

Adaptive Estimation for an Insulin-Glucose Model

R. Franco* H. Ríos**, A. Ferreira de Loza**, ***
L. Cassany**** D. Gucik-Derigny**** J. Cieslak**** y
D. Henry****

* *Tecnológico Nacional de México/I.T. La Laguna, División de Estudios de Posgrado e Investigación, C.P. 27000, Torreón Coahuila, México.*

** *Cátedras CONACYT, C.P. 03940, Ciudad de México, México.*

*** *Instituto Politécnico Nacional-CITEDI, C.P. 22435, Tijuana, Baja California, México.*

**** *Univ. Bordeaux, CNRS, Bordeaux INP, IMS, UMR 5218, F-33400, Talence, France.*

Abstract: In this article, an adaptive observer is designed for patients affected by Type 1 Diabetes Mellitus. The adaptive observer, synthesized using the Bergman minimal model, simultaneously estimates the states and the parameter corresponding to the insulin-dependent glucose disappearance rate. The adaptive observer considers parameter uncertainties, whereas food intake is considered an external disturbance. The state estimation error converges to a neighborhood of the origin in the presence of external disturbances and uncertainties, whereas the parameter identification error converges in fixed time to a neighborhood of the origin. The synthesis of the adaptive observer is given by a constructive method based on Linear Matrix Inequalities. Simulation results show the feasibility of the proposed scheme for different classes of patients.

Keywords: Adaptive Observer, Diabetes Mellitus, Sliding-Modes.

1. INTRODUCCIÓN

Diabetes Mellitus Tipo 1 (T1DM) es una condición donde el páncreas no produce insulina. Como resultado, la glucosa en la sangre mantiene altos niveles produciendo complicaciones a medio y largo plazo, *e.g.*, cardiopatías, falla renal, daño a los nervios y ojos, entre otras.

Los pacientes que sufren T1DM requieren administración de insulina de manera exógena para controlar los niveles de glucosa en la sangre. Entre la amplia variedad de algoritmos de control propuestos en la literatura, los enfoques basados en el modelo han recibido gran interés. Los enfoques basados en el modelo requieren un conocimiento pleno del sistema para predecir la dinámica (véase (Palumbo et al., 2014) y las referencias citadas). Sin embargo, tener un modelo confiable implica el conocimiento preciso de los parámetros del modelo, lo cual no es una tarea

simple. Otra necesidad es el conocimiento de todas las variables del estado.

Los parámetros del modelo varían dependiendo de las características fisiológicas de los pacientes. Generalmente, la identificación de los parámetros se logra a través de exámenes clínicos exhaustivos en un ambiente controlado. Tales exámenes clínicos se llevan a cabo en hospitales bajo la supervisión de personal calificado (Nitalla et al., 2006). Alternativamente, (Gallardo et al., 2019) y (Turksoy et al., 2014) proponen algoritmos basados en datos para identificar los parámetros. Sin embargo, el método propuesto en (Gallardo et al., 2019) es heurístico, y el método en (Turksoy et al., 2014) es un enfoque local y, bajo ciertos eventos, tales como ejercicio aeróbico, el nivel de glucosa en la sangre puede diverger.

Con respecto a la necesidad de disponer de todo el estado, algunos estados pueden no tener una representación física, mientras que otros son difíciles de medir o las mediciones no son precisas. Tales limitaciones son determinantes para los enfoques de control de glucosa en la sangre que dependen de la disponibilidad del estado, por ejemplo, (Chakrabarty et al., 2020) y (Turksoy et al., 2016). En este sentido, (Borri et al., 2017) propone un observador tipo Luenberger para estimar los estados. El observador propuesto es robusto a retrasos conocidos de la salida; sin

* Este trabajo fue apoyado por el proyecto ECOS Nord M18M01, junto con SEP-CONACYT-ECOS-ANUIES 296692, y la Agencia Nacional de Investigación Francesa con el proyecto DIABLO ANR-18-CE17-0005-01. R. Franco, H. Ríos y A. Ferreira de Loza agradecen el apoyo financiero brindado por el CONACYT CVU 772057, Cátedras CONACYT CVU 270504 proyecto 922, y Cátedras CONACYT CVU 166403 proyecto 1537, respectivamente; y de los proyectos TecNM.

embargo, no puede compensar perturbaciones externas y las incertidumbres dadas por la variabilidad entre pacientes. En (Turksoy et al., 2016), se diseña un algoritmo que estima todo el estado basándose en un filtro de Kalman. No obstante, el algoritmo propuesto en (Turksoy et al., 2016) no es robusto ante perturbaciones externas tales como ingesta de alimentos. En cambio, (Xie and Wang, 2017) diseña un algoritmo para detectar e identificar la magnitud de la ingesta de alimentos. En (Chakrabarty et al., 2020), los autores proponen un control predictivo basado en el modelo (MPC) que utiliza un observador lineal para estimar los estados. Aún así, tal observador requiere modelos individualizados.

Para contrarrestar los problemas previamente mencionados, *i.e.*, la variabilidad de los pacientes, las incertidumbres de los parámetros, y los efectos de perturbaciones externas, este trabajo tiene como objetivo diseñar un observador adaptable robusto a incertidumbres paramétricas y perturbaciones externas. La síntesis del observador considera el modelo mínimo de Bergman (BMM). El observador adaptable estima simultáneamente los estados y uno de los parámetros. Tal parámetro indica la velocidad de desaparición de la glucosa dependiente de la insulina. El parámetro determina la resistencia de la glucosa de los pacientes (Fisher, 1991), la cual da información necesaria para clasificar a los pacientes de acuerdo a las características de la resistencia a la insulina, y ofrece información adicional para tratar la enfermedad (Bergman et al., 1981). El algoritmo propuesto considera incertidumbres de los parámetros provenientes de la variabilidad entre los pacientes, mientras que la ingesta de alimentos es considerada como una perturbación externa. El error de estimación del estado converge a una vecindad del origen atenuando los efectos de las perturbaciones externas e incertidumbres paramétricas, mientras que el error de identificación del parámetro converge a una vecindad del origen en tiempo fijo. La síntesis del observador adaptable está dada por un método constructivo basado en Desigualdades Lineales Matriciales (LMIs). Resultados de simulación, en el BMM, muestran la factibilidad del esquema propuesto para distintas clases de pacientes.

El artículo está organizado de la siguiente forma. El planteamiento del problema está dado en la Sección 2. El observador adaptable y los resultados principales son presentados en la Sección 3. Resultados de simulación y conclusiones se muestran en la Sección 4 y 5, respectivamente.

Notación: La norma euclídeana de un vector $q \in \mathbb{R}^n$ se denota por $\|q\|$. La norma inducida de una matriz $P \in \mathbb{R}^{n \times n}$ se denota por $\|P\|$. Para una función Lebesgue medible $u : \mathbb{R}_{\geq 0} \rightarrow \mathbb{R}^m$, se define la norma $\|u\|_{(t_0, t_1)} := \text{ess sup}_{t \in (t_0, t_1)} \|u(t)\|$, entonces $\|u\|_{\infty} := \|u\|_{(0, +\infty)}$ y el conjunto de funciones u con la propiedad $\|u\|_{\infty} < +\infty$ se denota como \mathcal{L}_{∞} . Para una matriz $Q : \mathbb{R}_{\geq 0} \rightarrow \mathbb{R}^{m \times n}$, se denota $\|Q\|_{\infty} := \|Q\|_{(0, +\infty)}$. El término $\nabla V(x)f(x)$ denota la derivada direccional de una función continuamente diferenciable V con respecto al campo vectorial f evaluado en cualquier punto x . Se define la función $[a]^{\gamma} = |a|^{\gamma} \text{sign}(a)$, para cualquier $\gamma \geq 0$ y $a \in \mathbb{R}$. La función $\text{sign}[q] := q/\|q\|$ para cualquier $q \in \mathbb{R}^n$. Sean las

funciones $f_1 : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, $f_2 : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, $f_1 \circ f_2$ denota la composición de f_1 y f_2 .

Una función continua $\alpha : \mathbb{R}_{\geq 0} \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ pertenece a la clase \mathcal{K} si es estrictamente creciente y $\alpha(0) = 0$; pertenece a la clase \mathcal{K}_{∞} si es radialmente no acotada. Una función continua $\beta : \mathbb{R}_{\geq 0} \times \mathbb{R}_{\geq 0} \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ pertenece a la clase \mathcal{KL} si, para cada s fija, $\beta(r, s) \in \mathcal{K}$ con respecto a r , y para cada r fija, $\beta(r, s)$ es decreciente a cero con respecto a s .

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dinámica del sistema insulina-glucosa está representada por el BMM como se muestra (Bergman, 2005):

$$\begin{aligned} \dot{x} &= (A_n + \Delta)x + \phi(x, u) + G(y)\theta + Dw(t), & (1a) \\ y &= Cx, & (1b) \end{aligned}$$

donde $x = [x_1, x_2, x_3]^T \in \mathbb{R}^3$ es el vector de estado con x_1 como la concentración de glucosa en la sangre (mg/dl); x_2 es la concentración de insulina en los compartimentos remotos (1/min); x_3 es la concentración de insulina en el plasma ($\mu\text{U/ml}$). La señal medible está dada por la concentración de glucosa en la sangre, *i.e.*, $y = x_1$. La entrada de control $u \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ corresponde a la velocidad de infusión de insulina. El parámetro desconocido $\theta \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ corresponde a la velocidad de desaparición de la glucosa dependiente de la insulina (min^{-1}). Además, $A_n \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ representa una matriz nominal conocida y $\Delta \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$ representa las incertidumbres paramétricas, las cuáles están acotadas, *i.e.*, $\|\Delta\| \leq \psi$, con ψ una constante positiva conocida. La matriz $A_n \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, los vectores $C \in \mathbb{R}^{1 \times 3}$, $D \in \mathbb{R}^3$ y las funciones $\phi : \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}_{\geq 0} \rightarrow \mathbb{R}^3$ and $G : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^3$ están definidas a continuación

$$\begin{aligned} A_n &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ 0 & 0 & -n \end{bmatrix}, \quad C = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}^T, \quad D = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \\ \phi(x, u) &= \begin{bmatrix} -x_1 x_2 \\ -p_3 I_b \\ n I_b + u \end{bmatrix}, \quad G(y) = \begin{bmatrix} G_b - y \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

donde G_b es el nivel de glucosa basal (mg/dl); I_b es el nivel de insulina basal ($\mu\text{U/ml}$); p_2 es la tasa de disminución de la capacidad de absorción de glucosa en los tejidos (min^{-1}); p_3 es el aumento de glucosa dependiente en el tejido por unidad de concentración de insulina por encima del nivel basal ($(\mu\text{U/ml})/\text{min}^2$); n es la tasa de disminución de primer orden para la insulina en la sangre (min^{-1}). Los parámetros p_2 , p_3 y n tienen valores nominales debido a que el conocimiento de los valores reales de los parámetros requieren de exámenes médicos y son diferentes para cada paciente (Bergman et al., 1981).

La variable w muestra la velocidad a la cual la glucosa se absorbe en la sangre desde el intestino debido a la ingesta de alimentos. Dado que en los pacientes diabéticos, el sistema regulatorio de insulina no existe, el efecto de absorción de glucosa se considera como una perturbación externa (Novara et al., 2020). Además, $w(t)$ es una perturbación desvaneciente para el sistema (1). De acuerdo a (Bergman et al., 1981), tal perturbación puede ser modelada como una exponencial decreciente de la siguiente forma:

$$w(t) = b_1 e^{-b_2 t}, \quad (2)$$

donde b_1 y b_2 son constantes positivas, y $w(t)$ es en (mg min/dl). Entonces, las perturbaciones externas satisfacen $\|w\|_\infty < +\infty$.

Este artículo tiene como objetivo identificar el parámetro θ y estimar todo el estado utilizando la salida y y la entrada u , en presencia de perturbaciones externas (ingesta de alimentos) e incertidumbres paramétricas.

El parámetro θ , correspondiente a la velocidad de desaparición de la glucosa dependiente de la insulina, es frecuentemente ignorado cuando se trabaja con T1DM (Gallardo et al., 2019; Fisher, 1991). Aún así, tal parámetro tiene un rol importante en la dinámica insulina-glucosa (Morettini et al., 2018). Además, la literatura sugiere que ciertas hormonas tipo glucagón impactan la eficiencia de θ (Pacini and Ahren, 2017).

Antes de continuar, se destacan las siguientes propiedades del sistema (1):

Propiedad 1. Para cualquier $u \in \mathcal{L}_\infty$ y w satisfaciendo (2), el sistema (1) es Entrada-Acotada Estado-Acotado (BIBS), i.e., $\|x\|_\infty < +\infty$; y entonces, $\|G(y)\| < +\infty$ (para más detalles, ver (Khalil, 2002)).

Propiedad 2. El grado relativo de la salida $y = x_1$, con respecto a la perturbación w , es igual a uno.

Propiedad 3. El par $(A_n + \Delta, C)$ es detectable. Note que, dado que los parámetros p_2 y n son desconocidos pero positivos, la propiedad de detectabilidad siempre se satisface.

Propiedad 4. La función $\phi(x, u)$ es globalmente quasi-Lipschitz en x y continua en u , i.e., $\|\phi(x, u) - \phi(z, u)\| \leq L_\phi \|x - z\| + k_\phi$, para toda $x, z \in \mathbb{R}^3$, con $L_\phi, k_\phi > 0$.

3. OBSERVADOR ADAPTABLE

Se introduce el siguiente observador adaptable inspirado en (Franco et al., 2020):

$$\dot{\Omega} = (A_n - LC)\Omega + G(y), \quad (3a)$$

$$\dot{\hat{\theta}} = \Gamma \Omega^T C^T ([y - C\hat{x}]^0 + [y - C\hat{x}]^\beta), \quad (3b)$$

$$\dot{\hat{x}} = A_n \hat{x} + \phi_n(\hat{x}, u) + G(y)\hat{\theta} + L(y - C\hat{x}) + kD\text{sign}[F(y - C\hat{x})] + \Omega\hat{\theta}, \quad (3c)$$

donde $\hat{\theta} \in \mathbb{R}$ y $\hat{x} \in \mathbb{R}^3$ son las estimaciones para θ y x , respectivamente; y $\Omega \in \mathbb{R}^3$ es una variable auxiliar. El par (A_n, C) es detectable. Si la señal $G(y)$ es de excitación persistente (PE) (véase, e.g., (Astolfi et al., 2008)); entonces, debido a la propiedad de filtro de la variable Ω y la detectabilidad del par (A_n, C) , la variable $C\Omega$ también es PE. Las funciones $[y - C\hat{x}]^0$ y $[y - C\hat{x}]^\beta$ representan inyecciones no lineales de la salida, con $\beta > 1$. Los parámetros del observador $L \in \mathbb{R}^3$ y $\Gamma, F, k \in \mathbb{R}_{\geq 0}$ son diseñados más adelante.

El término no-lineal $\phi_n(\hat{x}, u)$ depende de los parámetros nominales p_3 y n , y los estados estimados. Entonces, debido a la Propiedad 4, se tiene que

$\|\phi(x, u) - \phi_n(\hat{x}, u)\| \leq L_\phi \|x - \hat{x}\| + k_\phi, \forall x, \hat{x} \in \mathbb{R}^3$, (4) con constantes positivas conocidas L_ϕ y k_ϕ . Además, se introduce la siguiente suposición para el sistema (1):

Suposición 1 Sea $0 < \varrho_{\min} \leq \|C\Omega(t)\|_\infty \leq \varrho_{\max} < +\infty$ para toda $t \geq 0$.

La existencia de ϱ_{\max} está garantizada dada la propiedad BIBS del sistema (1) y el hecho de que siempre existe L tal que $(A_n - LC)$ es Hurwitz; además, $\Omega(0)$ puede ser seleccionada tal que $0 < \varrho_{\min} \leq \|C\Omega(0)\|_\infty$; y por lo tanto, tal suposición se preserva, para todo $t > 0$, por continuidad y dado que G es diferente de cero (para más detalles, ver (Rueda-Escobedo et al., 2016)). Los valores de ϱ_{\max} y ϱ_{\min} pueden ser evaluados numéricamente a través de experimentos.

Se define el error de identificación como $\tilde{\theta} = \hat{\theta} - \theta$, el error de estimación como $\tilde{x} = x - \hat{x}$ y la variable auxiliar $\delta = \tilde{x} + \Omega\tilde{\theta}$. Entonces, la dinámica del error está dada por:

$$\dot{\tilde{\theta}} = -\Gamma \Omega^T C^T ([C\Omega\tilde{\theta} - C\delta]^0 + [C\Omega\tilde{\theta} - C\delta]^\beta), \quad (5a)$$

$$\dot{\delta} = (A_n - LC)\delta + D(w(t) - k\text{sign}[F(y - C\hat{x})]) + \Delta_\phi(x, \hat{x}, u) + \Delta x, \quad (5b)$$

donde $\Delta_\phi(x, \hat{x}, u) = \phi(x, u) - \phi_n(\hat{x}, u)$. El siguiente teorema ilustra la estabilidad práctica Entrada-Estado (ISpS, para más detalles, ver (Bernuau et al., 2013)) de la dinámica del error (5).

Teorema 1. Sea el observador adaptable (3) aplicado al sistema (1). Asuma que existen $0 < P = P^T \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, $F \in \mathbb{R}$, $Y \in \mathbb{R}^3$ y algunas constantes $\vartheta, \varepsilon_1, \varepsilon_2, \sigma > 0$ tal que las siguientes desigualdades lineales matriciales

$$PD \leq C^T F^T, \quad (6a)$$

$$\begin{bmatrix} A_n^T P + P A_n - C^T Y^T - Y C + \eta_1 P + \sigma C^T C & \frac{\vartheta}{2} I_n \\ & -\Lambda^{-1} \\ & * \\ & * \\ & * \\ P & P \\ 0 & 0 \\ -\Lambda & 0 \\ * & -\left(\frac{\varepsilon_1}{\eta_2^2} + \frac{\varepsilon_2}{\psi^2}\right) I_n \end{bmatrix} \leq 0, \quad (6b)$$

tienen solución para las variables $0 < \Lambda^T = \Lambda \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$, $\eta_1 = 2L_\phi$, $\eta_2 = \eta_1 \varrho_{\max} \|C\|^{-1}$ y $\|\Delta\| \leq \psi$ fijas. Si los parámetros del observador se diseñan como $L = P^{-1}Y$, $k = \|w\|_\infty + \gamma$, con $\gamma > 0$, $\Gamma > 0$, el exponente $\beta > 1$, y la condición de pequeñas ganancias

$$\frac{16k_{21}^2(2\varepsilon_1 + \sigma\varrho_{\max}^2)}{\varphi_2^2 k_{11}^2 \varrho_{\min}^2 \rho \alpha_\delta r_1 r_2} < 1, \quad (7)$$

se satisface con $\varphi_2 \in (0, 1)$, $k_{11} \in (0, 1)$, $k_{21} \geq k_{11} + 1$, $r_1 = \lambda_{\min}(P)$, $r_2 = \lambda_{\max}(P)$ y $\alpha_\delta = (\vartheta r_1 + \sigma)/2$; entonces, el sistema interconectado del error (5) es ISpS con respecto a la perturbación externa $w(t)$.

El resultado del Teorema 1 establece que las trayectorias de la dinámica del error (5) convergen a una vecindad del origen asintóticamente. Note que el tamaño de la región depende de las perturbaciones externas w y las incertidumbres paramétricas $\Delta_\phi(x, \hat{x}, u)$ y Δ . Sin embargo, la perturbación externa w es desvaneciente. Entonces, el tamaño de la región de convergencia depende solo de las incertidumbres paramétricas $\Delta_\phi(x, \hat{x}, u)$ y Δ .

De acuerdo a (Franco et al., 2020), la factibilidad de la LMI (6) puede ser asegurada, para una η_1 , η_2 y ψ pequeñas y debido a que el par (A, C) es detectable.

El análisis de convergencia del observador adaptable es similar al mostrado en (Franco et al., 2020). La prueba se desarrolla en tres partes:

- Primero, se prueban las propiedades de convergencia ISS de la dinámica del error (5a) con respecto a δ .
- Segundo, se prueban las propiedades de convergencia ISpS de la dinámica del error (5b) con respecto a $\tilde{\theta}$ y w .
- Por último, a través del teorema de pequeñas ganancias (ver (Jiang et al., 1996)), se analiza la convergencia asintótica del sistema interconectado del error (5).

Entonces, siguiendo el análisis de estabilidad mostrado en (Franco et al., 2020), se garantiza el resultado del Teorema 1.

4. RESULTADOS DE SIMULACIÓN

Las simulaciones se desarrollaron en MATLAB con el método de Euler explícito. La solución de las LMIs se obtuvo a través de SeDuMi sobre YALMIP en MATLAB. Los resultados de simulación son desarrollados considerando mediciones de glucosa intravenosa. Note que las mediciones no son afectadas por ruido. El observador adaptable (3) se aplicó en un cohorte de 18 adultos pacientes descritos en la Tabla 3 de (Bergman et al., 1981). Los adultos se encuentran en cuatro distintos grupos: a) delgado con buena tolerancia a la insulina; b) delgado con baja tolerancia a la insulina; c) obeso con buena tolerancia a la insulina; and d) obeso con baja tolerancia a la insulina. A continuación se describe el escenario:

Prueba de una comida en lazo abierto. El paciente recibe solo una comida en 9 (hrs). El observador adaptable actúa en paralelo al sistema; entonces, a las 5 (hrs), se administra la comida. La cantidad de carbohidratos es igual a 90 (gr). La tasa de infusión de insulina es igual a cero, *i.e.*, $u = 0$.

La entrada de control puede ser considerada como impulsos de insulina, *i.e.*, $u \neq 0$, tal que el término $G(y)$ no se desvanezca. El sensor de glucosa en la sangre tiene un paso de muestreo igual a 1 (min), mientras que el observador adaptable tiene un paso de integración de 10 (ms). Los parámetros del sistema son desconocidos, por lo tanto, las incertidumbres $\Delta \neq 0$. Los parámetros nominales para el observador adaptable son ajustados considerando a un paciente saludable descrito en (Bergman et al., 1981) donde $p_2 = 0.0123$, $p_3 = 4.92 \times 10^{-6}$, $n = 0.2659$, $G_b = 110$ y $I_b = 7$. Ajustando $k = 0.3$, $\beta = 1.2$, $\Gamma = 9.17 \times 10^{-5}$, $\Lambda = I_3$, $L_\phi = 2.3$, $\|\Omega\|_\infty = 295$ y $\psi = 1.21$, se encuentra la siguiente solución:

$$P = \begin{bmatrix} 1.1136 & 0 & 0 \\ 0 & 40.65 & 0 \\ 0 & 0 & 1.88 \end{bmatrix}, L = \begin{bmatrix} 0.44 \\ -1 \times 10^{-7} \\ -1 \times 10^{-5} \end{bmatrix}, \\ F = 285.84,$$

con $\vartheta = 3.41 \times 10^{16}$, $\varepsilon_1 = 0.94$, $\varepsilon_2 = 1.32$ y $\sigma = 3.74 \times 10^{10}$. La condición de pequeñas ganancias (7) es satisfecha basado en los valores de ϑ , σ , junto con $k_{11} = 0.9$, $\varphi_2 = 0.9$, $\rho = 0.9$, $r_1 = 1.11$ y $r_2 = 40.65$, dando como resultado 0.29. Las condiciones iniciales del observador adaptable son $\Omega(0) = [0.1, 0.1, 0.1]^T$, $\hat{\theta} = 0$, y $\hat{x} = [0, 0, 0]^T$.

La Fig. 1 ilustra la estimación de la glucosa en la sangre en lazo abierto con incertidumbres paramétricas, y en presencia de perturbaciones externas para cuatro pacientes. Cada paciente corresponde a un grupo, *i.e.*, Adulto 1 es delgado con buena tolerancia a la insulina, Adulto 6 es delgado con baja tolerancia a la insulina, Adulto 9 es obeso con buena tolerancia a la insulina y Adulto 13 es obeso con baja tolerancia a la insulina. La concentración de insulina en los compartimentos remotos y la concentración de insulina en el plasma a través del tiempo, *i.e.*, x_2 y x_3 , para cada paciente se muestran en las Figs. 2 y 3, respectivamente. El zoom mostrado en las Figs. 2 y 3 para x_2 y x_3 , respectivamente, muestra que, debido a las incertidumbres paramétricas, los estimados de los estados convergen a una región alrededor del valor real con un rango de valores igual a 1×10^{-4} y 1×10^{-7} , respectivamente. La estimación del parámetro θ correspondiente a la velocidad de desaparición de la glucosa dependiente de la insulina, se ilustra en la Fig. 4 el cual muestra el desempeño del algoritmo de identificación paramétrica en estado estable. Para ilustrar la eficiencia del esquema propuesto, la norma euclídeana del error de estimación del estado del cohorte de los 18 adultos con su ± 1 desviación estándar (STD) está ilustrado en la Fig. 5. Note que la norma del error de estimación del estado converge a una región debido a las incertidumbres paramétricas. El error promedio de identificación del parámetro θ para el cohorte de los 18 adultos con su ± 1 STD se ilustra en la Fig. 6.

La Tabla 1 resume el desempeño de la identificación del parámetro. El valor estimado en estado estable (a las 9 (hrs)) tiene un error de 3.10 %.

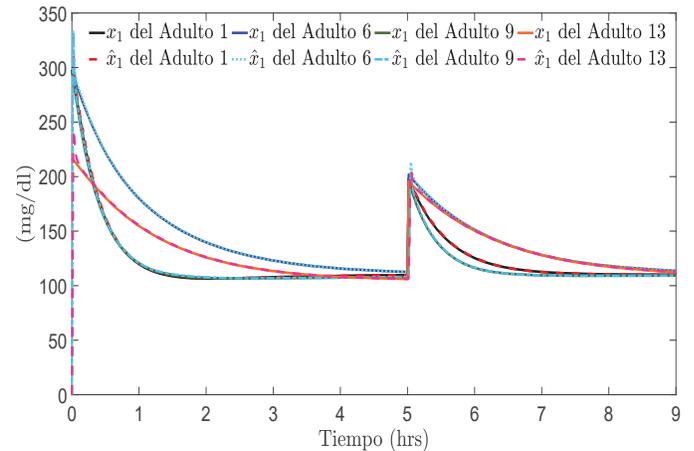


Figura 1. Estimación de la glucosa en la sangre x_1 .

El enfoque propuesto considera incertidumbres en el parámetro y perturbaciones externas que afectan el sistema. Además, el ajuste de las ganancias se realiza una vez y es válido para todo el cohorte de adultos. Entonces, basados en el Teorema 1, se logra la convergencia a una

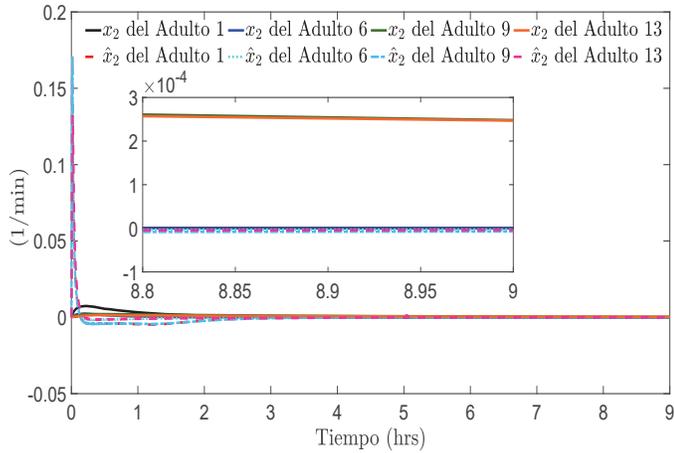


Figura 2. Concentración de insulina en los compartimentos remotos x_2 .

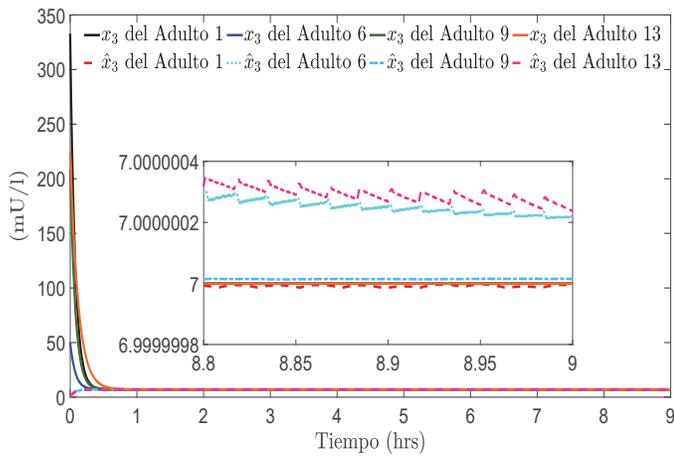


Figura 3. Concentración de insulina en el plasma a través del tiempo x_3 .

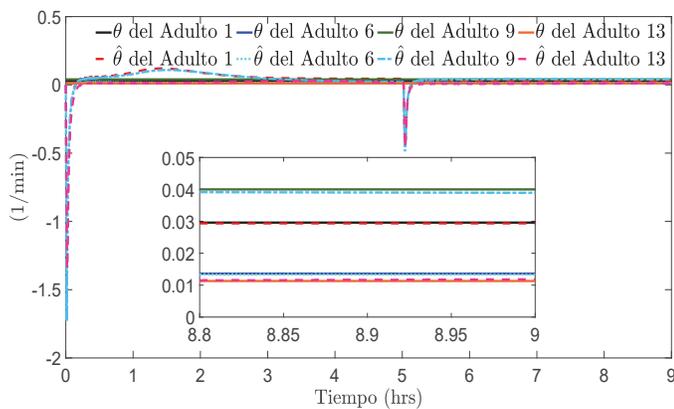


Figura 4. Estimación del parámetro θ .

región para el error de estimación del estado y el error de identificación del parámetro. El porcentaje promedio del error de estimación del parámetro es igual a 3.10 %.

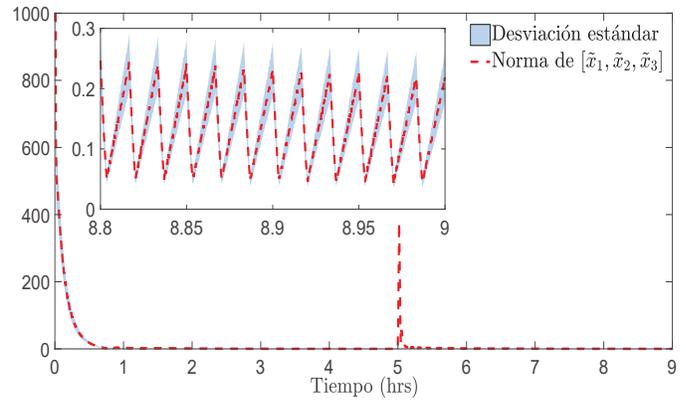


Figura 5. Norma del error de estimación.

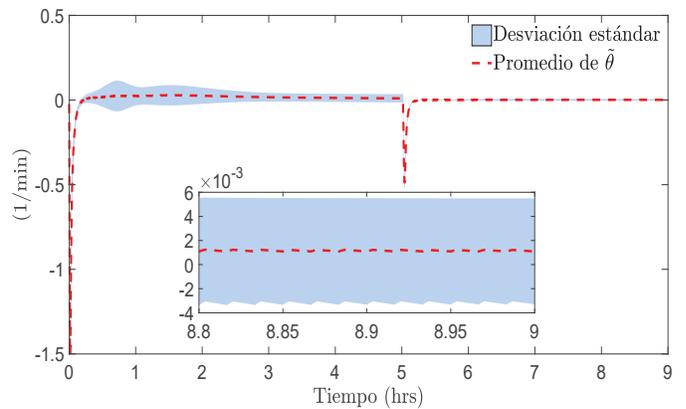


Figura 6. Error promedio de la estimación de la velocidad de desaparición de la glucosa dependiente de la insulina.

Adulto	Valor Real (θ)	Valor Estimado ($\hat{\theta}$)	Error (%)
1	0.0296	0.0294	0.67
2	0.0192	0.0189	1.56
3	0.0374	0.0371	0.80
4	0.0363	0.0368	1.37
5	0.0464	0.0501	7.97
6	0.0136	0.0133	2.20
7	0.0151	0.0148	1.98
8	0.0217	0.0214	1.38
9	0.0400	0.0409	2.25
10	0.0323	0.0348	7.73
11	0.0466	0.0465	0.21
12	0.0180	0.0180	0.00
13	0.0113	0.0116	2.65
14	0.0113	0.0110	2.65
15	0.0246	0.0260	5.69
16	0.0100	0.0096	4.00
17	0.0071	0.0065	8.45
18	0.0093	0.0089	4.30

Tabla 1: Valores de los parámetros desconocidos y de la estimación con su porcentaje de error.

5. CONCLUSIONES

Este artículo contribuye con un observador adaptable para estimar, simultáneamente, el estado del sistema insulina-glucosa y el parámetro relacionado con la velocidad de desaparición de la glucosa dependiente de la

insulina. Dicho parámetro toma un rol importante en la dinámica insulina-glucosa, y la literatura sugiere que ciertas hormonas tipo glucagón impactan la eficiencia del parámetro (Pacini and Ahren, 2017). El observador adaptable considera incertidumbres paramétricas provenientes de la variabilidad entre los pacientes. El observador también provee una estimación de la cantidad de insulina en la sangre (x_3), lo cual ayuda a monitorear la condición del paciente. Además, el observador es robusto ante la ingesta de alimentos, la cual es considerada como una perturbación externa. El error de estimación del estado y el error de identificación del parámetro convergen a una vecindad del origen. La síntesis del observador está basada en el BMM. Resultados de simulación muestran la factibilidad del esquema propuesto.

REFERENCIAS

- Astolfi, A., Karaglannis, D., and Ortega, R. (2008). *Nonlinear and Adaptive Control with Applications*. Springer-Verlag London UK.
- Bergman, R. (2005). Minimal model: Perspective from 2005. *Hormon Research in Paediatrics*, 64, 8–15.
- Bergman, R., Phillips, L., and Cobelli, C. (1981). Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *Journal of Clinical Investigation*, 68, 1456–1467.
- Bernuau, E., Polyakov, A., Efimov, D., and Perruqueti, W. (2013). Verification of ISS, iISS and IOSS properties applying weighted homogeneity. *System & Control Letters*, 62, 1159–1167.
- Borri, A., Cacace, F., Gaetano, A., Germani, A., Manes, C., Palumbo, P., Panunzi, S., and Pepe, P. (2017). Luenberger-like observers for nonlinear time-delay systems with application to the artificial pancreas. *IEEE Control Systems Magazine*, 37, 33–49.
- Chakrabarty, A., Healey, E., Shi, D., Zavitsanou, S., Doyle, F., and Dassau, E. (2020). Embedded model predictive control for a wearable artificial pancreas. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 28, 2600–2607.
- Fisher, M. (1991). A semi closed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 38, 57–61.
- Franco, R., Ríos, H., Efimov, D., and Perruqueti, W. (2020). Adaptive estimation for uncertain nonlinear systems with measurement noise: A sliding-mode observer approach. *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, 31, 3809–3826.
- Gallardo, A., Gonzalez, M., Revilla, C., Escobar, J., Castellanos, M., and Leder, R. (2019). Rapid automatic identification of parameters of the Bergman minimal model in sprague-dawley rats with experimental diabetes for adaptive insulin delivery. *Computers in Biology and Medicine*, 108, 242–248.
- Jiang, Z., Mareels, I., and Wang, Y. (1996). A Lyapunov formulation of the nonlinear small-gain theorem for interconnected ISS systems. *Automatica*, 32, 1211–1215.
- Khalil, H.K. (2002). *Nonlinear Systems*. Prentice Hall, third edition.
- Morettini, M., Di-Nardo, F., and Burattini, L. (2018). Assessment of glucose effectiveness from short IVGTT in individuals with different degrees of glucose tolerance. *Acta Diabetol*, 55, 1011–1018.
- Nitalla, A., Ghosh, S., Stefanovski, D., Bergman, R., and Wang, X. (2006). Dimensional analysis of minmod leads to definition of the disposition index of glucose regulation and improved simulation algorithm. *Biomedical Engineering Online*, 5, 44.
- Novara, C., Rabbone, I., and Tinti, D. (2020). Data-Driven Disturbance Estimation and Control with Application to Blood Glucose Regulation. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 28, 48–62.
- Pacini, G. and Ahren, B. (2017). Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic peptide: effects alone and in combination on insulin secretion and glucose disappearance in mice. *Physiological Reports*, 5, 1–8.
- Palumbo, P., Pizzichelli, G., Panunzi, S., Pepe, P., and Gaetano, A. (2014). Model-based control of plasma glycemia: Tests on populations of virtual patients. *Mathematical Biosciences*, 257, 2–10.
- Rueda-Escobedo, J., Moreno, J., and Schiffer, J. (2016). Discontinuous gradient algorithm for finite-time estimation of time-varying parameters. *International Journal of Control*, 89, 1838–1848.
- Turksoy, K., Quinn, L., Littlejohn, E., and Cinar, A. (2014). Multivariable adaptive identification and control for artificial pancreas systems. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 61, 883–891.
- Turksoy, K., Samadi, S., Feng, J., Littlejohn, E., Quinn, L., and Cinar, A. (2016). Meal-detection in patients with type 1 diabetes: A new module for the multivariable adaptive artificial pancreas control system. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 20, 47–54.
- Xie, J. and Wang, Q. (2017). A variable state dimension approach to meal detection and meal size estimation: In silico evaluation through basal-bolus insulin therapy for type 1 diabetes. *IEEE Journal of Biomedical Engineering*, 64, 1249–1260.