

SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA V BRATISLAVE
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY

Ing. Matúš Rebro

BIOKYBERNETIKA
DIABETU DRUHÉHO TYPU

Autoreferát dizertačnej práce

Na získanie vedecko-akademickej hodnosti
philosophiae doctor, PhD.

v odbore doktorandského štúdia
9.2.7 Kybernetika

Bratislava 2018

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. Matúš Rebro

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

Školiteľ: prof. Ing. Ján Murgaš, PhD.

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

Oponenti: prof. Ing. Juraj Spalek, PhD.

Katedra riadiacich a informačných systémov
Fakulta riadenia a informatiky, ŽU v Žiline
Univerzitná 8215/1, 010 26 Žilina

doc. Ing. Anna Filasová, CSc.

Katedra kybernetiky a umelej inteligencie
Fakulta elektrotechniky a informatiky, TU v Košiciach
Letná 9, 042 00 Košice

Autoreferát bol rozoslaný dňa:

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

Názov

Biokybernetika diabetu druhého typu

Anotácia

Dizertačná práca sa zaoberá návrhom dynamických modelov inzulín-glukózového systému v tele človeka s ochorením diabetes mellitus typu 2 (t2dm) a identifikáciou ich parametrov. V úvode práce je popísané samotné ochorenie t2dm, príčiny jeho vzniku, monitorovanie a liečba. Medzi možnosti dynamického modelovania sú uvedené fyziologické modely ako Dalla Man model a Sorensenov model a jednoduchšie modely ako Hovorkov a Bergmanov minimálny model. Práca sa sústreďuje na rozšírenie minimálneho modelu o podsystemy, ktoré by modelovali vplyv relevantných vstupov na dynamiku hladiny glukózy a inzulínu v krvi. Vybrané vstupy, ktorých vplyvom sa práca zaoberá sú intravenózný vstup glukózy a inzulínu, orálny vstup sacharidov a vplyv zvýšenej fyzickej aktivity. Parametre modelov sú identifikované na klinických dátach inzulínu a glukózy štandardných testov ako IVGTT a OGTT. Takisto je uvedená aj možnosť modelovania dynamiky glykémie pomocou jednoduchých lineárnych modelov, za účelom krátkodobej predikcie glykémie na základe dát kontinuálneho merania glukózy (CGM) s využitím priebežnej identifikácie parametrov modelu.

Title

Biocybernetics of type 2 diabetes

Abstract

Dissertation thesis deals with the design of dynamic models of insulin-glucose system in type 2 diabetes mellitus subject and identification of their parameters. The disease itself is briefly described together with its causes, monitoring and treatment. Physiologic models such as Dalla Man model and Sorensen model and simpler models such as Hovorka model and Bergman minimal model are considered as possible dynamic models of t2dm. The thesis focuses on extension of minimal model by the adding of subsystems, which should model the impact of relevant inputs on dynamics of glucose and insulin levels in blood. The selected inputs of which the thesis deals with are intravenous inputs of glucose and insulin, oral input of carbohydrates and impact of increased physical activity. The model parameters are identified on clinical datasets, containing glucose and insulin data measured during standard tests such as IVGTT and OGTT. The accuracy of short-term prediction of glycemia, using simple linear models with online parameter identification on continuous glucose monitoring (CGM) data is also shown.

1 Úvod

Kybernetika ako transdisciplinárny vedný odbor, vďaka technologickému pokroku nachádza uplatnenie aj v menej technických oblastiach ako medicína. Odvetvím kybernetiky, ktoré sa zaoberá práve problematikou modelovania a riadenia v živých organizmoch možno nazvať biokybernetikou. Táto práca sa zaoberá modelovaním a simuláciou relevantných biologických procesov v tele ľudí s ochorením diabetes mellitus typu 2.

V práci je predstavený široko používaný Bergmanov minimálny model, ktorý rozšírime o rôzne modely sekrécie inzulínu (pankreasu). V prvom rade sa venujeme modelovaniu vplyvu intravenózneho (vnútrožilného) vstupu glukózy a inzulínu na hladinu glukózy a inzulínu v krvi. Parametre takto rozšíreného minimálneho identifikujeme na klinických dátach. Presnosť jednotlivých kombinácií podmodelov je porovnávaná na iných dátach tých istých subjektov. Nakoniec uvádzame porovnanie presnosti minimálneho modelu s Hovorkovým a Sorensenovým modelom.

V ďalšej časti rozširujeme minimálny model, tak aby bol schopný opísať zmeny hladiny glukózy a inzulínu v krvi po prijímaní sacharidov. Modelovanie prijímu jedla s rôznym zastúpením rôznych sacharidov následne znázorňujeme prostredníctvom glykemického indexu a zmien parametrov podmodelu vstrebávania glukózy.

Následovne sa venujeme modelovaniu rôznych vplyvov zvýšenej fyzickej aktivity na dynamiku glykémie. Cvičenie je jednou z potrebných zmien životného štýlu pre pacientov s diabetom druhého typu, preto aj uvádzame možnú zmenu niektorých parametrov minimálneho modelu, ako napríklad inzulínová citlivosť, následkom cvičenia.

1.1 Ciele dizertačnej práce

Cieľom práce je návrh dynamických modelov inzulín-glukózového systému pre subjekty s ochorením diabetu 2. typu a identifikácia ich parametrov. Podrobnejší rozpis cieľov práce je nasledovný:

- Analýza súčasných možností dynamického modelovania inzulín-glukózového systému v tele zdravého človeka a človeka s diabetom 2. typu.
- Identifikácia parametrov fyziologických a jednoduchších modelov metabolizmu glukózy, implementácia simulátorov týchto modelov a porovnanie ich presností.
- Návrh, identifikácia, verifikácia a porovnanie jednoduchých podmodelov sekrécie inzulínu
- Modelovanie externých vplyvov na dynamiku metabolizmu glukózy, ktoré sú relevantné pri diabete 2. typu v skorších štádiách ochorenia (stravovanie, fyzická aktivita).

2 Výsledky práce

2.1 Rozšírený Bergmanov minimálny model: porovnanie modelov pankreasu

Bergmanov minimálny model [7] opisuje dynamiku inzulín-glukózového systému troma kompartmentmi:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -k_x X(t)G(t) - \frac{1}{T_G}(G(t) - G_b) + \frac{1}{V_G} Ra_G(t) \quad (2.1.1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -\frac{1}{T_x} X(t) + \frac{1}{T_x}(I(t) - I_b) \quad (2.1.2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\frac{1}{T_i}(I(t) - I_b) + S(t) + \frac{1}{V_I} Ra_I(t) \quad (2.1.3)$$

$$G(0) = G_b \quad X(0) = 0 \quad I(0) = I_b$$

kde $G(t)$ [mmol/L] je glykémia, G_b [mmol/L] je jej bazálna hodnota, signál $X(t)$ [mU/L] predstavuje tzv. vzdialený inzulín a $I(t)$ [mU/L] je plazmový inzulín a I_b [mU/L] jeho bazálna hodnota. Vstupy do tohoto systému sú $Ra_G(t)$ [mmol/kg/min] - infúzia glukózy (vo všeobecnosti rýchlosť prísunu glukózy do krvi, čo môže byť aj zo stravy) a $Ra_I(t)$ [mU/kg/min] je infúzia inzulínu. Parametre V_G a V_I [L/kg] predstavujú distribučné objemy pre glukózu a inzulín v krvi. Posledný signál je $S(t)$ [mU/L/min] predstavuje sekréciu inzulínu pankreasom, pričom možnosti modelovania pankreasu, resp. generácie tohoto signálu budú ukázané nižšie.

Ostatné parametre modelu sú k_x [L/(mU.min)] - index inzulínovej citlivosti, T_G [min] - časová konštanta prvého kompartmentu, pričom jej obrátená hodnota býva označovaná ako efektívnosť glukózy (miera schopnosti znižovania glykémie nezávislého od inzulínu). Ďalšie časové konštanty T_x , T_i [min] udávajú dynamiku kompartmentov 2.1.2 a 2.1.3.

Merateľné veličiny v tomto modeli sú koncentrácie glukózy $G(t)$ a inzulínu $I(t)$ v plazme alebo krvi, pričom pri inzulíne sa tieto koncentrácie rovnajú. Pre porovnanie so Sorensenovým modelom, môžeme tieto koncentrácie brať ako koncentrácie v perifériách. Prvý, glukózový kompartment 2.1.1 obsahuje dva odtoky glukózy, pričom prvý v tvare $-k_x X(t)G(t)$ je závislý od inzulínu a druhý $-\frac{1}{T_G}(G(t) - G_b)$ je od inzulínu nezávislý. Možno si všimnúť, že práve druhý odtok sa snaží dostať glykémiu do bazálneho stavu. Druhý kompartment 2.1.2 možno chápať ako opis inzulínu v medzibunkovom priestore alebo jednoducho ako dynamiku/filter medzi plazmovým inzulínom a jeho samotným účinkovaním v prvom kompartmente s časovou konštantou T_x . Tretí kompartment 2.1.3 opis samotnej dynamiky inzulínu, pričom člen $-\frac{1}{T_i}(I(t) - I_b)$ možno chápať ako celkový odtok inzulínu z plazmy (či už do buniek periférií, pečene alebo obličkové vylučovanie). Jediný prítok okrem infúzie predstavuje $S(t)$ - pankreas.

Rozšírenie tohoto modelu spočíva v pridaní podmodelu sekrécie inzulínu (pankreasu), pričom tento podmodel bude generovať signál $S(t)$ [mU/L/min].

Modely, ktoré budeme uvažovať a porovnávať sú nasledovné:

Model A

$$S(t) = \begin{cases} K_G(G(t) - G_b) & G(t) > G_b \\ 0 & \text{inak} \end{cases} \quad (2.1.4)$$

Model B

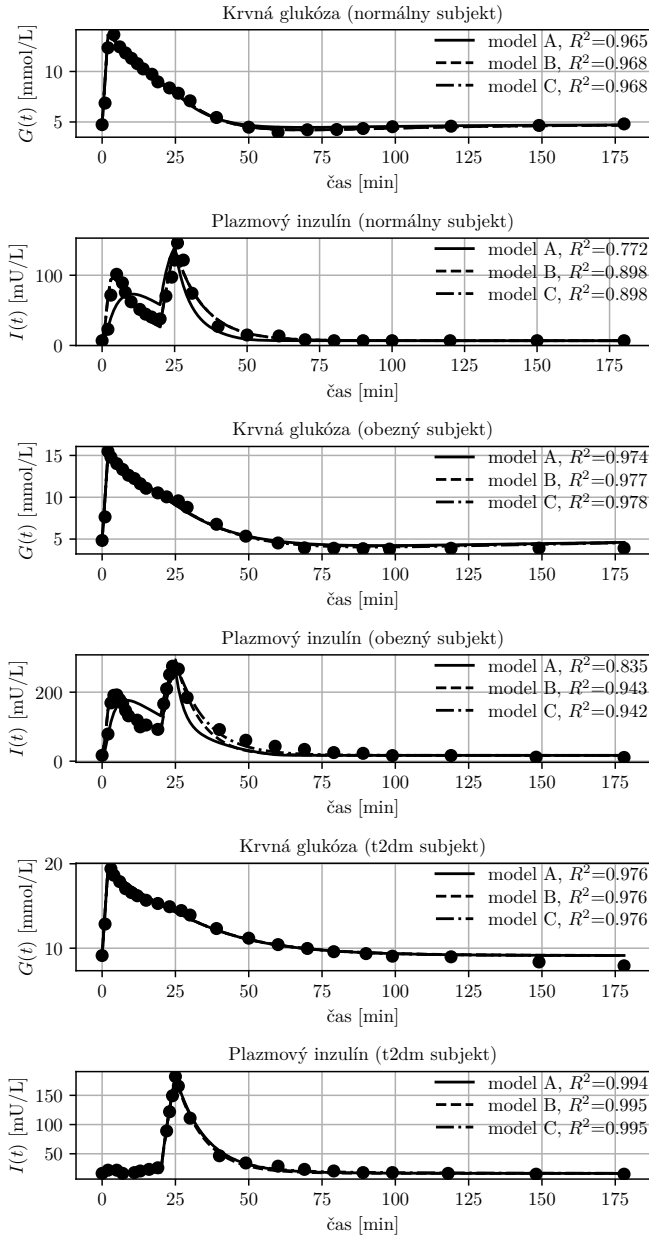
$$S^+(t) = K_{G1}(G(t) - G_b) + K_{G2} \frac{s}{T_P s + 1} (G(t) - G_b) \quad (2.1.5)$$

Model C

$$S^+(t) = K_{G1} \frac{1}{T_{P1} s + 1} (G(t) - G_b) + K_{G2} \frac{s}{T_{P1} s + 1} (G(t) - G_b) \quad (2.1.6)$$

pričom

$$S(t) = \begin{cases} S^+(t) & ; S^+(t) \geq 0 \\ 0 & ; \text{inak} \end{cases} \quad (2.1.7)$$



Obr. 1: Výsledky identifikácie minimálneho modelu a porovnanie modelov pankreasu (body značia dáta[30], plná čiara značí model)

Identifikáciu parametrov celkového modelu možno spraviť vo dvoch krokoch:

1. identifikácia parametrov $G(t)$ a $X(t)$ kompartmentov (2.1.1,2.1.2) - $[k_x, T_G, V_G, T_x]$
2. identifikácia parametrov $I(t)$ kompartmentu (2.1.3) - $[T_i, V_I]$
 - (a) pankreas model A - $[K_G]$
 - (b) pankreas model B - $[K_{G1}, K_{G2}, T_P]$
 - (c) pankreas model C - $[K_{G1}, T_{P1}, K_{G2}, T_{P2}]$

Pričom v prvom kroku identifikácie použijeme vstup glukózovej infúzie $Ra_G(t)$ a inzulínové dáta ako vstupy do prvých dvoch kompartmentov, pričom minimalizujeme:

$$\min_{par} \left\{ \left\| G_{data} - \hat{G}(par) \right\|^2 \right\} \quad (2.1.8)$$

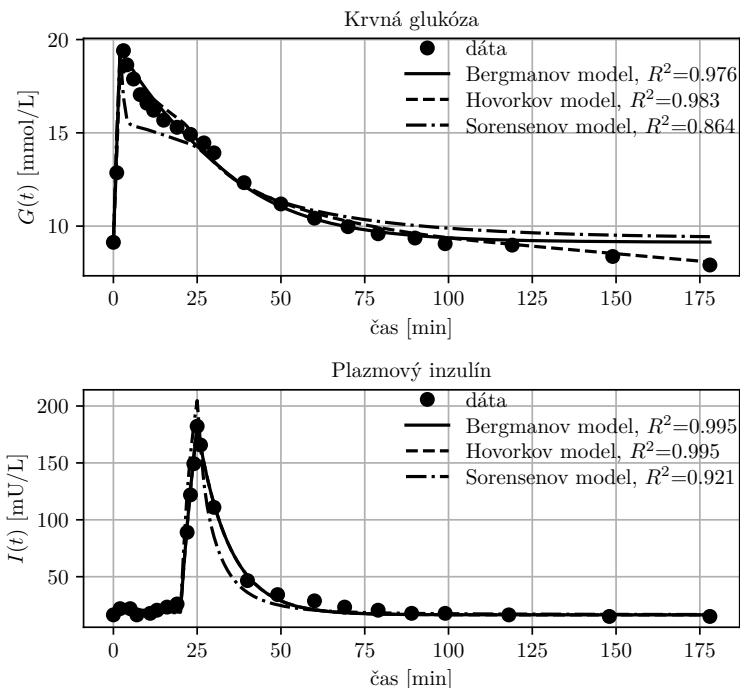
V druhom kroku zasa použijeme vstup inzulínovej infúzie $Ra_I(t)$ a glukózové dáta ako vstupy do tretieho kompartmentu, pričom minimalizujeme:

$$\min_{par} \left\{ \left\| I_{data} - \hat{I}(par) \right\|^2 \right\} \quad (2.1.9)$$

V práci sme identifikovali parametre na dátach inzulínom modifikovaného intravenózneho glukózového tolerančného testu pre normálny, obezný a T2DM subjekt, pričom grafické znázornenie výsledkov je na obr. 1 a samotné parametre sú uvedené v dizertačnej práci. V práci sú na týchto istých dátach identifikované parametre aj zložitejších modelov ako Hovorkov a Sorensenov model, pričom názorné porovnanie ich presností je na obr. 2

2.2 Vplyv orálneho vstupu sacharidov: inkretínový efekt a glykemický index

V tejto časti bude ukázaná identifikácia minimálneho modelu rozšíreného o model pankreasu z predchádzajúcej časti, model absorpcie glukózy z tráviaceho traktu a model efektu inkretínov. Identifikácia bude rozdelená na niekoľko častí. V prvej časti identifikujeme minimálny model s modelom B sekrécie inzulínu (nakoľko sa v predchádzajúcej časti osvedčil ako najpresnejší) na IIVGIT (izoglykemický intravenózný glukózový infúzný test) dátach [62]. V druhej časti identifikujeme parametre modelu absorpcie glukózy a predstavíme niekoľko možností pre modelovanie efektu inkretínov [19], [32] pomocou OGTT (orálny glukózový tolerančný test) dát. Nakoniec bude znázornená možnosť zavedenia glykemického indexu [35], [12], [5] pri modelovaní dynamiky glykémie po prijatí zmiešaných jedál.



Obr. 2: Názorné porovnanie presnosti Bergmanovho, Hovorkovho a Sorensenovho modelu na IVGTT dátach (T2DM subjekt)

Inkretínový efekt je jedným z regulačných mechanizmov pri prijímaní sacharidov cez tráviaci trakt. Prejavuje sa zvýšenou sekréciou inzulínu oproti sekrécii inzulínu pri intravenóznom vstupe glukózy, pričom sekrécia nastáva ešte skorej ako sa prijatie jedla prejaví na glykémii. Z pohľadu kybernetiky teda ide o dopredný regulačný mechanizmus.

Pri izoglykemickom intravenóznom glukózovom infúznom teste (IIVGIT) sa variabilnou infúziou glukózy snaží doceliť predpísaný glykemický profil (časový priebeh glykémie). V tomto prípade pôjde o glykemický profil získaný pri 50g OGTT (orálny glukózový tolerančný test), pri ktorom subjekt vypije vo vode rozpustených 50g glukózy a následne sa sleduje časový vývin glykémie a plazmového inzulínu. Dáta, na ktorých budeme identifikovať pochádzajú z práce [62] a obsahujú OGTT a IIVGIT dáta plazmovej glukózy a plazmového inzulínu 10 normálnych (priemerná hmotnosť BW=72.85kg) a 10 T2DM (priemerná hmotnosť BW=73.75kg) subjektov.

Majme teda minimálny model bez inzulínového vstupu:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -k_x X(t)G(t) - \frac{1}{T_G}(G(t) - G_b) + \frac{1}{V_G} Ra_G(t) \quad (2.2.1)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -\frac{1}{T_x} X(t) + \frac{1}{T_x}(I(t) - I_b) \quad (2.2.2)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\frac{1}{T_i}(I(t) - I_b) + S(t) \quad (2.2.3)$$

a model sekrecie zvolený na základe výsledkov z prechádzajúcej kapitoly:

$$S^+(t) = K_{G1}(G(t) - G_b) + K_{G2} \frac{s}{T_{Ps} + 1}(G(t) - G_b) \quad (2.2.4)$$

$$S(t) = \begin{cases} S^+(t) & ; S^+(t) \geq 0 \\ 0 & ; \text{inak} \end{cases} \quad (2.2.5)$$

Výsledky tejto časti identifikácie sú v dizertačnej práci.

Teraz nasleduje identifikácia ostávajúcich podmodelov na OGTT dátach. Signál $Ra_G(t)$ [mmol/kg/min] tentokrát bude predstavovať tok glukózy do krvi z tráviaceho traktu, pričom model, ktorým tento signál vygenerujeme je:

$$\frac{dD(t)}{dt} = -\frac{1}{T_D} D(t) + \frac{K_D}{T_D} d(t) \quad (2.2.6)$$

$$\frac{dRa_G(t)}{dt} = -\frac{1}{T_D} Ra_G(t) + \frac{1}{T_D} D(t) \quad (2.2.7)$$

kde množstvo prijatých sacharidov je modelované signálom $d(t)$ [mmol/kg/min] - aproximáciou Diracovho impulzu s plochou rovnou množstvu sacharidov na 1kg telesnej hmotnosti. Parametre sú K_D [-] a T_D [min].

Vieme, že inkretínový efekt má zvýšiť sekreciu inzulínu pri orálnom prijatí sacharidov. Prvý a najjednoduchší model, ktorý je uvedený aj v [22] je modifikácia zosilnení modelu pankreasu nasledovne:

Model D

$$S^+(t) = K_{G1m} K_{G1}(G(t) - G_b) + K_{G2m} K_{G2} \frac{s}{T_{Ps} + 1}(G(t) - G_b) \quad (2.2.8)$$

kde K_{G1m} a K_{G2m} [-] sú multiplikatívne modifikátory proporcionálneho a derivačného zosilnenia modelu pankreasu.

Druhý model využíva signály z podsystemu tráviaceho traktu $D(t)$ a $Ra_G(t)$ [mmol/kg/min]:

Model E

$$S^+(t) = K_{G1}(G(t) - G_b) + K_{G2} \frac{s}{T_{PS} + 1} (G(t) - G_b) + K_{G3a} D(t) + K_{G3b} Ra_G(t) \quad (2.2.9)$$

pričom tentokrát máme parametre K_{G3a} a K_{G3b} [mU/L per mmol/kg].

Tretí model je modifikácia tretieho modelu, pridaním dynamiky prvého rádu nasledovne:

Model F

$$S^+(t) = K_{G1}(G(t) - G_b) + K_{G2} \frac{s}{T_{PS} + 1} (G(t) - G_b) + S_i(t) \quad (2.2.10)$$

$$\frac{dS_i(t)}{dt} = -\frac{1}{T_{Si}} S_i(t) + \frac{1}{T_{Si}} (K_{G3a} D(t) + K_{G3b} Ra_G(t)) \quad (2.2.11)$$

kde signál $S_i(t)$ [mU/L/min] predstavuje dodatočnú sekreciu inzulínu vplyvom inkretínového efektu a parametre sú: K_{G3a}, K_{G3b} [mU/L per mmol/kg] a T_{Si} [min].

Posledný uvažovaný model je kombinácia prvého a tretieho modelu, s tým, že predpokladáme časovo závislé modifikácie proporcionálneho a derivačného zosilnenia modelu pankreasu:

Model G

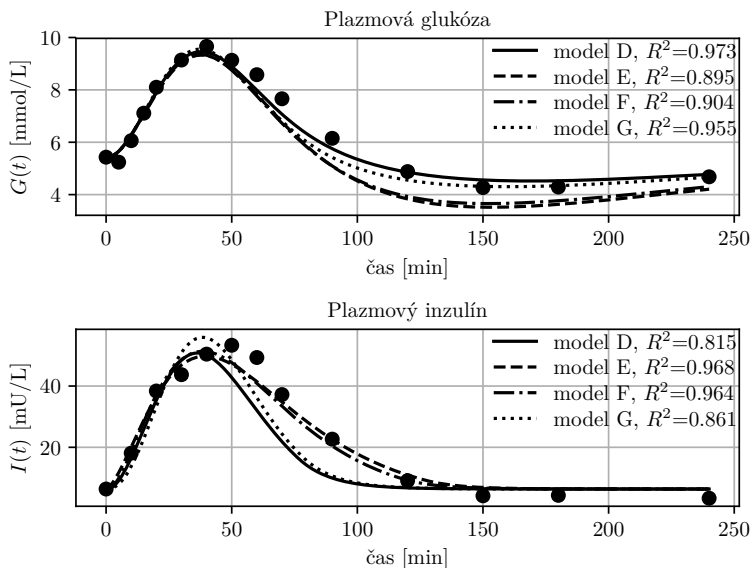
$$S^+(t) = [1 + K_{G1m} K_{Gm}(t)] K_{G1} (G(t) - G_b) + [1 + K_{G2m} K_{Gm}(t)] K_{G2} \frac{s}{T_{PS} + 1} (G(t) - G_b) \quad (2.2.12)$$

$$\frac{dK_{Gm}(t)}{dt} = -\frac{1}{T_{Kg}} K_{Gm}(t) + \frac{1}{T_{Kg}} (K_{G3a} D(t) + K_{G3b} Ra_G(t)) \quad (2.2.13)$$

kde $K_{Gm}(t)$ [-] je časovo premenlivý modifikátor zosilnení modelu pankreasu, K_{G1m} a K_{G2m} [-] sú zosilnenia tohoto modifikátoru pre proporcionálne a derivačné zosilnenie. Ostatné parametre sú K_{G3a}, K_{G3b} [kg.min/mmol] a T_{Kg} [min].

Keďže máme k dispozícii glukózové aj inzulínové dáta, je možné zvlášť identifikovať parametre modelu absorpcie glukózy a navrhovaných modelov inkretínového efektu. Parametre absorpcie glukózy sme identifikovali na glukózových dátach, pričom ako vstupy do modelu boli použité inzulínové dáta a vstup od dávky glukózy (50 g).

Parametre modelov inkretínového efektu boli identifikované na inzulínových dátach za vstupu glukózových dát a v prípade modelov E, F a G vstupovali aj signály z podmodelu absorpcie glukózy - $D(t)$ a $Ra_G(t)$ [mmol/kg/min]. Výsledné identifikované parametre možno nájsť v dizertačnej



Obr. 3: Výsledky identifikácie a porovnanie modelov inkretínového efektu na 50g OGTT dátach normálneho subjektu (body značia dáta[62], plná čiara značí model)

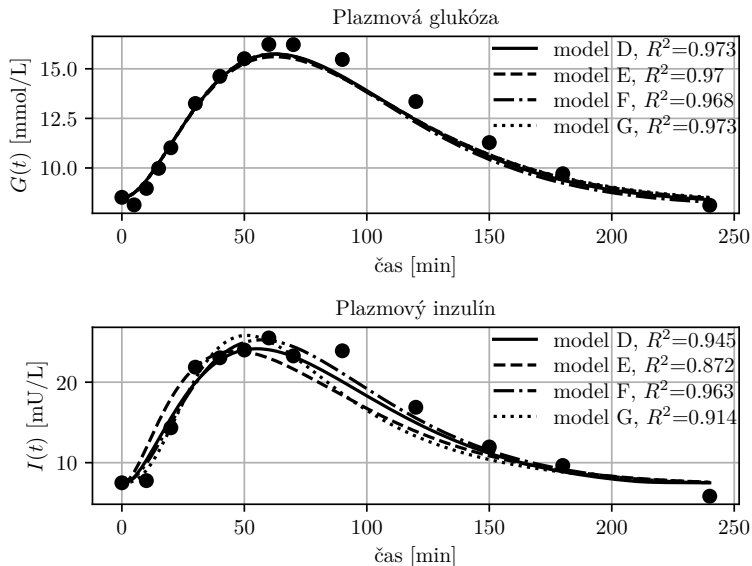
práci. Grafické znázornenie výsledkov identifikácie jednotlivých modelov je na obr. 3 a 4.

Glykemický index (GI) možno pokladať za empiricky stanovenú hodnotu, ktorá v istom zmysle predikuje časový vývin postprandiálnej (po prijatí jedla) glykémie pre rôzne jedlá. Definíciu GI môžeme matematicky napísať nasledovne:

$$GI = \frac{\int_0^{120} |\Delta G(t)| dt}{\int_0^{120} |\Delta G_{ref}(t)| dt} \quad (2.2.14)$$

kde $\Delta G(t)$ [mmol/L] je výchylka postprandiálnej glykémie od bazálneho stavu pre testované jedlo a $\Delta G_{ref}(t)$ [mmol/L] pre referenčné jedlo (zvyčajne glukóza alebo biely chlieb), pričom obsah sacharidov testovaného a referenčného jedla je rovnaký. Ide teda o zlomok plochy pod krivkou postprandiálnej glykémie testovaného jedla oproti referenčnému jedlu. Hodnota glykemického indexu nám týmto hovorí dačo o typoch sacharidov v danom jedle, no o samotnom zložení jedla nič nehovorí.

Samotný koncept GI ako predikcie časového vývinu glykémie bol veľakrát kritizovaný ako nepresný, avšak pokiaľ ide o rozdelenie jedál medzi vysoké a nízke GI tak možno hovoriť o presnosti s vyššou istotou [5]. Plocha pod



Obr. 4: Výsledky identifikácie a porovnanie modelov inkretínového efektu na 50g OGTT dátach T2DM subjektu (body značia dáta[62], plná čiara značí model)

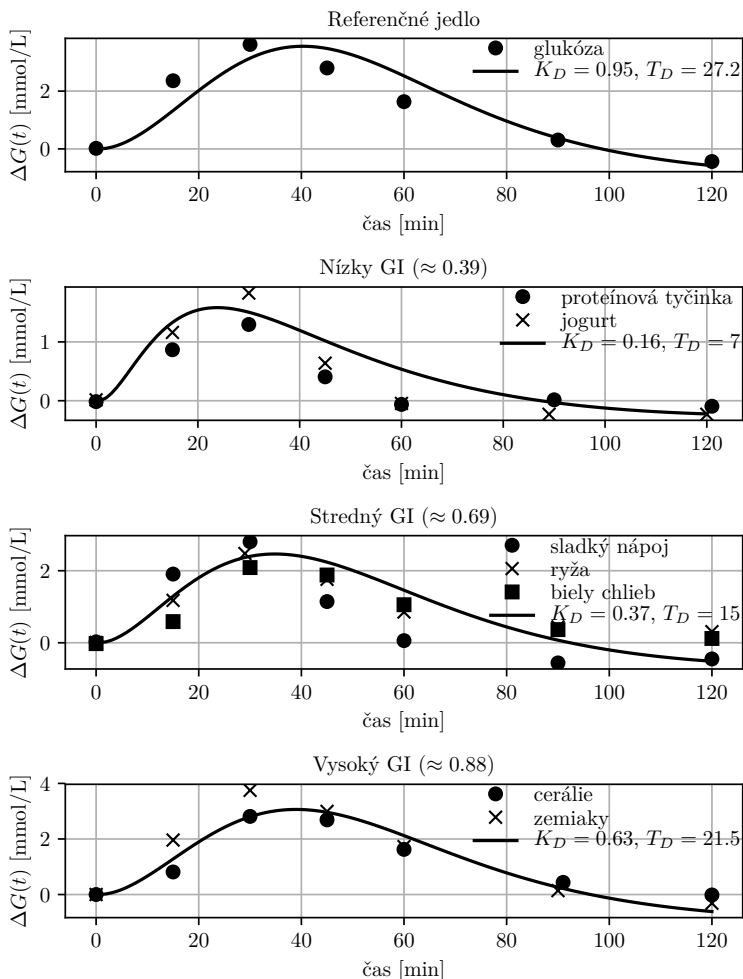
krivkou referenčnej glykémie je zvyčajne najvyššia možná pre daný obsah sacharidov a samotný priebeh glykémie po zjedení referenčného jedla (napr. glukóza) má spravidla rýchly nábeh a aj najväčší vrchol (maximum) oproti ostatným jedlám. Preto jedlá s nižším GI môžu prispieť ku lepšej regulácii glykémie zvlášť pri diabete, ale aj môžu prispieť k prevencii diabeteu (T2DM), keďže postprandiálna glykémia sa bude pohybovať v nižších hodnotách, nie je nutná sekrecia vyšších množstiev inzulínu [35], [12], [5].

Glykemický index môže vstúpiť do modelu dynamiky inzulínu a glukózy prostredníctvom podmodelu absorpcie glukózy z tráviaceho traktu:

$$\frac{dD(t)}{dt} = -\frac{1}{T_D}D(t) + \frac{K_D}{T_D}d(t) \quad (2.2.15)$$

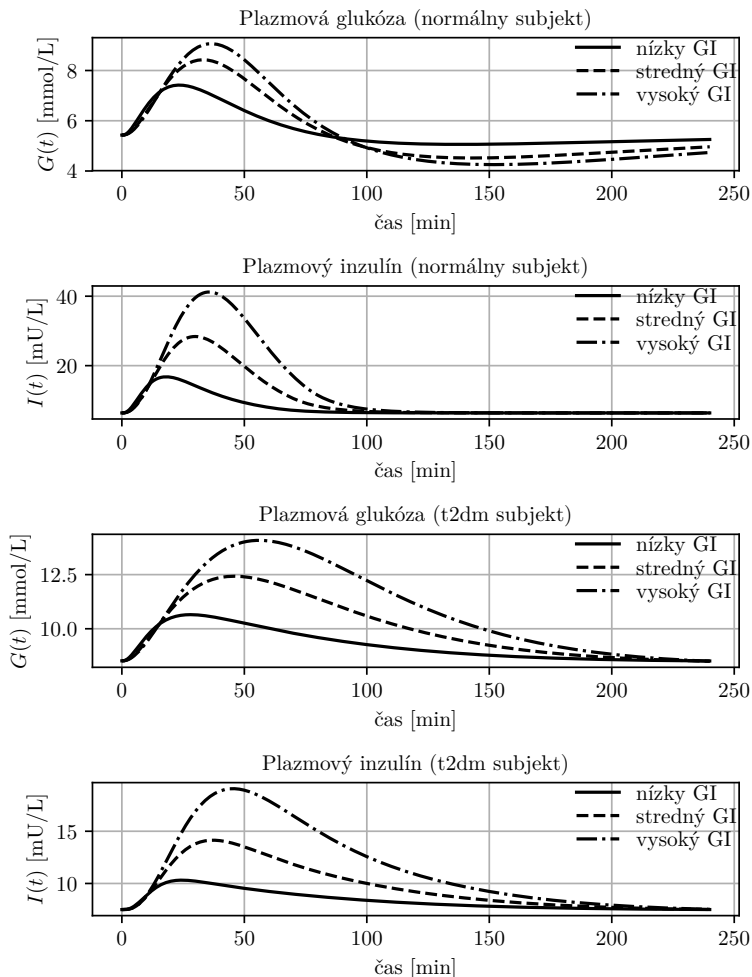
$$\frac{dRa_G(t)}{dt} = -\frac{1}{T_D}Ra_G(t) + \frac{1}{T_D}D(t) \quad (2.2.16)$$

kde máme dva parametre: K_D [-] a T_D [min]. Tieto parametre budeme identifikovať na dátach postprandiálnej glykémie po zjedení rôznych jedál s 50g obsahom sacharidov [12]. Nakoľko by sme chceli odlíšiť parametre podmodelu absorpcie glukózy pre rôzne GI a glykemická odozva sa môže líšiť pri rôznych jedlách s takmer rovnakým GI, tak budeme identifikovať



Obr. 5: Glykemická odozva pre jedlá s nízkym, stredným a vysokým glykemickým indexom (pričom každé jedlo obsahuje 50g sacharidov)- porovnanie dát a simulácie s rôznymi nastaveniami parametrov podmodelu absorpcie glukózy, $\Delta G(t) = G(t) - G_b$

len 3 sady parametrov a to pre: nízky, stredný a vysoký GI. Dáta, na ktorých identifikujeme obsahujú len niekoľko nameraných bodov glykémie a teda nepoznáme samotné správanie sa inzulínu. Takisto nepoznáme ani hmotnosti testovaných subjektov a preto pri simuláciach použijeme model aj telesnú hmotnosť normálnych subjektov. Výsledné simulácie a ich porovania s dátami postprandiálnej glykémie pre rôzne jedlá sú zobrazené na obr. 5.



Obr. 6: Simulácie plazmovej glukózy a inzulínu normálnych a T2DM subjektov po zjedení jedla s obsahom 50g sacharidov s nízkym, stredným a vysokým GI

Výsledky identifikácie parametrov nie sú kvantifikované, ako v predchádzajúcich prípadoch (pomocou R^2), nakoľko ide len o ilustráciu jednoduchej možnosti ako simulovať glykémiu pri rôznych GI. Treba ešte poznamenať, že samotné dáta jednotlivých skupín jedál, s ktorými simulácie provnávame (na obr. 5) boli takisto vybrané zo štúdie [12] z pomedzi väčšieho množstva dát na účel ilustrovania efektu GI.

Sledovanie typu konzumovaného jedla, hlavne čo sa týka množstiev a

typov sacharidov je dôležitý prvok terapie pri T2DM, no ale aj pri prevencii diabetu. Simulácie a porovnania oproti dátam predstavovali normálne subjekty, resp. ľudí bez diabetu a preto aby sme mohli ukázať efekt GI aj na simulátore T2DM, tak zistené parametre pri rôznych GI vyjadríme ako zlomky ich referenčných hodnôt. Výsledky simulácií zdravých a T2DM subjektov sú na obr. 6. Možno si všimnúť teda očakávané nižšie maximá glykemickej aj inzulínovej krivky pri nižších GI. Vo všeobecnosti, obsah tukov a bielkovín môže znížiť celkový GI jedla, resp. prítomnosť ostatných živín iných ako sacharidov dokáže spomaliť absorpciu glukózy do krvi [35]. Nakoľko jedlá s nižším GI zapríčinia nižšiu odozvu pankreasu, čo môže byť zvlášť dôležité pre T2DM pacientov, ale aj pre ľudí bez diabetu alebo ľudí s nábehom na diabetes, kvôli minimalizácii množstva sekrécie inzulínu (a teda oddialenie straty schopnosti pankreasu tvoriť inzulín). Takisto si možno všimnúť, že zo zvyšujúcim sa GI má glykémia menšie minimum (preregulácia pri kompenzácií poruchy), čo môže súvisieť zo zvýšeným apetítom a teda s častí aj obezitou [5].

3 Vplyv cvičenia na hladinu glukózy a inzulínu v krvi

V tejto časti budú popísané a simulačne znázornené možnosti modelovania dvoch vplyvov cvičenia alebo fyzickej aktivity na dynamiku glykémie. Prvý vplyv cvičenia možno modelovať ako ďalší vstup do inzulín-glukózového systému, ktorý ovplyvňuje produkciu a spotrebu glukózy, ale aj inzulínu [51], [50]. Tento efekt cvičenia je zvlášť užitočné modelovať v prípade T1DM, nakoľko môže spôsobiť hypoglykemický stav. No v neskorších štádiách t2dm, kedy nastupuje inzulínová terapia, kedy si diabetik musí takisto dávať pozor na hypoglykémiu [54]. Druhý efekt fyzickej aktivity možno pokladať za dôležitejší, nakoľko súvisí so zvyšovaním inzulínovej citlivosti. Zvýšenie telesnej aktivity je spolu so zmenou stravovania prvým krokom v terapii t2dm pacientov [25], [58], [61]. Nakoľko je obezita často spájaná s t2dm a inzulínovou rezistenciou, tak cvičenie a teda zvýšenie výdaja energie je vhodným nástrojom zníženia množstva voľných mastných kyselín v krvnom obeh, čím zvýšiť inzulínovú citlivosť [6]. Cvičením takisto zvyšujeme alebo udržujeme množstvo svalovej hmoty, čím takisto navyšujeme inzulínovú citlivosť [24], [56]. Takéto zvýšenie inzulínovej citlivosti trvá 24-72 hodín, v závislosti od intenzity a trvania cvičenia [54]. Testovaním subjektov pred a po cvičení možno pri identifikácii minimálneho modelu (alebo iného) pozorovať zmeny aj iných parametrov ako parametru inzulínovej citlivosti [29], [21], [44], [13], [10].

Vo všeobecnosti môžeme predpokladať, že pri zvýšení fyzickej aktivity sa

zvyšuje aj spotreba kyslíka. Ako vstup do modelu sa uvažuje odhad intenzity cvičenia/telesnej aktivity $u_{Ex}(t)$ [%], pričom $u_{Ex}(t) \in (0; 92)$. Tento vstup generuje signál $PVO_2^{max}(t)$ [%] - percentuálna maximálna rýchlosť spotreby kyslíka, cez dynamiku prvého rádu nasledovne:

$$\frac{dPVO_2^{max}(t)}{dt} = -0.8PVO_2^{max}(t) + 0.8u_{Ex}(t) \quad (3.0.1)$$

príčom tento signál ďalej vstupuje do kompartmentov produkcie G_{prod} [mmol/kg/min], spotreby G_{up} [mmol/kg/min] glukózy a spotreby inzulínu I_e [μ U/mL/min] nasledovne:

$$\frac{dG_{prod}(t)}{dt} = -a_2G_{prod}(t) + a_1PVO_2^{max}(t) \quad (3.0.2)$$

$$\frac{dG_{up}(t)}{dt} = -a_4G_{up}(t) + a_3PVO_2^{max}(t) \quad (3.0.3)$$

$$\frac{dI_e(t)}{dt} = -a_6I_e(t) + a_5PVO_2^{max}(t) \quad (3.0.4)$$

kde parametre tejto časti modelu sú a_1, a_3 [mmol/kg/min²], a_5 [mU/L/min], a_2, a_4, a_6 [min⁻¹]. Ďalší signál, ktorý vstupuje do minimálneho modelu je G_{gly} [mmol/kg/min] - pokles glykogénolýzy (premena glykogénu na glukózu) pri prekročení určitej hranice spotreby energie A_{TH} , ktorá je modelovaná ako:

$$A_{TH} = -1.1521u_{Ex}(t)^2 + 87.471e_{Ex}(t) \quad (3.0.5)$$

Aktuálna spotreba energie je daná integráciou signálu $u_{Ex}(t)$:

$$\frac{dA(t)}{dt} = \begin{cases} u_{Ex}(t) & u_{Ex}(t) > 0 \\ -\frac{A(t)}{0.001} & u_{Ex}(t) = 0 \end{cases} \quad (3.0.6)$$

a samotný model poklesu glykogénolýzy je:

$$\frac{dG_{gly}(t)}{dt} = \begin{cases} 0 & A(t) < A_{TH} \\ k & A(t) \geq A_{TH} \\ -\frac{G_{gly}(t)}{T_{gly}} & u_{Ex}(t) = 0 \end{cases} \quad (3.0.7)$$

kde parametre tejto časti sú k [mmol/kg/min²], T_{gly} [min]. Vyššie popísané signály vstupujú do minimálneho modelu nasledovne:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} = & -k_x X(t)G(t) + \frac{1}{T_G}(G_b - G(t)) + \frac{1}{V_G}Ra_G(t) \\ & + \frac{1}{V_G}(G_{prod}(t) - G_{up}(t) - G_{gly}(t)) \end{aligned} \quad (3.0.8)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -\frac{1}{T_x}X(t) + \frac{1}{T_x}(I(t) - I_b) \quad (3.0.9)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\frac{1}{T_i}(I(t) - I_b) + S(t) - I_e(t) + \frac{1}{V_I}Ra_I(t) \quad (3.0.10)$$

kde si možno všimnúť, že celkový prítok glukózy vplyvom cvičenia je daný rozdielom: $(G_{prod}(t) - G_{up}(t) - G_{gly}(t))$ a odtok inzulínu $I_e(t)$. Parametre, ktoré sme vyššie spomenuli budeme identifikovať na dátach normálnych subjektov, publikovaných v [51], pričom použijeme simulátor minimálneho modelu, ktorého parametre boli identifikované na IVGTT dátach s modelom sekrécie inzulínu:

$$S^+(t) = K_{G1}(G(t) - G_b) + K_{G2}\frac{s}{T_{Ps} + 1}(G(t) - G_b) \quad (3.0.11)$$

$$S(t) = \begin{cases} S^+(t) & ; S^+(t) \geq 0 \\ 0 & ; \text{inak} \end{cases} \quad (3.0.12)$$

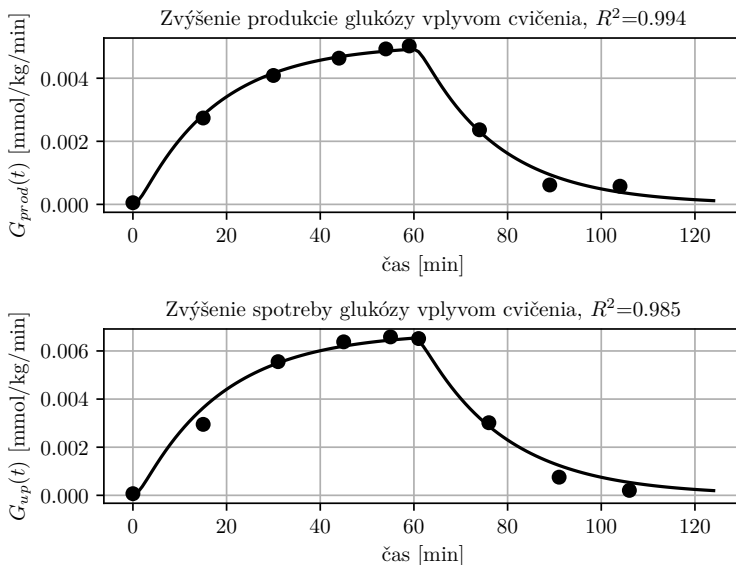
Medzi vyššie spomenutými dátami sú dáta spotreby a produkcie glukózy vplyvom cvičenia. Takže nakoľko tieto kompartmenty vstupujú do minimálneho modelu v otvorenej slučke, nepotrebujeme simulovať samotný minimálny model. Kompartmenty, ktorých parametre budeme identifikovať sú teda:

$$\frac{dG_{prod}(t)}{dt} = -a_2G_{prod}(t) + a_1PVO_2^{max}(t) \quad (3.0.13)$$

$$\frac{dG_{up}(t)}{dt} = -a_4G_{up}(t) + a_3PVO_2^{max}(t) \quad (3.0.14)$$

kde teda identifikujeme dva parametre na jeden kompartment. Dáta, na ktorých budeme identifikovať predstavujú zvýšenú produkciu a spotrebu glukózy pri cvičení s $PVO_2^{max} = 40$ [%] počas 60 minút, takže $u_{Ex}(t) = 40$ pre $t = 0-60$ [min]. Výsledky identifikácie sú zobrazené na obr. 7 a parametre sú v dizertačnej práci.

Ostávajúce parametre na identifikáciu sú potom a_5 [mU/L/min], a_6 [min^{-1}], k [mmol/kg/min²] a T_{gly} [min]. Tieto parametre budeme identifikovať na dátach plazmovej glukózy meraných počas toho istého experimentu, z ktorého pochádzajú dáta zvýšenej produkcie a spotreby glukózy pri cvičení. Výsledky identifikácie sú zobrazené na obr. 8 a parametre možno nájsť v dizertačnej práci.



Obr. 7: Výsledky identifikácie modelov zvýšenej produkcie a spotreby glukózy vplyvom cvičenia, body značia dáta [51], plná čiara značí model

Pri diabete druhého typu, kedy ešte je pankreas schopný produkovať inzulín je práve inzulínová citlivosť jedným z dôležitým ukazovateľom progresu ochorenia alebo progresu terapie, resp. manažmentu diabetu. Zvýšenie fyzickej aktivity je prvým nástrojom na zvýšenie inzulínovej citlivosti pri t2dm. Kvantifikácia zmien inzulínovej citlivosti vplyvom cvičenia je možná prostredníctvom zmien bazálnej glykémie a koncentrácie inzulínu pomocou HOMA [65] alebo QUICKI [47]. Pre účely modelovania je ale viac užitočný IVGTT test vykonaný pred cvičením a po cvičení, kedy môžeme identifikovať parametre minimálneho modelu.

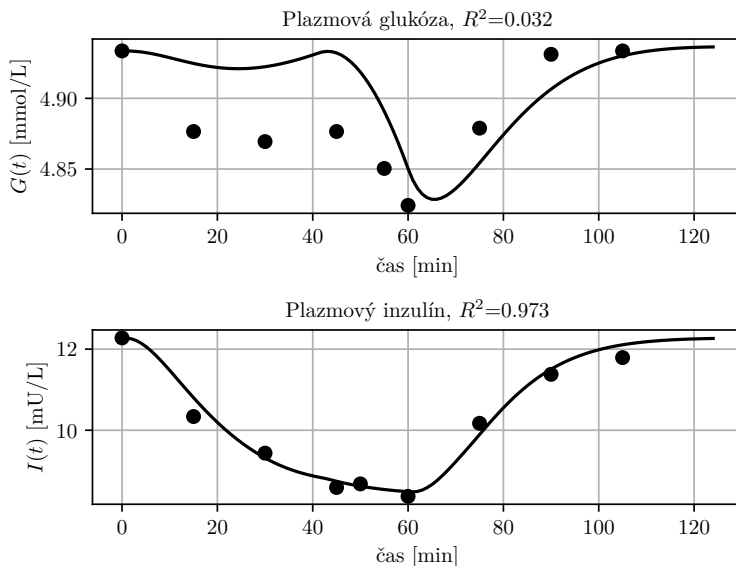
Majme teda minimálny model inzulín-glukózového systému:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -k_x X(t)G(t) - \frac{1}{T_G}(G(t) - G_b) + \frac{1}{V_G} Ra_G(t) \quad (3.0.15)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -\frac{1}{T_x} X(t) + \frac{1}{T_x}(I(t) - I_b) \quad (3.0.16)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\frac{1}{T_i}(I(t) - I_b) + S(t) + \frac{1}{V_I} Ra_I(t) \quad (3.0.17)$$

pričom uvažujeme model sekrecie inzulínu v tvare:



Obr. 8: Výsledky identifikácie ostatných parametrov modelu vplyvu cvičenia na hladinu glukózy a inzulínu, body značia dáta [51], plná čiara značí model

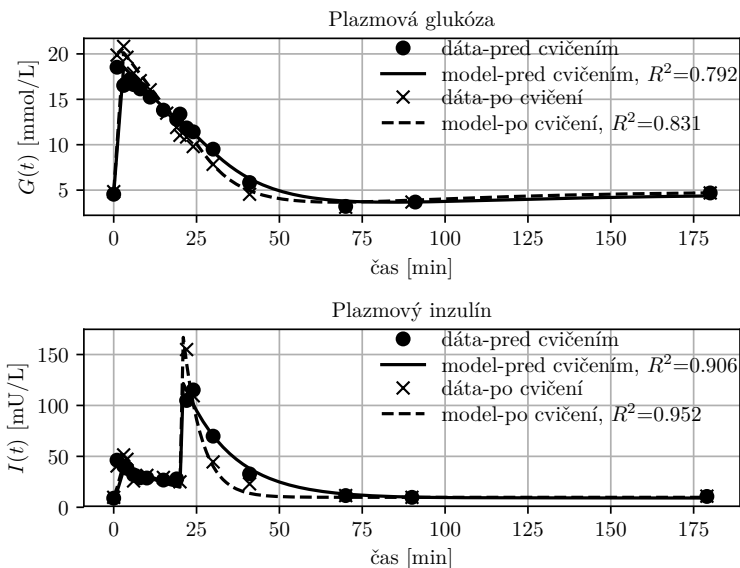
$$S^+(t) = K_{G1}(G(t) - G_b) + K_{G2} \frac{s}{T_{PS} + 1} (G(t) - G_b) \quad (3.0.18)$$

$$S(t) = \begin{cases} S^+(t) & ; S^+(t) \geq 0 \\ 0 & ; \text{inak} \end{cases} \quad (3.0.19)$$

nakolko sa nám presnosťou tento model osvedčil pri identifikácii na IVGTT dátach.

Prvé dáta, na ktorých budeme identifikovať parametre minimálneho modelu sú priemerné inzulínom modifikované IVGTT dáta (7 normálnych subjektov) pred a po cvičení [13]. Cvičenie pozostávalo z 5-minútového bicyklovania so zvyšujúcou sa záťažou a nasledovného 10-minútového bicyklovania pri teoretickom 85 percentnom maximálnom srdcovom tepe. Meranie IVGTT nasledovalo 25 minút po cvičení, pričom glukózový bolus 0.5 g/kg bol intravenózne podaný počas 3 minút a inzulínový bolus bol podaný 20-minút po začatí infúzie glukózy s dávkou inzulínu 20 mU/kg počas 1 minúty. Výsledky identifikácie sú zobrazené na obr. 9 a parametre možno nájsť v dizertačnej práci.

Inzulínovej citlivosť k_x po cvičení narástla o cca 80 percent. Ďalej v inzulínovom kompartmente časová konštanta T_i klesla o cca 60 percent,

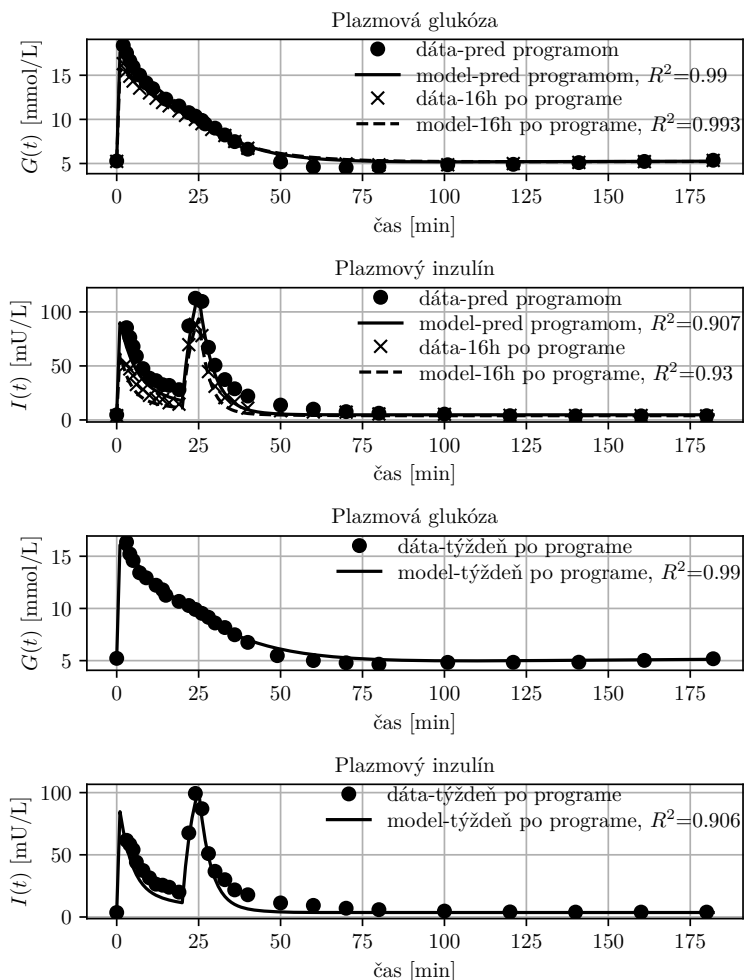


Obr. 9: Výsledky identifikácie parametrov minimálneho modelu pred a po cvičení normálneho subjektu

príčom táto konštanta udáva rýchlosť poklesu inzulínu v plazme - tento rozdiel si možno všimnúť aj samotných dátach. Taktiež je vidno, že vrchol krivky inzulínu po podaní inzulínového bolusu je vyšší po cvičení, pričom tento rozdiel sa dá v modele zachytiť ako zníženie distribučného objemu inzulínu v plazme a to konkrétne o cca 30 percent. Zosilnenie proporcionálnej časti modelu pankreasu K_{G1} bolo zvýšené 32-krát, derivačné zosilnenie K_{G2} sa zmenilo len o zhruba 8 percent no časová konštanta T_P bola znížená o 60 percent.

Pre t2dm subjekt sme síce takúto identifikáciu parametrov neuviedli, no v publikácii [10] je uvedená pri identifikácii minimálneho modelu pre t2dm subjekt pred a po cvičení zmena indexu inzulínovej citlivosti zhruba 9-násobná. Veľkosť zmien parametrov pankreasu je však ťažko posúdiť, nakoľko nemáme dostupné potrebné dáta.

Druhá sada dát sú takisto inzulínom modifikované IVGTT dáta (7 normálnych subjektov) [44], no tentokrát nejde o jedno krátke cvičenie ale 12 týždňový tréningový program. Tento program pozostával zo 60 minútového bicyklovania za deň, 5-krát do týždňa. Testovanie IVGTT sa robilo pred týmto programom, 16 hodín a týždeň po skončení programu, pričom bol intravenózne podaný glukózový bolus 0.3 g/kg počas 1 minúty a v 20-tej minúte bol podaný inzulínový bolus 20 mU/kg počas 5 minút. Výsledky



Obr. 10: Výsledky identifikácie parametrov minimálneho modelu pred, 16 hodín a týždeň po 12 týždňovom tréningovom programe normálneho subjektu

identifikácie sú na obr. 10 a parametre sú v dizertačnej práci.

Tentokrát máme identifikované 3 sady parametrov s tým, že si všímame zmeny parametrov po dlhodobejšom pravidelnom cvičení. Inzulínová citlivosť k_x zostala 16 hodín po poslednom cvičení zvýšená o 25 percent a po týždni sa vrátila do takmer pôvodného stavu. Ďalšia zmena v glukózovom kompartmente sa týka distribučného objemu glukózy V_G , ktorý sa zvýšil o 17 percent. Zvýšenie tohoto parametru dokáže modelovať menšiu počiatočnú glykemickú odozvu po podaní glukózového bolusu. Zvýšenie parametra T_x

po týždni od posledného cvičenia je zhruba dvojnásobné, zároveň je po dvoch týždňoch znížená hodnota parametra T_G o 21 percent. Nakoľko na prvý pohľad, sa priebeh glykémie moc nelíši pri IVGTT pred a týždeň po tréningovom programe a keďže zníženie parametra T_x spôsobí to, že efekt znížovania glykémie vplyvom inzulínu je nižší a zároveň zníženie T_G spôsobí inzulínom nezávislé znížovanie glykémie rýchlejšie, je možné že sa zmeny týchto dvoch efektov vyrovnávajú a teda je možné, že optimalizačný algoritmus pri hľadaní riešenia našiel podobné riešenie s takto inými parametrami. V inzulínovej časti zostali parametre sekrécie inzulínu takmer nemenné, len časová konštanta T_i bola najskôr znížená o 25 percent a potom sa vrátila na 85 percent pôvodnej hodnoty.

4 Záver

Bergmanov minimálny model nám poslužil ako základ na tvorbu jednoduchého modelu inzulín-glukózového systému pri rôznych vstupoch. V prvom rade sme testovali presnosť rôznych modelov sekrécie inzulínu, pričom parametre týchto modelov sme identifikovali na IVGTT dátach a prenosť simulácie sme verifikovali na clamp dátach. Inzulínovú citlivosť, ako jeden zo základných ukazovateľov funkčnosti metabolizmu glukózy, možno definovať a kvantifikovať rôznymi spôsobmi, no štandardná metóda na jej určenie je hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp. V práci sme uviedli spojitost takto nameranej inzulínovej citlivosti s inzulínovou citlivosťou ako parametrom minimálneho modelu pomocou riešenia ustáleného stavu.

Presnosť Bergmanovho minimálneho modelu sme porovnali aj s Hovorkovým a Sorensenovým modelom, ktorých parametre sme takisto identifikovali na IVGTT dátach. Presnosť Hovorkovho modelu bola porovnateľná s Bergmanovým modelom, nakoľko spolu zdieľali podmodel dynamiky plazmového inzulínu. Porovnanie Bergmanovho a Sorensenovho modelu je náročnejšie, nakoľko kvôli veľkému počtu parametrov Sorensenovho modelu by sme potrebovali väčšie množstvo dát.

Ďalším rozšírením minimálneho modelu sme ďalej simulovali OGTT test, pričom sme pridávali podmodel absorpcie glukózy z tráviaceho traktu a podmodel inkretínového efektu. Inkretínový efekt je zodpovedný za zvýšenú sekréciu inzulínu pri orálnom prijíme glukózy (oproti intravenóznom) a preto sme navrhli rôzne empirické podmodely s cieľom tento efekt jednoducho pridať do minimálneho modelu.

Ako ďalšie vstupujúce vplyvy, ktoré patria do T2DM terapie sú zmena stravovania a zvýšenie fyzickej aktivity. Modelovanie prvého vplyvu sme ilustrovali pomocou glykemického indexu a zmien parametrov absorpcie glukózy. Vplyv fyzickej aktivity a cvičenia sme ďalej modelovali ako zmenu

produkcie a spotreby glukózy, pridaním dodatočných kompartmentov a takisto pomocou zmien parametrov ako napríklad inzulinová citlivosť.

Zoznam publikácií autora

- [A1] Matúš Rebro and Marián Tárník. Adaptive glycemia control: Implementation in matlab. In *Technical Computing Prague*, 2015.
- [A2] Matúš Rebro, Marián Tárník, E. Miklovičová, and J. Murgaš. Design of cybernetic model for glucose clamp techniques. In *Elektro 2018: 12th International Conference*, 2018.
- [A3] Matúš Rebro, Marián Tárník, and J. Murgaš. Glycemia prediction accuracy of simple linear models with online parameter identification. *International Review on Modelling and Simulations*, 2016.
- [A4] Matúš Rebro, Marián Tárník, and J. Murgaš. A simulation study on adaptive control design performance for t1dm via individualized model. In *ICCC 2016: 17th International carpathian control conference*, 2016.
- [A5] Matúš Rebro, Marián Tárník, and J. Murgaš. Adaptive control with heuristic disturbance rejection in t1dm: A performance assessment. In *IFAC 2017 The 20th World Congress of the International Federation of Automatic Control*, 2017.
- [A6] Matúš Rebro, Marián Tárník, J. Murgaš, and E. Miklovičová. Performance comparison of glycemia prediction models with recursive parameter estimation. In *ELITECH 16, 18th Conference of Doctoral Students*, 2016.
- [A7] Marián Tárník, Matúš Rebro, , E. Miklovičová, and J. Murgaš. Empirical model of t1dm glucose control: Application in diabetes education. In *ELITECH 17, 19th Conference of Doctoral Students*, 2017.

Zoznam použitej literatúry

- [1] Diabetes mellitus: Report of a who study group, 1985.
- [2] Sam Al-Hashmi. Model and analysis: Diabetes and obesity. Master's thesis, Texas Tech University, 2007.
- [3] Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group. Type 2 diabetes practical targets and treatments.
- [4] Karl J. Aström and Bjørn Wittenmark. *Adaptive Control: Second Edition*. Dover Publications, 2008.

- [5] L.S.A. Augustin, C.W.C. Kendall, D.J.A. Jenkins, W.C. Willett, A. Astrup, A.W. Barclay, I. Björck, J.C. Brand-Miller, F. Brighenti, A.E. Buyken, A. Ceriello, C. La Vecchia, G. Livesey, S. Liu, G. Riccardi, S.W. Rizkalla, J.L. Sievenpiper, A. Trichopoulou, T.M.S. Wolever, S. Baer-Sinnott, and A. Poli. Glycemic index, glycemic load and glycemic response: An international scientific consensus summit from the international carbohydrate quality consortium (icqc). *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2015.
- [6] Richard N. Bergman and Marilyn Ader. Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 11(9), 2000.
- [7] Richard N. Bergman, Lawrence S. Phillips, and Claudio Cobelli. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. *J. Clin. Invest.*, 68:1456–1467, Dec 1981.
- [8] Bruce W. Bode. Insulin pump use in type 2 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 12:17–21, 2010.
- [9] Dimitri Boiroux, Vladimír Bátora, Morten Hagdrup, Marián Tárník, Ján Murgaš, Signe Schmidt, Kirsten Nørgaard, Niels Kjølstad Poulsen, Henrik Madsen, and John Bagterp Jørgensen. Comparison of prediction models for a dual-hormone artificial pancreas. In *9th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems*, 2015.
- [10] S. Bordenave, F. Brandou, J. Manetta, C. Făcădu, J. Mercier, and J.-F. Brun. Effects of acute exercise on insulin sensitivity, glucose effectiveness and disposition index in type 2 diabetic patients. *Diabetes and metabolism*, 34, 2008.
- [11] Michael S. Boyne, David M. Silver, Joy Kaplan, and Christopher D. Saudek. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes*, 52:2790–2794, 2003.
- [12] Jennie C Brand-Miller, Karola Stockmann, Fiona Atkinson, Peter Petocz, and Gareth Denyer. Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1000 foods. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89:97–105, 2009.
- [13] J.F. Brun, R. Guinrand-Hugret, C. Boegner, O. Bouix, and A. Orsetti. Influence of short-term submaximal exercise on parameters of glucose assimilation analyzed with the minimal model. *Metabolism*, 44(7), 1995.
- [14] Marlon E. Cerf. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*, 4(37), 2013.

- [15] William L Clarke, Daniel Cox, Linda A Gonder-Frederick, William Carter, and Stephen L Pohl. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*, pages 622–628, 1987.
- [16] Claudio Cobelli, Chiara Dalla Man, Giovanni Sparacino, Lalo Magni, Giuseppe De Nicolao, and Boris P. Kovatchev. Diabetes: Models, signals, and control. *IEEE REVIEWS IN BIOMEDICAL ENGINEERING*, 2:54–96, 2009.
- [17] Claudio Cobelli, Eric Renard, and Boris Kovatchev. Artificial pancreas: Past, present, future. *Diabetes*, 60:2672–2682, 2011.
- [18] Marjorie Cypress and Donna Tomky. Using self-monitoring of blood glucose in noninsulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 26(2):102–106, 2013.
- [19] R. Defronzo and E. Ferrannini. *Endocrinology: Adult and Pediatric*, chapter Regulation of Intermediary Metabolism During Fasting and Feeding, pages 598–626. 2016.
- [20] Ralph A. Defronzo, Jordan D. Tobin, and Reubin Andres. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979.
- [21] M. Derouich and A. Boutayeb. The effect of physical exercise on the dynamics of glucose and insulin. *Journal of Biomechanics*, 2002.
- [22] Claudia Eberle and Christoph Ament. Real-time state estimation and long-term model adaptation: A two-sided approach toward personalized diagnosis of glucose and insulin levels. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6, September 2012.
- [23] The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 25, 2002.
- [24] Yaeko Fukushima, Satoshi Kurose, Hiromi Shinno, Ha Cao Thu, Nana Takao Hiromi Tsutsumi, and Yutaka Kimura. Importance of lean muscle maintenance to improve insulin resistance by body weight reduction in female patients with obesity. *Diabetes and metabolism journal*, 2016.
- [25] Rury R. Holman, Sanjoy K. Paul, M. Angelyn Bethel, David R. Matthews, and H. Andrew W. Neil. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *The new England journal of medicine*, pages 1577–1589, 2008.
- [26] Roman Hovorka, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Hauerter, 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*, 25:905–920, 2004.
- [27] Jie Jia, Hua Huang, Yong Yang, Ke Lv, and Feng Ding. Two-stage least squares based iterative identification algorithm for box-jenkins model. *Applied Mathematics & Information Sciences*, pages 1355–1360, 2014.
- [28] Kohei Kaku. Pathophysiology of type 2 diabetes and its treatment policy. *JMAJ*, 53(1):41–46, 2010.
- [29] Agus Kartono. Modified minimal model for effect of physical exercise on insulin sensitivity and glucose effectiveness in type 2 diabetes and healthy human. *Theory in Biosciences*, pages 195–206, 2013.
- [30] Arie Katz, Sridhar S. Nambi, Kieren Mather, Alain D. Baron, Dean A. Follmann, Gail Sullivan, and Michael J. Quon. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(7), 2000.
- [31] D. Barry Keenan, John J. Mastrototaro, Gayane Voskanyan, and Garry M. Steil. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: A review of current technology. *J Diabetes Sci Technol.*, pages 1207–1214, Sep 2009.
- [32] Wook Kim and Josephine M. Egan. The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev.*, 60(4):470–512, 2008.
- [33] Boris P. Kovatchev, Daniel J. Cox, Linda A. Gonder-Frederick, and William L. Clarke. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors. *Diabetes Care*, 27(8):1922–1928, 2004.
- [34] Lennart Ljung. *System Identification (2nd Ed.): Theory for the User*. Prentice Hall PTR, Upper Saddle River, NJ, USA, 1999.
- [35] David S. Ludwig. The glycemic index: Physiological mechanisms relating to obesity, diabetes and cardiovascular disease. *JAMA*, 287(18):2414–2423, 2002.
- [36] Tomáš Ludwig and Marián Tárnik. *Biokybernetické modely diabetu*. 2015.
- [37] Chiara Dalla Man, Francesco Micheletto, Dayu Lv, Marc Breton, Boris Kovatchev, and Claudio Cobelli. The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(1):26–34, 2014.
- [38] Chiara Dalla Man, Davide M. Raimondo, Robert A. Rizza, and Claudio Cobelli. Gim, simulation software of meal glucose-insulin model. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(3):323–330, 2007.

- [39] Chiara Dalla Man, Robert A. Rizza, and Claudio Cobelli. Mixed meal simulation model of glucose-insulin system. In *28th IEEE EMBS Annual International Conference*, 2006.
- [40] Chiara Dalla Man, Robert A. Rizza, and Claudio Cobelli. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, 54(10):1740–1749, 2007.
- [41] Anna Rita Maurizi and Paolo Pozzilli. Do we need continuous glucose monitoring in type 2 diabetes? *Diabetes Metab Res Rev.*, 2013.
- [42] Miriam MN Nærum. Model predictive control for insulin administration in people with type 1 diabetes. Master’s thesis, Technical University of Denmark Informatics and Mathematical Modelling, 2010.
- [43] David L. Nelson and Michael M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry*. Freeman/Worth; 6 edition, 2012.
- [44] Yuichiro Nishida, Kumpei Tokuyama, Shoichiro Nagasaka, Yasuki Higaki, Yoko Shirai, Akira Kiyonaga, Munehiro Shindo, Ikuyo Kusaka, Tomoatsu Nakamura, Shun Ishibashi, and Hiroaki Tanaka. Effect of moderate exercise training on peripheral glucose effectiveness, insulin sensitivity, and endogenous glucose production in healthy humans estimated by a two-compartment labeled minimal model. *Diabetes*, 53, 2004.
- [45] Yun-Hee Noh, Won-Jin Lee, Kyoung-Ah Kim, Inja Lim, Jun-Ho Lee, Ju-Han Lee, Seonguk Kim, and Soo-Bong Choi. Insulin requirement profiles of patients with type 2 diabetes after achieving stabilized glycemic control with short-term continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 12(4):271–281, 2010.
- [46] J. C. Ozougwu, K. C. Obimba, C. D. Belonwu, and C. B. Unakalamba. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*, 4(4):46–57, 2013.
- [47] Rita S. Patarraoa, Wilford Wayne Louttb, and Maria Paula Macedoc. Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2014.
- [48] Allison Petznick. Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*, 84(2):183–190, 2011.
- [49] Matúš Rebro and Marián Tárnik. Automated insulin administration. matheresis, Slovak university of technology in Bratislava, 2015.
- [50] Anirban Roy. *Dynamic modeling of free fatty acid, glucose, and insulin during rest and exercise in insulin dependent diabetes mellitus patients*. PhD thesis, University of Pittsburgh, 2008.
- [51] Anirban Roy and Robert S. Parker. Dynamic modeling of exercise effects on plasma glucose and insulin levels. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(3):338–347, 2007.

- [52] Alan R. Saltiel and C. Ronald Kahn. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(13), 2001.
- [53] Gerald I. Shulman. Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: New insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology*, 19, 2004.
- [54] Ronald J. Sigal, Glen P. Kenny, David H. Wasserman, Carmen Castaneda-Sceppa, and Russel D. White. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(6), June 2006.
- [55] John Thomas Sorensen. *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. PhD thesis, Massachusetts institute of technology, 1985.
- [56] Preethi Srikanthan and Arun S. Karlamangla. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. findings from the third national health and nutrition examination survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 2011.
- [57] F. Stahl and R. Johansson. Diabetes mellitus modeling and short-term prediction based on blood glucose measurements. *Mathematical Biosciences*, 217:101–117, 2009.
- [58] Michael Stumvoll, Barry J Goldstein, and Timon W van Haefen. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, pages 1333–1346, 2005.
- [59] Lin Sun, Ezra Kwoka, Bhushan Gopalunia, and Omid Vahidi. A feedback glucose control strategy for type ii diabetes mellitus. In *Proceedings of the 2011 4th International Symposium on Advanced Control of Industrial Processes*, 2011.
- [60] Marián Tárník, Vladimír Bátorá, J. B. Jørgensen, D. Boiroux, E. Miklovičová, T. Ludwig, I. Ottinger, and J. Murgaš. Remarks on models for estimating the carbohydrate to insulin ratio and insulin sensitivity in t1dm. In *14th European Control Conference, Linz, Austria, July 15-17, 2015*.
- [61] Jaakko Tuomilehto, Jaana Lindström, Johan G. Eriksson, Timo T. Valle, Helena Hämäläinen, Pirjo Ilanne-Parikka, Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi, Mauri Laakso, Anne Louheranta, Merja Rastas, Virpi Salminen, and Matti Uusitupa. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Journal of Medicine*, 344(18):1343–1350, 2001.
- [62] Omid Vahidi. *Dynamic Modelling of Glucose Metabolism for the Assessment of Type II Diabetes Mellitus*. PhD thesis, The University of British Columbia, 2013.

- [63] Johan Verbraecken, Paul Van de Heyning, Wilfried De Backer, and Luc Van Gaal. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. a comparison study. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2006.
- [64] Vít Šajter, Ladislav Turecký, Rudolf Kadlečík, and Peter Bořuta. *Biofyzika, biochémiá a rádiológia*. Osveta, 2006.
- [65] Tara M. Wallace, Jonathan C. Levy, and David R. Matthews. Use and abuse of homa modeling. *Diabetes Care*, 27, 2004.
- [66] Kimberley L. Way, Daniel A. Hackett, Michael K. Baker, and Nathan A. Johnson. The effect of regular exercise on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes and metabolism journal*, 2016.