Ústav robotiky a kybernetiky  
Fakulta elektrotechniky a informatiky, STU v Bratislave  
Ilkovičova 3, 812 19 Bratislava

Oponenti: prof. Ing. Mikuláš Alexik, PhD.

Fakulta riadenia a informatiky, ŽU v Žiline  
Univerzitná 8215/1, 010 26 Žilina

prof. Ing. Boris Rohal-Ilkiv, CSc.

Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, STU  
v Bratislave  
Radlinského 9, 812 37 Bratislava

Autoreferát bol rozoslaný dňa: .....

Obhajoba dizertačnej práce sa koná .....  
pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce v odbore doktorand-  
ského štúdia vymenovanou predsedom spoločnej odborovej komisie dňa  
....., číslo odboru: 9.2.7, odbor doktorandského štúdia: Ky-  
bernetika, na Ústave robotiky a kybernetiky Fakulty elektrotechniky  
a informatiky Slovenskej technickej univerzity v Bratislave, Ilkovičova 3,  
812 19 Bratislava.

## **Názov**

Biokybernetické modely diabetu 1. typu

## **Anotácia**

Dizertačná práca sa zaoberá vytváraním kybernetických modelov ochorenia diabetes mellitus 1. typu a identifikáciou ich parametrov. V úvodnej časti práce sú popísané príznaky a príčiny vzniku ochorenia diabetes mellitus a aktuálne možnosti liečby. V ďalšej časti je navrhnutý diabetický denník vo forme mobilnej aplikácie so zreteľom na jednoduchosť používania a predovšetkým na následné počítačové spracovanie dát pre potreby identifikácie parametrov modelov. Následne je navrhnutý jednoduchý empirický model diabetu, ktorého parametre sú interpretovateľné z pohľadu bežnej lekárskej praxe. Navrhnutým postupom identifikácie sú identifikované na základe dát z kontinuálneho merania koncentrácie glukózy v krvi a dát z diabetického denníka. Navrhnutý empirický model je porovnaný s modelmi z literatúry, pričom výsledky sú rovnako kvalitné, avšak nami navrhnutý model odstraňuje niektoré nedostatky publikovaných modelov. Prezentované sú aj dva simulátory subjektu založené na fyziológii diabetu, ktorých štruktúra vychádza zo známych modelov od R.N. Bergmana a R. Hovorku. Pri identifikácii sú opäť využité reálne namerané a zozbierané dáta z prostredia bežného života. Identifikáciou a verifikáciou prezentovaných simulátorov je ukázaná ich vhodnosť pre návrh riadiacich algoritmov systémov automatického dávkovania inzulínu a edukačné účely.

## **Title**

Biocybernetic Models of Type 1 Diabetes Mellitus

## **Abstract**

This thesis covers the design of cybernetic models of type 1 diabetes mellitus and the identification of their parameters. The causes and symptoms together with the actual treatment are described. A design of diabetic diary with the focus on ease of use and consecutive computer processing of data needed for identification of model parameters is presented. Next, a simple empirical model of diabetes is proposed. Its parameters have a physiological interpretation used by medical community. The identification of these parameters is based on the proposed methods using the data obtained from continuous glucose monitoring system and diabetic diary. The proposed empirical model is compared with models published in the literature with the same results, however the proposed model overcomes some limitations of the other models. Two simulators of type 1 diabetes subject are presented. Their structure was based on the famous R.N. Bergman and R. Hovorka models. The data used for identification was obtained in real world conditions. Through identification and verification of the presented simulators the suitability for further controller design of automated insulin dosing systems and educational purposes was shown.

# 1. Úvod

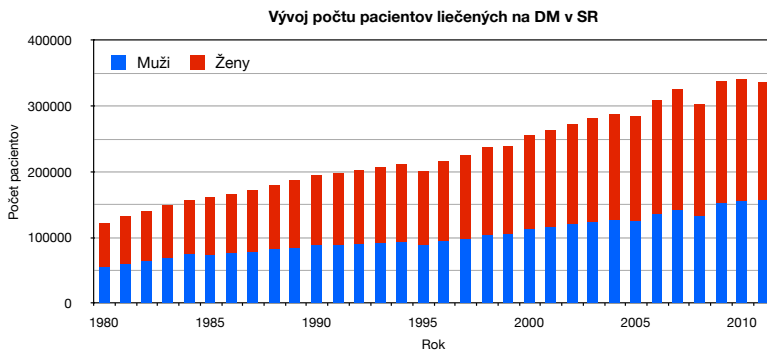
Biokybernetika je oblasť aplikácie kybernetiky do biologických vied. Biológia s využitím teórie systémov umožňuje hlbšie pochopiť a spoznať ako fungujú biologické procesy v živých organizmoch. Táto práca sa venuje štúdiu procesov prebiehajúcich v ľudskom tele, ktoré trpí ochorením diabetes mellitus (DM).

Prečo diabetes mellitus? Podľa štatistiky International Diabetes Federation (IDF) z roku 2013 trpí chorobou diabetes mellitus celosvetovo až 382 miliónov ľudí, pričom 46% z nich ešte nebola táto choroba diagnostikovaná. Hrozivá je aj úmrtnosť 5,1 milióna na následky choroby DM. Medzi krajiny s najvyšším výskytom tohto ochorenia patrí Čína (98.4 M výskytov), India (65.1 M výskytov) a USA (24.4 M výskytov). V roku 2013 bolo do výskumu v oblasti DM investovaných až 548 miliárd USD [17].

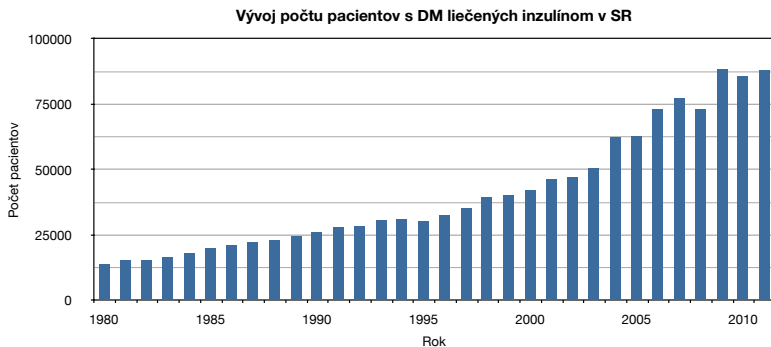
Na Slovensku bolo podľa dostupných štatistík z roku 2012 celkovo zaznamenaných 342 124 pacientov trpiacich na DM, čo tvorí 1,834 % obyvateľstva. Pacientov liečených inzulínom bolo 99 177, z čoho výskyt DM typu 1 bol potvrdený celkovo 28 321 pacientom. Štatistický vývoj v SR za posledných 33 rokov je zobrazený na Obr. 1 a Obr. 2. Priemerný medziročný nárast výskytu ochorenia DM od roku 1980 je na Slovensku 3.23%. [18] [5]

V prvej časti tejto práce budeme bližšie analyzovať chorobu diabetes mellitus ako takú - jej príčiny, jej príznaky, aké procesy prebiehajú v tele pacienta, aké následky môže mať neliečená choroba. V ďalších častiach práce sa budeme venovať iba diabetu typu 1.

Naším prvým cieľom bude návrh vhodného spôsobu zberu údajov z prostredia bežného života, t.j. zo štandardného diabetického denníka a zo systému kontinuálneho merania glykémie, pričom sa zameriame na následné počítačové spracovanie údajov pre potreby identifikácie.



Obr. 1: Vývoj počtu pacientov liečených na DM v SR od roku 1980 s rozdelením podľa pohlavia.



Obr. 2: Vývoj počtu pacientov s DM liečených inzulínom v SR od roku 1980.

Jadrom práce je modelovanie diabetu 1. typu s využitím metód identifikácie dynamických systémov. Cieľom je model, ktorý na základe dostupných dát vystihuje priebeh glykémie (koncentrácie glukózy v krvi). Zároveň zohľadňuje ďalšie dostupné relevantné údaje o modelovanom subjekte, napr. typ inzulínu, denný režim a podobne. Takýto model je možné využiť pri simulačných experimentoch, ktorých cieľom je odhad vplyvu zmeny druhu inzulínu, verifikácia automatizovaného dávkovania inzulínu alebo tiež diabetická edukácia.

Na základe modelov publikovaných v literatúre navrhujeme simulátory (modely) diabetu, ktoré zvládnu dostatočne presne popisovať vývoj glykémie a sú zároveň dostatočne jednoduché, aby boli vhodné na aplikáciu štandardných systémov riadenia. Následne navrhujeme metódy prispôsobenia parametrov týchto simulátorov na základe zozbieraných dát na konkrétny subjekt. Okrem časového priebehu glykémie využijeme aj informácie o množstve prijatých sacharidov a dávkach inzulínu.

V modeloch sa pokúsime identifikovať parametre, ktoré sú interpretovateľné z pohľadu bežnej lekárskej praxe. Takéto modely majú vyššiu šancu byť akceptované diabetológmi a sú oveľa vhodnejšie na edukačné účely.

## 1.1. Ciele dizertačnej práce

Cieľom práce je návrh kybernetických modelov fyziologických procesov ochorenia diabetes mellitus 1. typu a identifikácia ich parametrov tak, aby výstup zodpovedal konkrétnemu človeku s diabetom. Jednotlivé úlohy práce sú nasledovné:

1. Návrh metód pre zber a spracovanie údajov zo systému pre kontinuálne monitorovanie koncentrácie glukózy (CGM) v krvi a zo štandardného diabetického denníka, potrebných pri návrhu a identifikácii

biokybernetických modelov diabetu 1. typu.

2. Využitie metód identifikácie (dynamických) systémov pri modelovaní ochorenia diabetes 1. typu. Predpokladom je súbor vstupno-výstupných dát.
3. Modifikácia modelov založených na fyziológii metabolizmu glukózy dostupných v literatúre s cieľom reflektovať dostupné dáta konkrétneho subjektu na základe vstupných informácií o množstve prijatých sacharidov a podaných dávkach inzulínu.

## 2. Výsledky práce

Nasleduje zhodnotenie a opis prínosov jednotlivých kapitol dizertačnej práce, pričom z jadra práce sme vybrali jednu kompletnú kapitolu zameranú na identifikáciu parametrov simulátora diabetu s Bergmanovým minimálnym modelom s cieľom prispôsobiť tento simulátor konkrétnemu subjektu.

### 2.1. Diabetický denník a zber dát

V prvej časti práce sme na základe skúseností z projektu DiaDAQ, zameraného na zber diabetologických dát v rozsahu kvalitného diabetického denníka, sumarizovali množinu dát nevyhnutných pre modelovanie diabetu (glykémia, dávky a typ inzulínu, prijaté SJ a pod.), ako aj doplnkové informácie, ktoré môžu pomôcť pri vyhodnocovaní nameraných dát (zloženie stravy, fyzický a psychický stav pacienta a pod.). Vysvetlili sme aj vlastnosti a princíp fungovania základných technických prostriedkov používaných v bežnej praxi na meranie glykémie a dávkovanie inzulínu. Zber kvalitných dát a ich spracovanie nie je triviálna úloha. Pre zjednodušenie tohto procesu sme navrhli diabetický denník vo forme mobilnej aplikácie. Navrhli sme jednoduché používateľské rozhranie a špecifikovali jej funkcionalitu. Definovali sme aj základné princípy spracovania dát.

### 2.2. Empirické modely diabetu

Ďalšia kapitola práce bola venovaná empirickým modelom diabetu. V tejto kapitole sme navrhli vlastný empirický model so štruktúrou porovnateľnou s modelmi tejto triedy publikovanými v literatúre. Na vybraných dátach (z časového úseku raňajok) sme identifikovali parametre nášho modelu a dvoch modelov z literatúry. Kvalitatívne dosiahol náš model rovnaké výsledky ako modely publikované v literatúre. Vyhodnotenie pomocou metrík VAF a RMSE je uvedené v tabuľkách Tab. 6 až 8 v dizertačnej práci.

Výhodu nášho modelu vidíme v tom, že neobsahuje integrátory, presnejšie nie je to astatický systém, ako uvedené modely z literatúry. Preto nie je nutná re-inicializácia integrátorov pri každom novom vstupnom impulze (príjem SJ a dávky inzulínu), ktorá pri modeloch z literatúry zabezpečuje odstránenie nežiadúceho driftu výstupu modelu. Náš model

je teda teoreticky možné použiť aj na simuláciu dlhších časových úsekov ako iba úsek po jedle.

Zároveň sme zachovali rovnaké jednotky vstupných a výstupných veličín, ako aj jednotky parametrov modelu. To znamená, že sú taktiež interpretovateľné z pohľadu klinickej praxe. Jedná sa o parameter  $K_i$  [mmol/l/U], ktorý reprezentuje inzulínovú citlivosť IS a pomer parametrov  $K_i/K_c$  [g/U], ktorý reprezentuje inzulín-sacharidový pomer CR. Oba tieto parametre sa používajú v bolus kalkulátoroch na výpočet bolusovej dávky inzulínu.

Vhodnosť štruktúry nášho modelu sme dokázali aj dosiahnutými výsledkami identifikácie parametrov IS a CR. Pre náš subjekt ich stanovil diabetológ, podľa času dňa je  $CR = 6$  alebo  $12$  [g/U] a  $IS = 4$  [mmol/l/U] počas celého dňa, viď kapitolu 5.1 v práci. Identifikácia prebehla na nameraných dátach od tohto subjektu a výsledky sa blížia k týmto hodnotám ( $CR = 5,53$  [g/U] a  $IS = 3,98$  [mmol/l/U] pre dni D00 a D03;  $CR = 13,9$  [g/U] a  $IS = 4,03$  [mmol/l/U] pre dni D01 a D02), uvedené sú v Tab. 6 a Tab. 7 v práci.

## 2.3. Individualizácia simulátorov subjektu s diabetom 1. typu

Cieľom tejto časti je individualizovať (prispôbiť) parametre vybraných matematických modelov diabetu 1. typu tak, aby ich výstupy zodpovedali dátam z CGM systému konkrétneho subjektu. Ako základ využijeme dva modely diabetu založené na fyziológii – Bergmanov minimálny model (kapitola 4.2 v práci) a Hovorkov model.

Oba modely sa skladajú z 3 častí – model inzulín-glukózového systému, model vstrebávania glukózy z tráviaceho traktu a model vstrebávania inzulínu z podkožia. Rozdiely sú v matematických opisoch jednotlivých subsystemov. Bloková schéma prvého simulátora je znázornená na Obr.3 (v druhom simulátore bude namiesto Bergmanovho modelu použitý Hovorkov model).

Pre identifikáciu zodpovedajúcich podsystémov modelu sa využijú aj dáta o farmakokinetike  $PK^1$  a farmakodynamike  $PD^2$  konkrétneho inzulínu, ktorý subjekt používal.

Pre účely tejto publikácie sme vybrali jednu kompletnú kapitolu – individualizáciu simulátora diabetu s Bergmanovým minimálnym modelom.

## 2.4. Subjekt a CGM dáta

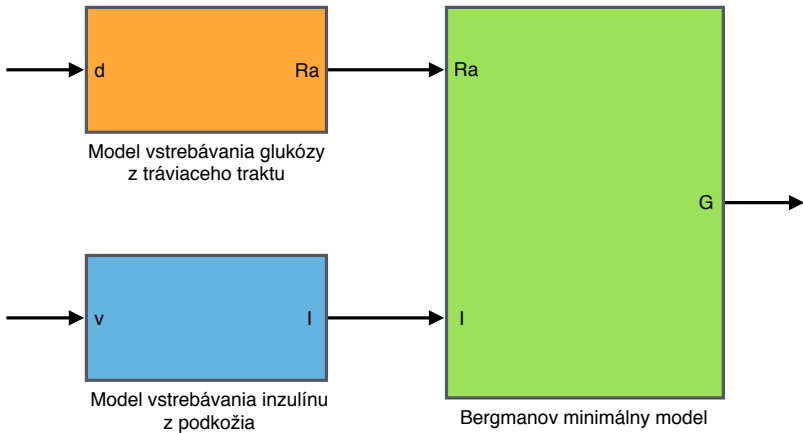
Ide o dáta od jedného subjektu, vek 14 rokov, hmotnosť  $BW = 64,6$  [kg]. Subjekt používa inzulínovú pumpu s rýchlo účinkujúcim inzulínom NovoRapid (insulin Aspart). Informácie o farmakokinetike (PK) a farmakodynamike (PD) inzulínu Aspart sú publikované v literatúre [28][26].

Dalšie parametre súvisiace s konkrétnym uvažovaným subjektom sú nasledovné. Priemerná rýchlosť podávania bazálneho inzulínu počas 24

---

<sup>1</sup>z anglického Pharmacokinetics

<sup>2</sup>z anglického Pharmacodynamics



Obr. 3: Bloková schéma navrhnutého simulátora s Bergmanovým modelom inzulín-glukózového systému

hodín je 1,09 [U/h]. Na základe meraní počas nocí uvažujeme, že táto rýchlosť podávania bazálneho inzulínu zodpovedá bazálnej glykémii 8,5 [mmol/l].

Celá sada dát je uvedená v prílohe dizertačnej práce. Pre identifikáciu budeme používať vybrané štyri časové úseky, pričom každý obsahuje dáta z jedného dňa. Celkovo sú teda k dispozícii dáta zo štyroch dní – D00, D01, D02 a D03.

## 2.5. Simulátor diabetu založený na Bergmanovom minimálnom modeli

Pri návrhu jednoduchého simulátora vychádzame z Bergmanovho minimálneho modelu, ktorý popisuje inzulín-glukózovú dynamiku. Parametre modelu uvažujeme priamo index citlivosti na inzulín  $S_I$  a index účinku glukózy  $S_G$ . Rovnica popisujúca dynamiku glukózy (rovnica 4.2.1 v práci) je rozšírená o vstrebávanie glukózy z tráviaceho traktu nasledovne:

$$\dot{G}(t) = -(S_G + X(t))G(t) + S_G G_b + \left(\frac{1}{V_G}\right) Ra(t) \quad (1)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2 X(t) + p_2 S_I (I(t) - I_b) \quad (2)$$

Parameter  $V_G$  [dl/kg] reprezentuje objem na kilogram telesnej hmotnosti BW [kg], do ktorého sa distribuuje glukóza. Popis ostatných signálov a parametrov modelu je rovnaký ako v kapitole 4.2 Tab. 2 dizertačnej práce.

Model má 2 vstupy,  $I(t)$  vyjadruje koncentráciu inzulínu v plazme,  $Ra(t)$  je rýchlosť prísunu glukózy do plazmy. Vo všeobecnosti sú možné dva zdroje glukózového toku  $Ra(t)$  – vstrebávanie glukózy z tráviaceho



Označenie	Jednotka	Popis
$Ra(t)$	[mg/kg/min]	rýchlosť prísunu glukózy do plazmy (výstup)
$d(t)$	[mg/kg/min]	rýchlosť prísunu glukózy do 1. bloku v čase jedla
$A_G$	[bezrozmerné]	vyjadruje, koľko percent prijatých sacharidov sa reálne strávi a dostane do krvného obehu
$T_D$	[min]	časová konštanta
$D(t)$	[mg/kg]	množstvo skonzumovaných sacharidov

Tab. 1: Popis parametrov modelu vstrebávania glukózy z tráviaceho traktu

traktu a priama intravenózna infúzia glukózy. Oba signály ( $I(t)$  a  $Ra(t)$ ) sú výstupom dvoch vstupných blokov (Obr.3). Výstupom celého modelu je koncentrácia glukózy v plazme  $G(t)$ .

### 2.5.1. Model vstrebávania glukózy z tráviaceho traktu

Tento podsystem opisuje vstrebávanie glukózy z tráviaceho traktu do krvi, teda výstupom podsystemu je signál  $Ra(t)$  [mg/kg/min]. Rovnice podsystemu sú v tvare

$$\dot{D}(t) = -\left(\frac{1}{T_D}\right) D(t) + \left(\frac{1}{T_D}\right) A_G d(t) \quad (3)$$

$$\dot{Ra}(t) = -\left(\frac{1}{T_D}\right) Ra(t) + \left(\frac{1}{T_D}\right) D(t) \quad (4)$$

Popis parametrov a signálov je v Tab.1. Vstup  $d(t)$  zodpovedá rýchlosti prísunu karbohydrátov (sacharidov) v čase konzumácie jedla, inak povedané signál  $d(t)$  je impulz šírky jednej periódy vzorkovania, pričom plocha impulzu zodpovedá množstvu skonzumovaných karbohydrátov.

### 2.5.2. Model vstrebávania inzulínu

Vstrebávanie inzulínu z podkožia do krvi je popísané 3 diferenciálnymi rovnicami, podobne ako v modeloch od Hovorku *et al.* [15] alebo Herrera *et al.* [13] nasledovne

Označenie	Jednotka	Popis
$I(t)$	$[\mu\text{U}/\text{kg}]$	koncentrácia inzulínu v plazme
$S_1(t)$	$[\mu\text{U}/\text{kg}]$	stavy v jednotlivých blokoch
$S_2(t)$	$[\mu\text{U}/\text{kg}]$	
$v(t)$	$[\mu\text{U}/\text{kg}/\text{min}]$	rýchlosť podávania inzulínu do podkožia (vstup)
$T_I$	$[\text{min}]$	časová konštanta podsystemu
$k_I$	$[1/\text{min}]$	rýchlosť samovoľného ubúdania inzulínu v plazme
$V_I$	$[\text{dl}/\text{kg}]$	objem distribúcie inzulínu na jednotku váhy

Tab. 2: Popis parametrov modelu vstrebávania inzulínu z podkožia

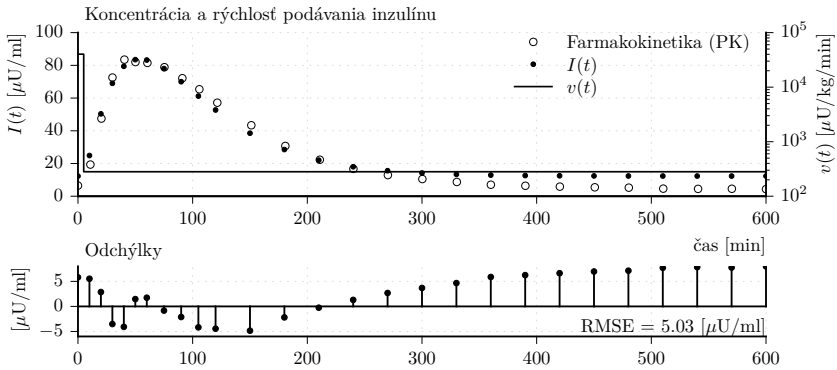
$$\dot{S}_1(t) = -\left(\frac{1}{T_I}\right) S_1(t) + v(t) \quad (5a)$$

$$\dot{S}_2(t) = -\left(\frac{1}{T_I}\right) S_2(t) + \left(\frac{1}{T_I}\right) S_1(t) \quad (5b)$$

$$\dot{I}(t) = -k_I I(t) + \left(\frac{1}{T_I}\right) \left(\frac{1}{V_I}\right) S_2(t) \quad (5c)$$

Popis parametrov a signálov tohto subsystemu je uvedený v Tab.2. Vstupný signál  $v(t)$  má tvar:

$$v(t) = v_b + v_B \delta(t) \quad (6)$$



Obr. 4: Výsledok identifikácie modelu vstrebávania inzulínu. Uvažovaný bolus inzulínu  $0,2 [\text{U}/\text{kg}]$  zodpovedá  $12,92 [\text{U}]$ .

kde  $v_b$  je bazálny prísun inzulínu, ktorý na výstupe tohto subsystému zabezpečí bazálnu hodnotu koncentrácie inzulínu v plazme  $I_b$ . Signál  $v_B\delta(t)$  je aproximáciou Diracovho impulzu, ktorého šírka je zvyčajne 1 perióda vzorkovania  $T_{vz}$  a plocha zodpovedá podanému bolusu. Celkový vstup je potom tvorený súčtom bazálneho prísunu inzulínu a podaných bolusov.

Bazálny stav systému 5, t.j. keď  $I(t) = I_b$  je nasledovný:

$$S_1(0) = S_2(0) = \frac{k_I I_b}{T_I V_I} \quad (7)$$

$$v_b = \frac{1}{T_I} S_1(0) \quad (8)$$

### 2.5.3. Identifikácia parametrov simulátora

#### Podsystém vstrebávania inzulínu – PK dáta

Prvým krokom pri prispôbovaní modelu je identifikácia parametrov podsystému vstrebávania inzulínu. Identifikácia je založená na využití dostupných dát o farmakokinetike (PK) daného inzulínu.

Farmakokinetika inzulínu (Aspart) je znázornená na Obr. 4. Bazálna koncentrácia inzulínu nameraných PK dát je 6,5 [ $\mu\text{U}/\text{ml}$ ]. Dáta boli získané technikou euglykemický clamp pričom bol podaný bolus 0,2 [ $\text{U}/\text{kg}$ ] podkožne do abdominálnej steny [26]. V tomto prípade bolus zodpovedá 12,88 [ $\text{U}$ ], teda  $v_B(t) = 40000$  [ $\mu\text{U}/\text{kg}/\text{min}$ ] počas prvej periódy vzorkovania  $T_{vz} = 5$  [ $\text{min}$ ], pričom ďalej je  $v_B(t) = 0$ . Priemerná rýchlosť podávania bazálneho inzulínu je známa zo záznamov inzulínovej pumpy subjektu. Priemer je 1,09 [ $\text{U}/\text{h}$ ] čo zodpovedá  $v_b = 281,218$  [ $\mu\text{U}/\text{kg}/\text{min}$ ], kde index  $b$  označuje bazálnu rýchlosť. Výsledný signál  $v(t)$  je súčtom bolusovej časti  $v_B(t)$  a bazálnej časti  $v_b$  (rovnica (6)) ako je znázornené na Obr. 4.

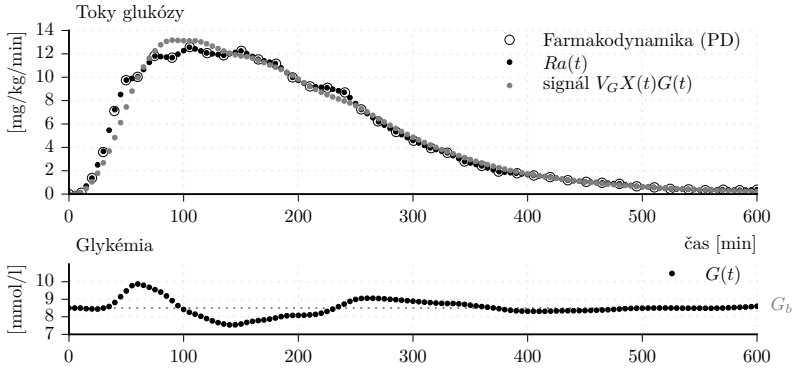
V bazálnom (ustálenom) stave podsystému (5), pre dané  $v_b$ , je bazálna koncentrácia inzulínu  $I_b$  daná množinou parametrov  $T_I$ ,  $k_I$  a  $V_I$  (z rovníc (7) a (8)). Avšak impulzná charakteristika je tiež daná touto množinou parametrov. Preto je cieľom identifikovať vektor neznámych parametrov  $\Theta_1 = [T_I \quad k_I \quad V_I]$  tak aby sa minimalizovala odchýlka medzi simulovanou koncentráciou inzulínu  $I(t)$  a známym priebehom koncentrácie inzulínu – farmakokinetikou PK.

Uvažujeme optimalizačný problém nelineárnej metódy najmenších štvorcov v tvare

$$\min \quad \|y - \hat{y}(\Theta_1)\|^2 + \gamma (V_{In} - V_I)^2 \quad (9)$$

kde  $y$  je vektor nameraných hodnôt PK a  $\hat{y}$  je vektor zodpovedajúcich simulovaných hodnôt. Uvažuje sa regularizácia, kde  $V_{In}$  je normálna hodnota distribučného objemu inzulínu (vyvodené z literatúry [15][23]). V tomto prípade  $V_{In} = 100$  [ $\text{dl}/\text{kg}$ ] a  $\gamma = 5 \times 10^{-4}$  je váhový koeficient.

Výsledné identifikované parametre podsystému (5) sú  $T_I = 44,55$  [ $\text{min}$ ],  $k_I = 0,1645$  [ $1/\text{min}$ ] a  $V_I = 138,8$  [ $\text{dl}/\text{kg}$ ]. Výsledný simulovaný priebeh koncentrácie inzulínu je porovnaný s nameraným priebehom na Obr. 4.



Obr. 5: Výsledok identifikácie indexu inzulínovej citlivosti  $S_I$  a doby (dynamiky) účinku inzulínu  $p_2$ . Signál  $Ra(t)$  zodpovedá farmakodynamike PD.

### Index inzulínovej citlivosti a doba účinku inzulínu (PD dáta)

V tomto kroku sa identifikujú parametre súvisiace s indexom inzulínovej citlivosti a s takzvanou dobou účinkovania inzulínu (angl. insulin action time), čo je doba, počas ktorej je daný bolus aktívny. Konkrétne ide o parametre  $S_I$  a  $p_2$ . Tieto parametre určujú dynamiku signálu  $X(t)$ .

Princípom merania farmakodynamiky je udržiavanie ustálenej (bazálnej) koncentrácie glukózy v krvi po podaní bolusu inzulínu. Glykémia sa udržiava externou intravenóznou infúziou glukózy. Priebeh tejto infúzie zodpovedá farmakodynamike (PD dáta) a z princípu tiež signálu  $Ra(t)$  v rovnici (1). PD dáta a zodpovedajúci signál  $Ra(t)$  sú znázornené na Obr. 5.

Rovnicu (1) môžeme prepísať do tvaru

$$\dot{G}(t) = -S_G(G(t) - G_b) + \frac{1}{V_G} \left( Ra(t) - V_G X(t)G(t) \right) \quad (10)$$

Počas merania farmakodynamiky sa teoreticky  $\dot{G}(t) = 0$  a je možné predpokladať, že  $G(t) \approx G_b \quad \forall t$ . Potom má parameter  $S_G$  len minimálny vplyv pri dosahovaní  $\dot{G}(t) = 0$ . Preto v simuláciách, kde je signál  $Ra(t)$  daný PD dátami, budeme v tejto práci uvažovať  $S_G = 0$ .

Distribučný objem glukózy  $V_G$  je parameter, ktorý je vo vzťahu k telesnej hmotnosti. Je možné ho odhadnúť na základe hodnôt uvedených v literatúre, viď [15] a referencie tam uvedené. V tomto prípade sa uvažuje konštantná hodnota  $V_G = 1,467$  [dl/kg], resp.  $V_G = 0,1467$  [l/kg].

Cielom je identifikovať vektor neznámych parametrov  $\Theta_2 = [S_I \quad p_2]$  tak, aby bola odchýlka medzi simulovanou glykémiou a bazálnou hodnotou  $G_b$  (parameter subjektu) minimalizovaná. Hodnotu  $G_b$  predpokladáme ako danú a signál  $Ra(t)$  je daný PD dátami. Úlohu je možné formulovať ako

úlohu nelineárnej metódy najmenších štvorcov v tvare

$$\min \|G_b - \hat{y}(\Theta_2)\|^2 \quad (11)$$

kde  $\hat{y}$  je vektor simulovaných vzoriek glykémie.

Pre identifikáciu s využitím PD dát sme použili hodnotu  $G_b = 8,5$  [mmol/l] ( $G_b = 153$  [mg/dl]). Bolus inzulínu je rovnaký ako v predchádzajúcej časti, t.j.  $0,2$  [U/kg] čo zodpovedá  $12,92$  [U]. Výsledné identifikované parametre rovnice (1) sú  $S_I = 0,00159$  [ml/ $\mu$ U/min] a  $p_2 = 0,0106$  [1/min]. Obr. 5 ukazuje, že simulovaný priebeh glykémie  $G(t)$  je udržiavaný dostatočne blízko bazálnej hodnoty. Z pohľadu simulačného modelu je to dané signálom  $V_G X(t)G(t)$ , ktorý zodpovedá účinku inzulínu v modeli, resp. úbytku glukózy. Keďže tento signál sa prakticky zhoduje so signálom  $Ra(t)$  (prísun glukózy), glykémia ostáva na bazálnej úrovni.

### Finalizácia individualizácie (CGM dáta)

Zvyšné parametre simulátora subjektu s diabetom 1. typu, ktoré je ešte potrebné identifikovať, sú  $S_G$  a  $T_D$ .

Parameter  $A_G$  [bezrozmerné] vyjadruje zlomok sacharidov, ktoré sa efektívne vstrebali z celkového množstva prijatých sacharidov v jedle. Hodnota tohto parametra je zvyčajne medzi  $0,8$  and  $0,95$ , [13][15]. V tomto prípade budeme uvažovať  $A_G = 0,95$ .

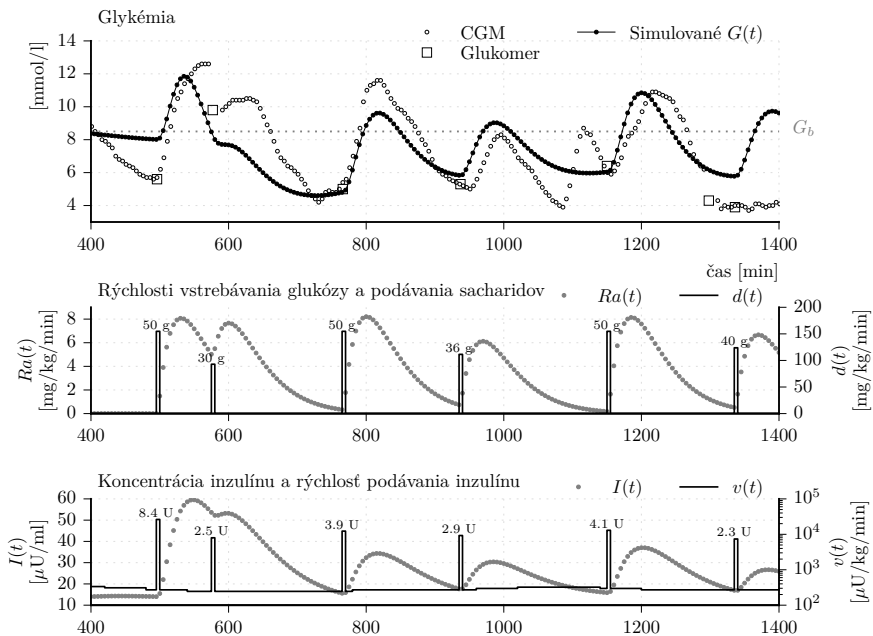
Identifikácia je založená na CGM dátach. Na hornom paneli Obr. 6 sú zobrazené reprezentatívne CGM dáta. Pre porovnanie sú zobrazené aj údaje z glukomera.

CGM dáta sú samozrejme závislé od dávkovania inzulínu a to ako bazálneho tak aj bolusového. Údaje o dávkovaní inzulínu sú zaznamenané v inzulínovej pumpe. Čas a množstvo prijatých sacharidov boli tiež zaznamenané v pumpe vzhľadom na používanie bolus kalkulátora. Všetky spomenuté dáta boli použité ako vstup simulátora. Výstup podsystému vstrebávania inzulínu, ktorý bol identifikovaný v predchádzajúcich častiach, je znázornený na spodnom paneli Obr. 6. Zvyšné skôr identifikované parametre boli tiež použité v simulátore.

Cieľom je identifikovať vektor neznámych parametrov  $\Theta_3 = [S_G \ T_D]$  tak, aby odchýlka medzi CGM dátami a výstupom simulátora bola minimalizovaná. V tomto prípade boli pre identifikáciu použité dáta z intervalu  $500$  až  $1200$  minút z CGM dát uvedených na Obr. 6. Problém môže byť formulovaný ako úloha nelineárnej metódy najmenších štvorcov v tvare

$$\min \|y - \hat{y}(\Theta_3)\|^2 \quad (12)$$

kde  $y$  je vektor nameraných CGM dát a  $\hat{y}$  je vektor simulovaných hodnôt glykémie. Prvým identifikovaným parametrom je parameter  $T_D = 33,474$  [min] z podsystému vstrebávania glukózy (3) a druhým je parameter  $S_G = 0,032$  [1/min]. Týmto je individualizácia simulátora založeného na Bergmanovom modeli kompletná.



Obr. 6: Porovnanie CGM dát s výstupom individualizovaného simulátora subjektu s diabetom 1. typu

## 2.5.4. Validácia

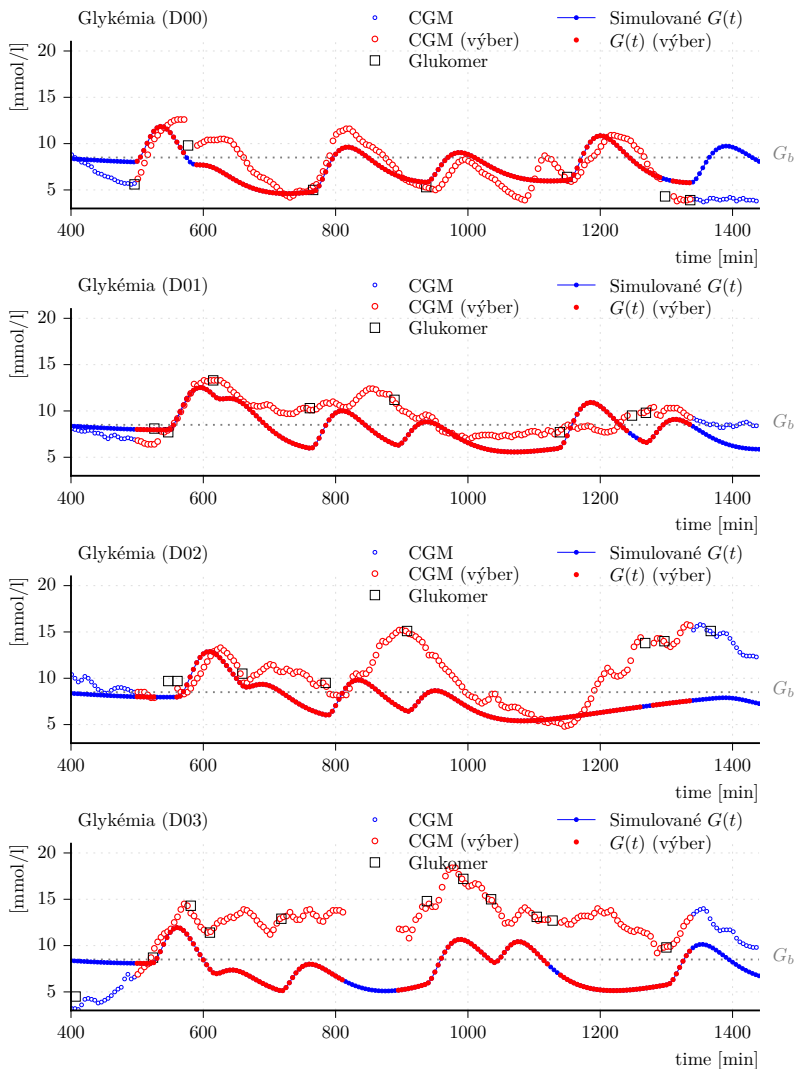
V tejto časti je individualizovaný simulátor validovaný s využitím CGM dát z iných dní ako zo dňa, z ktorého boli použité dáta pre identifikáciu. V simulátore sú použité uvedené identifikované parametre modelu z predchádzajúcich častí. Hlavným účelom simulátora je simulácia priebehu glykémie, preto je vyhodnotenie a validácia založená na porovnaní simulovanej glykémie a nameraných CGM dát.

Vyhodnocovať kvalitu identifikovaného modelu budeme opäť pomocou metrík VAF a RMSE z kapitoly 5.5 dizertačnej práce. Pridáme ešte jednoduché kritérium zhody SFM<sup>3</sup> v tvare

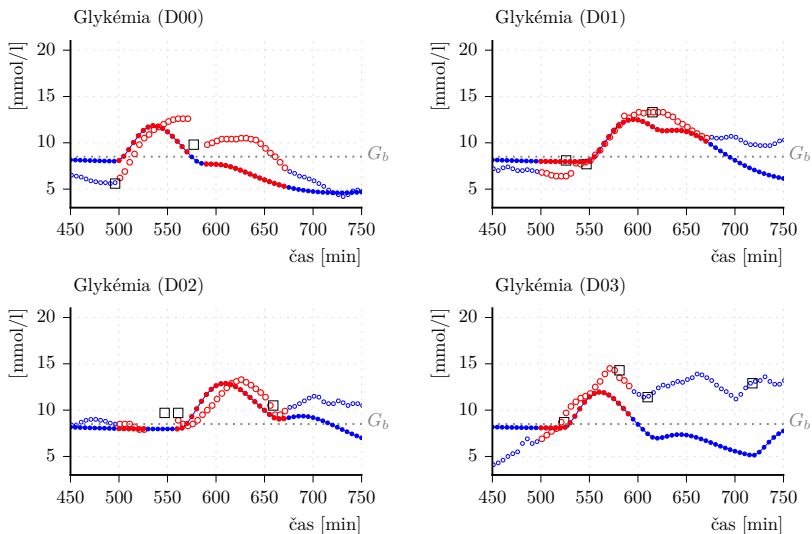
$$\text{SFM} = \left( 1 - \frac{\sqrt{(y_{CGM} - y)^T (y_{CGM} - y)}}{\sqrt{(y_{CGM} - \bar{y})^T (y_{CGM} - \bar{y})}} \right) \times 100\% \quad (13)$$

kde  $\bar{y}$  je priemer prvkov dátového vektora  $y_{CGM}$  a  $y$  je výstup identifikovaného modelu (simulovaná glykémia). SFM je rovnaká metrika ako  $fit$  [%]

<sup>3</sup>z anglického Simple Fit Metric



Obr. 7: Porovnanie CGM dát každého dňa so simulovaným priebehom glykémie



Obr. 8: Porovnanie CGM dát z obdobia raňajok každého dňa so simulovaným priebehom glykémie. Legenda ku grafom je zhodná s Obr. 7

použitá v System Identification Toolbox pre SW Matlab.

Model bol identifikovaný s využitím CGM dát z dňa D00. Avšak ako bolo uvedené skôr, nie všetky dáta v rámci tohto dňa boli použité pre identifikáciu. Použitý úsek je vyznačený na Obr. 7 ako *CGM (výber)*. Rovnaký úsek je použitý pre vyhodnotenie verifikácie modelu.

Dáta z ostatných dní (D01 až D03) boli použité pre validáciu modelu. Podobne ako pri verifikácii bol pri vyhodnocovaní porovnávaný iba zvolený úsek dát. Grafické porovnanie nameraných CGM dát a simulovanej glykémie je zobrazené na Obr. 7. Výsledky verifikácie a validácie sú sumarizované v Tab. 3.

Navrhlí sme postup, ako pomocou dostupných informácií dospieť k individualizovaným parametrom tohoto simulátora. Za dostupné informácie

Dáta	VAF [%]	RMSE [mmol/l]	SFM ( <i>fit</i> ) [%]
D00	54.37	1.64	30.78
D01	9.22	2.14	-17.31
D02	13.92	3.62	-27.82
D03	-25.53	5.82	-195.56

Tab. 3: Vyhodnotenie verifikácie simulátora subjektu s T1DM pre deň D00 a validácia modelu pre dni D01 až D03



Dáta	VAF [%]	RMSE [mmol/l]	SFM ( <i>fit</i> ) [%]
D00	-26.61	2.5	-51.63
D01	84.93	1.00	60.61
D02	70.71	0.98	45.35
D03	71.26	1.8	25.30

Tab. 4: Validácia modelu pre obdobie raňajok. Namerané CGM dáta a simulovaná glykémia sú na Obr. 8.

považujeme informáciu o používanom inzulíne, a teda informáciu o jeho farmakokinetike a farmakodynamike (z literatúry), informácie o prijatých sacharidoch, informácie o glykémii z CGM systému a glukometra, informáciu o priemernej rýchlosti podávania bazálneho inzulínu (z inzulínovej pumpy) a bazálnu glykémiu (prípadne cieľovú glykémiu). Dá sa skonštatovať, že sa jedná o dáta zo štandardného diabetického denníka a inzulínovej pumpy.

V prvom kroku individualizácie sme identifikovali parametre podsystemu vstrebávania inzulínu na základe farmakokinetiky inzulínu. Tento podsystem nie je ovplyvňovaný ostatnými časťami modelu.

Z informácie o farmakodynamike inzulínu bolo možné identifikovať parametre ( $S_I$  a  $p_2$ ) ovplyvňujúce dynamiku účinku inzulínu. Zvyšné parametre ( $S_G$  a  $T_D$ ) sme identifikovali s využitím nameraného priebehu glykémie.

Výsledky validácie modelu pre dáta z celého dňa sú sumarizované v Tab. 3, validácia pre obdobie raňajok je uvedená v Tab. 4. Vzhľadom na charakter dát fituje model v období raňajok namerané dáta presnejšie, v porovnaní s fitovaním dát z celého dňa. Dôvodom je pravdepodobne skutočnosť, že v čase raňajok vplyva na vývoj glykémie oveľa menej faktorov (stres, fyzická aktivita a pod.), ktoré model nedokáže zohľadniť.

Z uvedeného je možné usúdiť, že výhodnejšie je identifikovať parametre modelu separátne pre každé vhodné obdobie dňa (raňajky, obed, večera, noc a podobne). Takéto experimenty by však bolo možné vykonať a overiť iba s kvalitnejšou sadou dát nameraných postupom navrhnutým v kapitole 3.1 dizertačnej práce alebo pri kontrolovaných klinických testoch.

Pomocou validácie individualizovaného simulátora s Bergmanovým modelom sme ukázali, že ak na priebeh glykémie vplyvajú prevažne faktory, s ktorými model počíta, simulátor vystihuje priebeh glykémie dobre, vidí dni D00 či D01 na Obr. 7. Samozrejme, ak vplyvajú aj iné faktory, ktorých vplyv je možné predpokladať v dni D04 na Obr. 7, simulácia nedostatočne vystihuje skutočnú glykémiu. Stále však platí, že hlavné faktory simulátor vystihuje. To umožňuje pozorovať aký veľký vplyv majú, v niektorých časových obdobiach, iné, nemodelované faktory.

### 3. Záver

Diabetes mellitus postihuje po celom svete milióny ľudí. Ich počet neustále narastá a ochorenie postupne naberá pandemický charakter. Neliečený DM môže viesť k vážnym zdravotným komplikáciám, v krajných prípadoch až k smrti.

V úvode tejto práce sme priblížili toto ochorenie - ako vzniká, aké sú jeho príznaky, s akými typmi sa možno stretnúť a aké sú možnosti liečby. Pri diabete 1. typu sa nutne nasadzuje inzulínová liečba, kedy si pacient zvyčajne sám aplikuje a riadi dávky inzulínu a tým hladinu glykémie. Vynechanie pacienta z regulačného procesu, zlepšenie kvality regulácie glykémie, vyšší komfort a bezpečnosť pacienta by mohol priniesť automatizovaný systém dávkovania inzulínu - umelý pankreas.

Jadrom práce je modelovanie a identifikácia ochorenia diabetes mellitus 1. typu. Biokybernetické modely diabetu, ktoré sú dostatočne presné a zároveň primerane jednoduché, môžu výrazne urýchliť vývoj riadiacich algoritmov a pomôcť aj pri edukácii pacientov s týmto ochorením.

Základom pre dobrú identifikáciu parametrov všetkých modelov sú kvalitné dáta. V rámci projektu DiaDAQ sa nám podarilo získať sady meraní zo systému CGM a inzulínovej pumpy. Spracované dáta do grafickej podoby od jedného subjektu sú uvedené v prílohách tejto práce, pričom vhodné časti tejto sady dát sme použili na identifikáciu parametrov prezentovaných modelov.

Zo skúseností z projektu DiaDAQ sme v tejto práci opísali problémy so zberom dát z prostredia bežného života. Jedná sa predovšetkým o zlú disciplínu, neinformovanosť a nepresnosť diabetikov, aj napriek tomu, že niektoré merania boli automatizované samotným meracím systémom. Sumarizovali sme preto množinu dát nevyhnutných pre modelovanie diabetu, ako aj doplnkové informácie, ktoré môžu pomôcť pri vyhodnocovaní nameraných dát. Pre zber dát sme navrhli jednoduchý diabetický denník vo forme mobilnej aplikácie spolu s používateľským rozhraním, pričom sme sa zamerali hlavne na jednoduchosť ovládania a následné počítačové spracovanie dát.

Následne sme navrhli vlastný empirický model so štruktúrou porovnateľnou s modelmi tejto triedy publikovanými v literatúre. Tieto modely nie sú založené na fyziológii diabetu, avšak ich parametre majú fyziologickú interpretáciu. Konkrétne sa jedná o inzulínovú citlivosť IS a inzulín-sacharidový pomer CR, parametre používané v bežnej lekárskej praxi napríklad pri výpočte dávok inzulínu (bolus kalkulátoroch). Pri návrhu sme samozrejme zachovali aj ich jednotky.

Model sme identifikovali na vybraných dátach z časového obdobia raňajok a výsledky sme porovnali s empirickými modelmi uvedenými v literatúre. Nami navrhnutý model dosahuje kvalitatívne rovnaké výsledky, čo sme vyhodnotili pomocou štatistických metrík.

Výhodu nášho modelu vidíme v tom, že to nie je astatický systém, ako uvedené modely z literatúry. Preto nie je nutná re-inicializácia integrátorov pri každom novom vstupnom impulze (príjem SJ a dávky inzulínu), ktorá pri modeloch z literatúry zabezpečuje odstránenie nežiadúceho driftu

výstupu modelu. Náš model je teda teoreticky možné použiť aj na simuláciu dlhších časových úsekov ako iba úsek po jedle.

Vhodnosť štruktúry nášho modelu sme dokázali aj dosiahnutými výsledkami identifikácie parametrov IS a CR, ktoré sa pre uvedený subjekt blížila k hodnotám stanoveným diabetológom. Navrhnutý model je možné použiť na krátkodobú predikciu glykémie a pri edukácii diabetikov, pričom je možné demonštrovať aj vplyv zmeny fyziologických parametrov na vývoj glykémie.

Ďalej sme navrhli postupy identifikácie parametrov dvoch simulátorov diabetu tak, aby ich výstup zodpovedal konkrétnemu subjektu. Spoločnými časťami sú podsystém vstrebávania glukózy z tráviaceho traktu a podsystém vstrebávania inzulínu z podkožia. Inzulín-glukózový podsystém bol v prvom simulátore založený na Bergmanovom minimálnom modeli a v druhom simulátore na Hovorkovom modeli.

Pri individualizácii týchto simulátorov sme využili nielen namerané priebehy glykémie z CGM, ale aj informácie o farmakokinetike a farmakodynamike použitého inzulínu. Parametre modelov sme identifikovali na dátach z jedného dňa a validovali na dátach z iných dní, pričom sme vyhodnocovali niekoľko metrík fitovania dát.

V prípade simulátora s Bergmanovým modelom je navrhnutý postup identifikácie jednoznačný, avšak pri Hovorkovom modeli sme museli overiť dva postupy. Prvý dosahoval z hľadiska fitovania výstupných dát lepšie výsledky, avšak pri simulovaní experimentu merania farmakodynamiky inzulínu sme dostali odlišné glukózové toky (glukóza vstupujúca do systému v porovnaní s glukózou vystupujúcou zo systému), čo nie je akceptovateľný výsledok. Druhým postupom sme dosiahli prakticky rovnaké výstupy ako pri simulátore s Bergmanovým modelom, čím sme ukázali vhodnosť navrhovaných postupov identifikácie.

Navrhnuté simulátory dostatočne presne popisujú vývoj glykémie počas dňa, oveľa vhodnejšie je ich však použiť na kratšie časové úseky, napríklad na raňajky, obed, večer a noc. Dôvodom je vysoká variabilita fyziologických parametrov počas dňa, ako aj rôzne iné vplyvy na vývoj glykémie (fyzická aktivita, stres, choroby a pod.). Nami navrhnutý postup je samozrejme možné aplikovať aj pre iných pacientov a iný typ inzulínu. Predpokladom je len znalosť vstupných informácií potrebných pre prispôbenie simulátorov danému pacientovi.

## Vlastné publikované práce

- [1] T. Ludwig, I. Ottinger, M. Tárník, E. Miklovičová. T1DM Subject as a Time-delay System: Modeling and Adaptive Control. *In Proceedings of the 2013 International Conference on Process Control*, June 2013
- [2] I. Ottinger, T. Ludwig, M. Tárník. T1DM Minimal Model: Identification Using IVGTT Data. *ELITECH 13: 15th Conference of Doctoral Students*, June 2013
- [3] M. Tárník, E. Miklovičová, J. Murgaš, I. Ottinger, T. Ludwig. Model Reference Adaptive Control of Glucose in Type 1 Diabetics: A Simulation Study. *IFAC 2014: 19th World Congress of the International Federation of Automatic Control*, August 2014
- [4] M. Tárník, E. Miklovičová, I. Ottinger, T. Ludwig, V. Bátora, J. Murgaš. Výskum pre vzdelávanie diabetikov. *Zborník ku konferencii s medzinárodnou účasťou Elektrotechnika, Informatika a Telekomunikácie 2014, ELOSYS (2014)*, Október 2014
- [5] T. Ludwig, I. Ottinger. Identification of T1DM minimal model using non-consistent data from IVGTT. *Journal of Electrical Systems and Information Technology, 2014, vol. 1, iss. 2*, Október 2014
- [6] T. Ludwig, I. Ottinger, E. Miklovičová, J. Murgaš, M. Tárník. Type 1 Diabetes Mellitus Model: Simulation Study. *Technical Computing 2014*, November 2014
- [7] M. Tárník, V. Bátora, J.B. Jorgensen, E. Miklovičová, T. Ludwig, I. Ottinger, J. Murgaš. Estimation of the Carbohydrate to Insulin Ratio Using Empirical Models. *Advanced Technologies and Treatments for Diabetes 2015*, February 2015
- [8] M. Tárník, V. Bátora, T. Ludwig, I. Ottinger, E. Miklovičová, J. Murgaš. Prediction of Glycemia based on Diabetes Self-Monitoring Data. *International Review of Automatic Control (IREACO) 2015*, March 2015
- [9] A. Ilka, I. Ottinger, T. Ludwig, M. Tárník, V. Veselý, E. Miklovičová, J. Murgaš. Robust Controller Design for T1DM Individualized Model: Gain-Scheduling Approach. *International Review of Automatic Control (IREACO) 2015*, April 2015
- [10] I. Ottinger, T. Ludwig, E. Miklovičová, V. Bátora, J. Murgaš, M. Tárník. Individualized T1DM Simulator for Verification of Adaptive Controller. *In Proceedings of the 2015 International Conference on Process Control*, June 2015
- [11] A. Ilka, T. Ludwig, I. Ottinger, M. Tárník, E. Miklovičová, V. Veselý, J. Murgaš. Robust Gain-Scheduled Controller Design for T1DM Individualised Model. *8th IFAC Symposium on Robust Control Design 2015*, July 2015 (akceptované)

- [12] M. Tárník, V. Bátorá, J.B. Jorgensen, D. Boiroux, E. Miklovičová, T. Ludwig, I. Ottinger, J. Murgaš. Remarks on Models for Estimating the Carbohydrate to Insulin Ratio and Insulin Sensitivity in T1DM. *European Control Conference 2015*, July 2015 (akceptované)

## Zoznam použitej literatúry

- [1] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 329(14):977–986, 1993.
- [2] B. Wayne Bequette. Challenges and recent progress in the development of a closed-loop artificial pancreas. *Annual Reviews in Control*, 36(2):255 – 266, 2012.
- [3] Richard N Bergman. Minimal model: perspective from 2005. *Horm Res*, 64 Suppl 3:8–15, 2005.
- [4] R.N. Bergman, Y.Z. Ider, C.R. Bowden, and C. Cobelli. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *The American journal of physiology*, 236(6):E667–677, 1979.
- [5] Národné centrum zdravotníckych informácií. Zdravotnícka ročenka slovenskej republiky. 2004 - 2012.
- [6] Marzia Cescon. *Modeling and Prediction in Diabetes Physiology*. PhD thesis, Lund University, 2013.
- [7] Marzia Cescon, Rolf Johansson, Eric Renard, and Alberto Maran. Identification of individualised empirical models of carbohydrate and insulin effects on t1dm blood glucose dynamics. *International Journal of Control*, 87(7):1438–1453, 2014.
- [8] Chiara Dalla Man, Davide M Raimondo, Robert A Rizza, and Claudio Cobelli. Gim, simulation software of meal glucose-insulin model. *J Diabetes Sci Technol*, 1(3):323–30, May 2007.
- [9] Medtronic Diabetes. Paradigm real-time revel minimed. 18000 Devonshire Street, Northridge, CA 91325, 2010.
- [10] International Organization for Standardization. Iso 15197:2013 in vitro diagnostic test systems – requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.
- [11] Guido Freckmann, Christina Schmid, Annette Baumstark, Stefan Pleus, Manuela Link, and Cornelia Haug. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to din en iso 15197. *J Diabetes Sci Technol*, 6(5):1060–75, Sep 2012.
- [12] The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 359(14):1464–1476, 2008. PMID: 18779236.

- [13] P. Herrero, P. Georgiou, N. Oliver, M. Reddy, D. Johnston, and Ch. Toumazou. A composite model of glucagon-glucose dynamics for in silico testing of bihormonal glucose controllers. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 7(4):941–951, July 2013.
- [14] Roman Hovorka. Management of diabetes using adaptive control. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 19(5):309–325, 2005.
- [15] Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Haueter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R Pieber, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas Vering, and Malgorzata E Wilinska. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*, 25(4):905, 2004.
- [16] Roman Hovorka, Fariba Shojae-Moradie, Paul V Carroll, Ludovic J Chassin, Ian J Gowrie, Nicola C Jackson, Romulus S Tudor, A Margot Umpleby, and Richard H Jones. Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during ivgtt. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(5):E992–E1007, 2002.
- [17] International Diabetes Federation (IDF). Idf diabetes atlas 6th edition, 2013.
- [18] LB international. *DIA stránky*, volume 1. LB international, 2006.
- [19] Harald Kirchsteiger, G Castillo Estrada, Stephan Pölzer, Eric Renard, and Luigi del Re. Estimating interval process models for type 1 diabetes for robust control design. In *Preprints of the 18th IFAC World Congress*, pages 11761–11766, 2011.
- [20] Harald Kirchsteiger, Rolf Johansson, Eric Renard, and Luigi del Re. Continuous-time interval model identification of blood glucose dynamics for type 1 diabetes. *International Journal of Control*, 87(7):1454–1466, 2014.
- [21] MUDr. Eva Kreze-Spirová. *Moja kniha o cukrovke*. EVYAN, 2007.
- [22] Lalo Magni, Davide M Raimondo, Luca Bossi, Chiara Dalla Man, Giuseppe De Nicolao, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli. Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial. *Journal of diabetes science and technology*, 1(6):804–812, 2007.
- [23] C.D. Man, R.A. Rizza, and C. Cobelli. Mixed meal simulation model of glucose-insulin system. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE*, pages 307–310, 30 2006-sept. 3 2006.
- [24] C.D. Man, R.A. Rizza, and C. Cobelli. Mixed meal simulation model of glucose-insulin system. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, pages 307–310, 2006.

- [25] Chiara Dalla Man, Francesco Micheletto, Dayu Lv, Marc Breton, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features. *J Diabetes Sci Technol*, 8(1):26–34, Jan 2014.
- [26] S.R. Mudaliar, F. A. Lindberg, M. Joyce, P. Beerdsen, P. Strange, A. Lin, and R. R. Henry. Insulin aspart (b28 asp-insulin): A fast-acting analog of human insulin. *Diabetes Care*, 22(9):1501–1506, September 1999.
- [27] H. Nguyen, Duy-Ky Nguyen, A. Shannon, and D. Owens. Estimation of minimal model parameters with the use of an adaptive observer for suprabasal insulin action. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 1997. Proceedings of the 19th Annual International Conference of the IEEE*, volume 5, pages 2146–2148 vol.5, 1997.
- [28] Novo-Nordisk. *NovoRapid (insulin aspart) - Product Monograph*. Watermeadow Medical, Two Rivers House, Station Lane, Witney, Oxfordshire OX28 4BH, UK on behalf of Novo Nordisk A/S, 2002.
- [29] American Association of Diabetes Educators. Practice advisories: Blood glucose meter accuracy.
- [30] J L Parkes, S L Slatin, S Pardo, and B H Ginsberg. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care*, 23(8):1143–8, Aug 2000.
- [31] Natal Van Riel. Minimal models for glucose and insulin kinetics (a matlab implementation). Technical report, Eindhoven University of Technology, 2004.
- [32] M. F. Saad, R. L. Anderson, A. Laws, R. M. Watanabe, W. W. Kades, Y. . I. Chen, R. E. Sands, D. Pei, P. J. Savage, and R. N. Bergman. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes*, 43(9):1114–1121, 1994.
- [33] Signe Schmidt and Kirsten Norgaard. Bolus calculators. *Journal of Diabetes Science and Technology*, pages 8(5):1035–1041, 2014.
- [34] F. Stahl, Rolf Johansson, and Eric Renard. Post-prandial plasma glucose prediction in type i diabetes based on impulse response models. In *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*, pages 1324–1327. IEEE, 2010.
- [35] Tom Van Herpe, Bert Pluymers, Marcelo Espinoza, Greet Van den Berghe, and Bart De Moor. A minimal model for glycemia control in critically ill patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1:5432–5, 2006.
- [36] Jill Venton. Analytical chemistry - electrochemical glucometers.
- [37] Malgorzata E. Wilinska and Roman Hovorka. Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 5(4):289 – 298, 2008.

