



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DE CHILE  
ESCUELA DE INGENIERIA

**DETECCION Y ESTIMACION DE INGESTAS  
PARA CONTROL PREDICTIVO DE PANCREAS  
ARTIFICIAL EN PACIENTES CON T1DM**

**RODRIGO ADOLFO GONZALEZ TRONCOSO**

Tesis para optar al grado de  
Magíster en Ciencias de la Ingeniería

Profesor Supervisor:  
**ALDO CIPRIANO ZAMORANO**

Santiago de Chile, Enero, 2017

©2017, Rodrigo Adolfo González Troncoso



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DE CHILE  
ESCUELA DE INGENIERIA

**DETECCION Y ESTIMACION DE INGESTAS  
PARA CONTROL PREDICTIVO DE PANCREAS  
ARTIFICIAL EN PACIENTES CON T1DM**

**RODRIGO ADOLFO GONZALEZ TRONCOSO**

Tesis presentada a la Comisión integrada por los profesores:

**ALDO CIPRIANO ZAMORANO**

**PABLO IRARRAZAVAL MENA**

**MARIA RODRIGUEZ FERNANDEZ**

**JULIO VERGARA AIMONE**

Para completar las exigencias del grado de  
Magíster en Ciencias de la Ingeniería

Santiago de Chile, Enero, 2017

*Dedicado a mis padres, el mayor apoyo que en mi vida pude desear, y mi amigo Tomás, con quien notamos que aunque todo lleva nombres de grandes engranajes de este mundo son los pequeños, los que van a mil revoluciones por día, los verdaderos héroes.*

## INDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN .....	vii
ABSTRACT.....	viii
1 INTRODUCCION .....	1
2 MARCO TEORICO .....	6
2.1 Homoestásis Glucémica .....	6
2.2 Diabetes Mellitus .....	7
2.3 Sistema de Páncreas Artificial.....	8
2.3.1 Glucómetro.....	9
2.3.2 Bomba de Insulina .....	10
2.3.3 Algoritmo de Control.....	11
2.4 Estado del Arte.....	13
2.4.1 Modelamiento y Diseño de Páncreas Artificial.....	13
2.4.2 Técnicas de Control.....	19
2.4.3 Detección de Ingestas .....	20
2.4.4 Dispositivos Comerciales.....	21
3 HIPOTESIS .....	26
3.1 Objetivos.....	26
3.2 Sistema Propuesto.....	27
4 MODELAMIENTO.....	29
4.1 Modelo del Sistema Biológico .....	29
4.2 Modelo de Absorción de Glucosa.....	34
4.3 Selección de Estructura para Identificación .....	37
4.3.1 <i>STAR3 dataset</i> .....	39
4.3.2 Sistema biológico real.....	44

5	IDENTIFICACION ADAPTIVA.....	51
5.1	Algoritmo de Identificación.....	51
5.2	Transformación ARIX a State-Space.....	57
6	ESTIMACION DE INGESTA .....	60
6.1	<i>Special Coordinate Basis</i> (SCB).....	60
6.2	Diseño del Observador .....	65
6.3	Análisis Dinámico del Observador.....	72
6.4	Aplicación con Identificación Adaptiva .....	75
7	PREDICCION DE INGESTA.....	80
7.1	Estructura del Predictor .....	80
7.2	Modo de Operación .....	82
8	CONTROLADOR.....	85
8.1	Controlador Predictivo Convencional .....	85
8.2	Controlador Predictivo de Ingestas .....	90
8.3	Dinámica Completa del Páncreas Artificial .....	92
9	RESULTADOS.....	95
9.1	Evaluación en Lazo Abierto .....	97
9.1.1	Terapia de Infusión Basal.....	97
9.1.2	Desempeño del Identificador .....	99
9.1.3	Desempeño del Observador.....	101
9.1.4	Desempeño del Predictor .....	105
9.2	Evaluación en Lazo Cerrado.....	108
9.2.1	Desempeño del Control Predictivo Convencional .....	108
9.2.2	Desempeño del Control Predictivo de Ingestas .....	113
9.3	Apoyo Heurístico Complementario.....	115
9.4	Implementación y Consideraciones.....	118
9.4.1	Parámetros y Sintonización .....	118
9.4.2	Manejo de Ruidos .....	121

9.4.3	Implementación y Tratamiento del Paciente.....	122
10	CONCLUSIONES .....	126
	GLOSARIO .....	131
10.1	Definiciones.....	131
10.2	Acrónimos.....	132
	BIBLIOGRAFIA .....	135
	ANEXOS .....	141

## INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 2.1 Comparación entre productos comerciales .....	23
Tabla 4.1 Parámetros promedio del modelo de oscilaciones ultradianas .....	33
Tabla 9.1 Comparación de GPC para distintos valores de $N_p$ .....	110
Tabla 9.2 Comparación entre GPC con predicción de ingesta, llamado robusto, o convencional .....	114
Tabla 9.3 Comparación del desempeño del controlador con apoyo heurístico .....	117

## INDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 2.1 Elementos básicos de un páncreas artificial .....	9
Figura 2.2 Lazo cerrado con el sistema de páncreas artificial .....	12
Figura 2.3 MiniMed <sup>®</sup> 530G de Medtronic Diabetes .....	24
Figura 2.4 Animas <sup>®</sup> Vibe <sup>®</sup> System de Johnson & Johnson .....	24
Figura 2.5 Pancreum Genesys System de Pancreum <sup>TM</sup> .....	24
Figura 4.1 Respuesta a escalón de insulina del modelo ultradiano .....	34
Figura 4.2 Ejemplo de absorción para distintas magnitudes de ingesta .....	37
Figura 4.3 Efecto del remuestreo: pérdida de información .....	42
Figura 4.4 Efecto del remuestreo: desfase temporal .....	43
Figura 4.5 Comparación de ajuste para modelos ARIX y ARX .....	46
Figura 4.6 Coeficientes relativos ARIX asociados a las mediciones de glucosa .....	47
Figura 4.7 Coeficientes relativos ARIX asociados a las infusiones de insulina .....	47
Figura 4.8 Coeficientes $a_i$ obtenidos por identificación del modelo ultradiano .....	49
Figura 4.9 Coeficientes $b_i$ obtenidos por identificación del modelo ultradiano .....	49
Figura 4.10 Lazo de páncreas artificial con modelos representativos de la dinámica interna del paciente .....	50
Figura 5.1 Lazo de páncreas artificial con identificador adaptivo .....	57
Figura 5.2 Lazo de páncreas artificial con transformación de modelos .....	59
Figura 6.1 Lazo de páncreas artificial con observador de perturbaciones .....	78
Figura 7.1 Lazo de páncreas artificial con predictor de ingestas .....	83
Figura 8.1 Lazo cerrado del sistema propuesto completo de páncreas artificial .....	94
Figura 9.1 Perfiles de absorción para una carga glucémica de 200 mg/dl .....	96
Figura 9.2 Respuesta de glucemia a una terapia de infusión basal .....	98
Figura 9.3 Estimación de los parámetros $a_i$ asociados a glucemias .....	100
Figura 9.4 Estimación de los parámetros $b_i$ asociados a infusiones .....	101

Figura 9.5	Estimación de un evento único de ingesta .....	103
Figura 9.6	Estimación de un conjunto de eventos de ingesta .....	105
Figura 9.7	Predicción de absorción de glucosa en diversos instantes del proceso ....	106
Figura 9.8	Respuesta de glucemia en lazo cerrado para distintos tamaños de ventanas de predicción .....	110
Figura 9.9	Infusión de insulina en lazo cerrado para distintos tamaños de ventanas de predicción .....	111
Figura 9.10	Respuesta de glucemia en lazo cerrado con control predictivo generalizado convencional y ventana de predicción de 10 muestras .....	112
Figura 9.11	Respuesta de glucemia en lazo cerrado para distintos tamaños de ventanas de predicción .....	113
Figura 9.12	Infusión de insulina en lazo cerrado para distintos tamaños de ventanas de predicción .....	115
Figura 9.13	Implementación de un control heurístico de apoyo .....	117
Figura 9.14	Diagrama de conexión de componentes físicos de un sistema de páncreas artificial .....	124

## RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica cuya prevalencia aumenta anualmente en la población chilena. Su tratamiento más avanzado es a través de infusión de insulina mediante sistemas de páncreas artificial, no obstante, estos no funcionan en forma automatizada pues necesitan del paciente para informar ingestas, entre otros datos y eventos. Así, el objetivo de esta tesis es el diseño de un algoritmo de páncreas artificial capaz de detectar eventos de ingesta, estimar y predecir la glucosa absorbida e incorporar estos elementos en una terapia de infusión autónoma. Para ello, el algoritmo propuesto cuenta con un identificador adaptivo de la dinámica de glucosa e insulina del paciente a través de datos de entrada-salida del sistema y un observador que detecta ingestas y estima en tiempo real su absorción de glucosa asociada. Luego, se ajusta un modelo de absorción, a partir de las estimaciones, que se incorpora en una ley de control predictivo. Así, se obtiene un sistema que no requiere calibración para cada usuario ni su intervención para notificar ingestas y, adicionalmente, permite dejar en evidencia la mejora del desempeño de un control de infusión autónoma producto de la utilización de información inferida sobre la alimentación del paciente. Pruebas *in silico* de lazo abierto del algoritmo mostraron un retardo de 3 muestras al detectar ingestas, un mínimo en el estado del arte, y alto ajuste de las estimaciones y predicciones al proceso de absorción. Asimismo, se obtuvo una mejora en lazo cerrado respecto del control predictivo clásico al reducir el tiempo de estabilización en un 60% a menos de 3,5 horas y eliminar sobredosis de insulina que provocan hipoglucemia. Aún así, no se logró evitar hiperglucemias tras la ingesta pues las predicciones carecen de precisión en el corto plazo y, por ello, se propone incluir técnicas heurísticas para complementar las leyes de control de terapias de insulina. En suma, se probó la posibilidad de automatizar páncreas artificiales para rechazar ingestas, y se diseñó un algoritmo que provee nueva información para refinar el tratamiento en lazo cerrado de la diabetes. Sin embargo, aún resta validar su robustez en aplicaciones *in vivo*.

## ABSTRACT

*Type 1 diabetes mellitus is a chronic disease whose prevalence increases annually in Chilean population. Its most advanced treatment considers insulin infusion through artificial pancreas systems, however, these devices are not automated since patients must provide information about meal intakes, among other data. Given this, the main objective of this thesis is the design of an artificial pancreas algorithm capable of meal intake detection, glucose absorption estimation and prediction, and fully automated insulin therapy considering the previous elements. For this, the proposed algorithm includes adaptive identification of the glucose-insulin dynamics of the patient from input-output data and a disturbance observer for meal intakes detection and estimation of its related glucose absorption into blood in real-time. Then, an absorption model is fitted from the estimations and incorporated on a predictive control law. The resulting system does not require user intervention to notify meal intakes nor patient specific tuning and, additionally, allows to highlight the automated insulin infusion performance improvement achieved by usage of inferred information about meal intakes. Open-loop analysis yielded a three-sample delay on meal intake detection, a state of the art minimum, and high fit of both estimations and predictions to the glucose absorption process. Closed-loop simulation exposed major improvements over the generalized predictive control technique by reducing the stabilization time in 60% to less than 3,5 hours and eliminating insulin overdose that cause hypoglycemia. However, hyperglycemia after meals could not be prevented since accurate glucose absorption predictions cannot be quickly obtained and so, the inclusion of heuristic techniques is encouraged to develop specific control laws for insulin infusion therapies. In sum, the feasibility of automating an artificial pancreas to counteract meals has been proven, and both an observer and predictor have been designed to provide new information to refine closed-loop diabetes control. Nonetheless, robustness is yet to be tested on in vivo applications.*

## 1. INTRODUCCION

El presente trabajo corresponde a una tesis de investigación en el área de ingeniería eléctrica y biomédica sobre diseño de algoritmos de inferencia de información para control automatizado de terapias de infusión de insulina en pacientes con insulino-deficiencia. Esta enfermedad corresponde, como dice su nombre, a una deficiencia en la secreción de la hormona insulina por parte del páncreas y, por tanto, es tratada mediante una administración externa de insulina a través de inyecciones intramusculares. Sin tratamiento, puede causar fatiga, pérdida de visión, resequedad dérmica y bucal, poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de sensibilidad e incluso comprometer la vida del paciente.

En Chile, al año 2013, se estima que esta enfermedad, también llamada diabetes mellitus tipo 1 (T1DM), tiene una incidencia de 6,58 por cada 100 000 habitantes al año (Carrasco *et al.*, 2006a) lo que, comparado con estudios previos (Carrasco *et al.*, 2006b), muestra un aumento cercano al 50% respecto de la década pasada.

Además, en base a análisis de estos estudios, se observa que gran parte del incremento en la incidencia de la T1DM corresponde al rango de edad menor a los 4 años. De aquí, se debe comprender que cada año aumenta la cantidad de personas que nacen con esta deficiencia pancreática y, al ser una enfermedad crónica, deben llevar un tratamiento constante con insulina durante toda su vida. Esto último implica: cálculo y regulación de carbohidratos ingeridos, múltiples inyecciones diarias de insulina y medición de glucosa en muestras de sangre previo a cada comida, entre otros aspectos.

En consecuencia, la calidad de vida de sujetos con insulino-deficiencia se ve altamente deteriorada por la rutina de vida que se les impone, a lo que cabe mencionar que la causa misma de la enfermedad no es consecuencia de sus actos sino resultado de la interacción entre la expresión de sus genes y factores ambientales. Por ello, el desarrollo de dispositivos capaces suplir las necesidades de estas personas en forma autónoma, llamados páncreas artificiales, es imperioso.

Un sistema de páncreas artificial corresponde a un conjunto de dispositivos utilizados para suplir las principales deficiencias que presenta el páncreas en el organismo de pacientes con diabetes mellitus. En específico, se componen por un glucómetro y una bomba de insulina que tienen por función esencial la medición de la concentración de glucosa en la sangre, o glucemia, y la infusión intramuscular y semi-continua de insulina desde un reservorio externo hacia el interior del cuerpo del paciente usuario, respectivamente.

Respecto de esto, en las últimas dos décadas un volumen creciente de estudios ha surgido en la búsqueda de un dispositivo de páncreas artificial universal que permita una terapia de insulina completamente autónoma y pueda utilizarse en distintos pacientes independiente de sus características fisiológicas personales.

Así, se ha realizado una amplia gama de avances en diversas áreas biomédicas relacionadas. Inicialmente, en la década del 80 se comenzó por el desarrollo de modelos que describen en forma explícita, e idealmente precisa, la dinámica de la glucosa e insulina en el organismo humano. Luego, durante la década del 90, se diseñaron los primeros páncreas artificiales comerciales, sin lazo de control, que permitían por primera vez realizar un tratamiento semi-continuo de la diabetes y eran una evolución respecto del uso de jeringas. Asimismo, en este período se llevaron a cabo experimentos iniciales en lazo cerrado mediante técnicas de control heurístico, esto debido a la simplicidad de los modelos conocidos respecto del caso real.

A continuación, tras el cambio de siglo se enfocó la investigación en aspectos secundarios cuyo conocimiento propiciaría el desarrollo de buenos controladores. Entre estos, destaca el uso de estructuras adaptivas para suplir las deficiencias de los modelos conocidos y permitir utilizar páncreas artificiales en cualquier individuo al evitar la incorporación de parámetros específicos de cada paciente. También, se realizó un primer conjunto de estudios en lazo abierto, con pacientes reales, que permitió el desarrollo de modelos de absorción gastrointestinal de glucosa, la principal perturbación de la glucemia.

En los últimos años, se han desarrollado modelos más amplios y precisos que describen la dinámica de la glucemia y, como consecuencia, la investigación está concentrada en la implementación de sistemas de control, principalmente basados en modelos, y su experimentación en lazo cerrado tanto con pacientes simulados como reales en ambientes controlados.

Actualmente, el público cuenta con acceso a un variado, aunque no extenso, grupo de aplicaciones comerciales de páncreas artificial. En general, en conjunto con los dispositivos físicos, estos productos incluyen un servicio de capacitación, soporte y seguimiento para enseñar a cada paciente a mantener una terapia saludable de infusión de insulina. No obstante, estos sistemas no regulan la concentración de glucosa en la sangre del paciente en forma autónoma, sino que este debe utilizar comandos apropiados para definir los instantes en que se debe realizar una infusión y la cantidad de insulina a inyectar.

Con esto, cada paciente es responsable del funcionamiento de su páncreas artificial en base a su experiencia y autoconocimiento de su cuerpo. A partir de esto, se realizó una primera investigación sobre páncreas artificiales donde se diseñó un controlador difuso, de fácil sintonización por pacientes y médicos, mediante incorporación de un conjunto de reglas lógicas explícitas semejantes a las que cada paciente considera al decidir la cantidad de insulina a inyectar en su cuerpo en forma manual. Este trabajo fue presentado en el XXI Congreso de la Asociación Chilena de Control Automático el año 2014 y, posteriormente, publicado en la Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial (González y Cipriano, 2016).

En particular, la presente tesis surge como consecuencia del trabajo anterior donde se concluyó, entre otras cosas, que no es posible alcanzar una terapia autónoma de insulina sin considerar información sobre la ingesta del usuario dado que esta corresponde a la principal causa de los efectos desestabilizantes de la glucemia. Así, el objetivo principal de esta tesis es el desarrollo de un algoritmo capaz de detectar ingestas, y estimar y predecir el proceso de absorción de glucosa asociado a ellas sin intervención del paciente.

Para ello, se considera utilizar únicamente las mediciones del sensor glucómetro y el conocimiento de las infusiones realizadas a través de la bomba. Es decir, se busca obtener información a partir de los datos ya existentes en páncreas artificiales, sin necesidad de incorporar otros componentes físicos, para facilitar su aplicación con paciente reales dado el contexto de operación actual de estos sistemas.

Luego, se procura utilizar esta nueva información para realizar una mejora de la terapia de infusión de insulina que se obtiene mediante directa expresión de una ley de control predictivo. Por tanto, como objetivos secundarios del tratamiento de la diabetes se tiene la regulación en torno a una concentración óptima de glucosa y la reducción del alza de glucemia y disminución del tiempo de estabilización de esta tras cada alimentación.

En específico, se propone un algoritmo de páncreas artificial en base a cuatro componentes esenciales configurados en forma independiente y sintonizados para su operación en conjunto. Estos corresponden a un identificador de modelos para estimación recursiva de parámetros de cada paciente, un observador de perturbaciones para detección y estimación de la absorción de glucosa, un predictor para determinación de tasas de absorción futura y un controlador predictivo que incorpora la información pasada y futura de la ingesta en una ley de control refinada.

La relevancia de este desarrollo yace en que, de ser posible inferir información sobre el proceso de absorción de glucosa asociado a cada ingesta, entonces también se espera que sea posible controlar la glucemia en forma autónoma frente a estos eventos. A su vez, esto permitiría que pacientes con diabetes mellitus pudieran llevar una vida normal, dentro de rangos razonables, sin la responsabilidad de calcular la cantidad de hidratos de carbono a ingerir por comida, los tiempos a esperar entre estas y las dosis a inyectarse de insulina para mantener estable su organismo.

Un control automatizado de ingestas agregará una dimensión de libertad a sus vidas que, a la fecha, no ha sido experimentada por quienes padecen de esta enfermedad. Adicional-

mente, un avance de este tipo fomentará otras investigaciones alternativas que permitirán diseñar controladores capaces de enfrentar otros eventos importantes para la dinámica de la glucemia como son el ciclo del sueño y la actividad física. Con esto, se podría alcanzar finalmente la operación completamente autónoma de los páncreas artificiales, pero primero se requiere de pasos iniciales como los que se abarcarán en esta investigación.

En esta línea, este trabajo comienza por abordar la situación actual de los sistemas de páncreas artificial y los dispositivos comerciales existentes en el mercado en el capítulo segundo, y luego, en el tercero, se plantea la hipótesis de la investigación, los objetivos esenciales de la terapia de infusión de insulina y el sistema propuesto para cumplir las metas mencionadas.

Posteriormente, en el capítulo cuarto se estudian los modelos utilizados tanto para representar el organismo de los pacientes a nivel de interacción de glucosa e insulina como también a nivel de ingesta y absorción gastrointestinal de glucosa. Tras esto, del capítulo quinto al octavo se presentan cada uno de los componentes diseñados para el algoritmo páncreas artificial propuesto y se describe, en cada caso, objetivos específicos, estructura de entrada y salida de datos, ecuaciones dinámicas y consideraciones de operación.

Luego, en el noveno capítulo se presentan primero resultados de operación en lazo abierto de cada componente, para verificar su correcto funcionamiento, y en seguida en lazo cerrado donde se considera la operación de todos los elementos en forma simultánea. Adicionalmente, se exponen algunos resultados alternativos que surgen de la combinación de los resultados de esta investigación y la anterior, relativa a control heurístico de tipo difuso.

Finalmente, se presentan en el décimo capítulo las principales conclusiones y aspectos a considerar en el desarrollo e implementación de un páncreas artificial autónomo. En los anexos se incluyen, además, las publicaciones generadas a partir de esta investigación.

## 2. MARCO TEORICO

Previo a abordar los contenidos esenciales de esta tesis se describen en el presente capítulo aquellos conceptos y elementos relacionados que son necesarios para comprender el trabajo de investigación realizado.

### 2.1 Homoestásis Glucémica

La glucosa corresponde a un compuesto monosacárido, es decir, a una de las formas más simples de carbohidratos. En el organismo humano, esta circula a través del plasma sanguíneo desde donde alcanza distintos destinos bajo diversas condiciones. Entre estos, los principales son el hígado, donde se almacena como glucógeno, y las células somáticas del cuerpo, donde ingresa a través de interacción con la hormona insulina, liberada por el páncreas, para llevar a cabo el proceso básico de producción de energía celular conocido como glucólisis (Poretsky, 2010).

Para un correcto funcionamiento del organismo, la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo, también conocida como glucemia, se encuentra regulada en un rango cercano a los  $90 \sim 100 \text{ mg/dl}$ . No obstante, variados son los factores que pueden desviar la glucemia de estos valores nominales, como son su utilización en generación de energía, almacenamiento, liberación y absorción producto de ingestas.

En condiciones fisiológicas sanas, la glucemia no suele exceder los  $165 \text{ mg/dl}$  tras la ingesta de alimentos (Rizza *et al.*, 1980) y se mantiene sobre los  $55 \text{ mg/dl}$  incluso tras la realización de ejercicio aeróbico (Wahren *et al.*, 1978) o bajo circunstancias extremas de ayuna (Consoli *et al.*, 1987). Este estricto rango de concentración de glucosa es regulado mediante un sistema neurohormonal, como es descrito por Poretsky (2010). Por un lado, una reducción de glucemia puede inhibir la producción de insulina, y por tanto su transporte intracelular, disminuir a su vez el gasto

de glucosa en ciertas regiones del cerebro como el hipotálamo o incluso afectar la producción de hormonas, como glucagón, que liberen la glucosa de su almacenamiento. Por otro lado, un aumento promoverá liberación de insulina para provocar el desplazamiento de la glucosa fuera del torrente sanguíneo.

De esta forma, el organismo humano cuenta naturalmente con un lazo de retroalimentación que regula la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo. Así, es posible mantener la glucemia en un rango óptimo, que favorece el correcto funcionamiento del organismo, a través de la manipulación de diversas hormonas insulina y glucagón, sin importar las rutinas de sueño, ingesta y ejercicio que pueda llevar un sujeto en su día a día.

## 2.2 Diabetes Mellitus

Como es descrito por Fauci *et al.* (2008), la diabetes mellitus (DM) es una alteración de la homeostásis glucémica que comprende un conjunto de trastornos metabólicos que comparten el fenotipo de la hiperglucemia, esto es, altas concentraciones de glucosa en el plasma sanguíneo. Esto puede deberse ya sea a una insuficiente secreción de insulina pancreática o reducción del consumo celular de glucosa, por baja acción de la insulina, entre otras causas.

Cada una de las enfermedades que comprende la DM tiene su origen en una amplia gama de interacciones genéticas y ambientales, a veces desconocidas, que se expresan de distinta forma en cada paciente. Entre los distintos tipos de trastornos de DM los principales son:

- **Tipo 1 (T1DM):** se caracteriza por una destrucción autoinmune de los islotes de Langerhans encargados de la secreción de insulina en el páncreas. Su causa específica es principalmente desconocida aunque se conoce que se debe a factores genéticos, ambientales y su interacción. Como consecuencia, el

paciente carece de las enzimas necesarias para realizar transporte de glucosa al interior de sus células y generar energía a través de glucólisis, por lo que se requiere un suministro externo y constante, o al menos periódico, de insulina. Por esto, esta enfermedad también se conoce como “insulino-dependencia”.

- **Tipo 2 (T2DM):** en forma general, se caracteriza por un fenómeno de resistencia a la insulina que impide un eficiente transporte de glucosa. A diferencia de la diabetes tipo 1, la principal causa de la tipo 2 son factores ambientales relativos a la rutina de vida e ingesta del paciente. El tratamiento de esta enfermedad consiste en evitar mayormente el consumo de carbohidratos y adquirir una rutina de ejercicios. En estados más avanzados, se requiere ingerir medicamentos periódicamente e incluso recibir inyecciones de insulina. Esta enfermedad también se conoce como “insulino-resistencia”.
- **Gestacional:** se genera por causas desconocidas durante el período de embarazo de una mujer donde, al igual que en la tipo 2, disminuye la sensibilidad a la acción de la insulina en el organismo. El tratamiento es similar a la tipo 2 y, entre las consecuencias de esta enfermedad, se encuentra el desarrollo de diabetes tipo 2 en la madre y también el bebé.

En este trabajo, el enfoque se encuentra en el apoyo al tratamiento de la DM mediante inyección de insulina. De esta forma, los pacientes objetivo corresponden a aquellos que sufren de T1DM, aunque también pacientes de otros tipos de diabetes pueden encontrar beneficios de los resultados aquí obtenidos en función de la condición y estado de avance de su enfermedad.

### 2.3 Sistema de Páncreas Artificial

Una de las principales formas existentes para controlar la diabetes mellitus corresponde a los sistemas de páncreas artificial. Esta es una tecnología actualmente en desarrollo cuyo propósito es suplir el funcionamiento del páncreas en el cuerpo

humano, al menos en relación a la secreción de insulina y el control de glucosa en el plasma sanguíneo.

Estos sistemas, en su formato más simple, se conforman por tres componentes (Chee y Fernando, 2007): dos piezas de *hardware* y un *software* que los interrelaciona, como se expone en la Figura 2.1. Estos dispositivos y el algoritmo de control se describen a continuación.

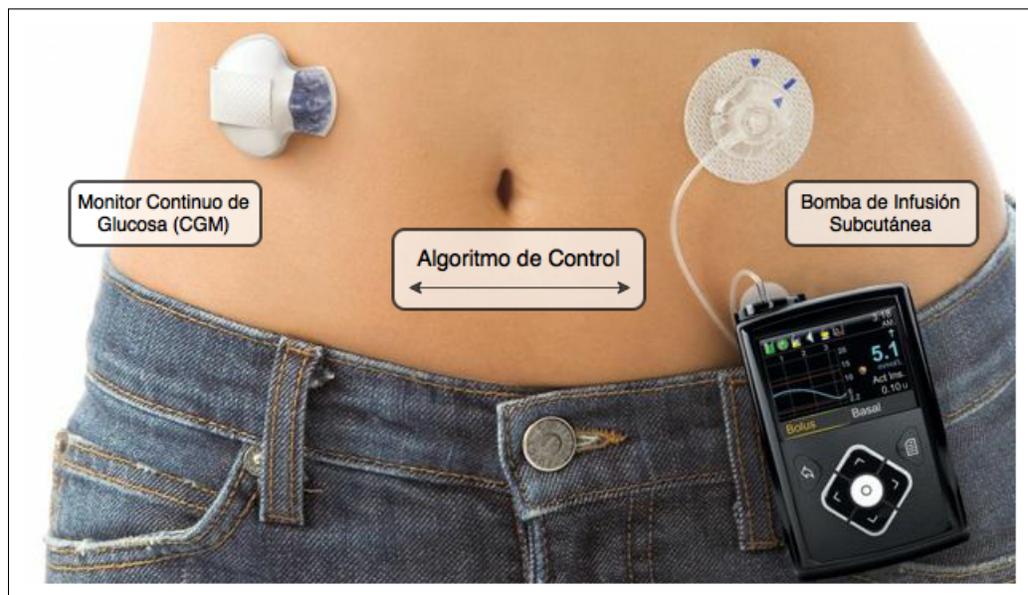


Figura 2.1: Elementos básicos de un páncreas artificial

### 2.3.1 Glucómetro

Un glucómetro es un sensor que mide la concentración de glucosa en el organismo del paciente. Existen dos tipos relevantes de glucómetros según el tipo de tratamiento que los pacientes llevan, que puede ser terapia manual o mediante bomba de insulina.

Para el caso manual, el sensor de glucosa utiliza una muestra de sangre del paciente y computa la concentración de glucosa aproximada que este posee en su plasma sanguíneo. Las mediciones de este tipo de sensor son eventos discretos que suelen

ocurrir con espaciamiento de horas, según la necesidad del usuario, y que requieren consumo de insumos especializados.

En el caso de la terapia de bomba de insulina, si bien también es posible utilizar un sensor como el antes mencionado, se suele optar por monitores continuos de glucosa (CGM), que se insertan bajo la piel como el de la Figura 2.1, dada su mayor frecuencia de medición ya que operan en forma semi-continua con una tasa de muestreo de  $T_s = 3 \sim 5$  minutos. Se destaca que, en este caso, la medición no corresponde directamente a la glucemia, sino a la concentración de glucosa en el fluido intersticial.

Esta última clase de sensores es la que se considerará en los modelos a utilizar en el presente trabajo. Esto debido a que la mayor cantidad de información que proporcionan facilita el control de la dinámica de la glucosa en el organismo. Cabe destacar que, si bien la medición no es la misma, esta solo corresponde a un desfase temporal de la glucemia real y, por tanto, realizar control sobre esta medición intersticial también permite regular el nivel plasmático.

### **2.3.2 Bomba de Insulina**

Las bombas de insulina son dispositivos electro-mecánicos cuya función es inyectar infusiones de insulina al tejido muscular del usuario. Debido a que este actuador se encuentra conectado de forma permanente con el organismo del usuario, permite realizar un control más preciso de la diabetes respecto del caso de inyecciones manuales. Estos dispositivos cuentan con tres elementos: un infusor, un reservorio y una bomba.

El infusor corresponde a un catéter cuyo propósito es transportar la insulina desde el reservorio hasta el organismo del paciente. Para ello, se encuentra permanentemente introducido en el tejido muscular del paciente. Este catéter es flexible, no produce daño y suele tener una vida útil promedio de 3 días.

Respecto de la bomba, esta contiene al reservorio de insulina y el pistón que permite bombear su contenido. Además, se mantiene conectada al infusor para realizar las dosis programadas que pueden ser de dos tipos: por tasa basal o dosis en bolo.

Por un lado, la dosis por tasa basal corresponde a una infusión constante que se realiza durante las 24 horas del día y que permite suplir las funciones básicas del organismo. Por funciones básicas se entiende el mantenimiento homeostático de la glucemia sin considerar esfuerzos adicionales como ejercicio o ingesta de alimentos.

Por otro lado, la dosis en bolo corresponde a una única infusión de alta concentración de insulina que se realiza sobre el organismo del paciente. La finalidad principal de este bolo de insulina es contrarrestar el alza de glucemia a causa de la absorción de glucosa por ingesta de alimentos. Por ello, se suele requerir la intervención del paciente para indicar, principalmente, cuándo ha ocurrido un evento de ingesta y cuál es su magnitud en gramos de hidratos de carbono.

### 2.3.3 Algoritmo de Control

El algoritmo de control corresponde al *software* que dirige las funciones de la bomba de insulina y que comunica a esta con el sensor glucómetro. El medio de comunicación entre sensor y bomba puede variar, pero en general los dispositivos actuales utilizan comunicación inalámbrica mediante tecnología *Bluetooth*.

Respecto del procesamiento enfocado en el control de la diabetes, el páncreas artificial se puede entender como un sistema representado por un conjunto [*entrada* : *salida*] dados por  $[G(t) : i(t)]$ , donde  $G(t)$  es la concentración de glucosa medida, plasmática o intersticial, e  $i(t)$  es la infusión de insulina. No obstante, el sistema biológico correspondiente al organismo del paciente, en forma simplificada, se puede representar por el conjunto  $[i(t), h(t) : G(t)]$  donde existe una nueva variable igualmente relevante y que corresponde a la absorción de glucosa producto de la

ingesta del paciente.

Así, el sistema de páncreas artificial en conjunto con el organismo del paciente se interconectan como muestra la Figura 2.2. En esta conexión se destaca una de las principales problemáticas del páncreas artificial: debe operar en desconocimiento de los eventos de ingesta del paciente.

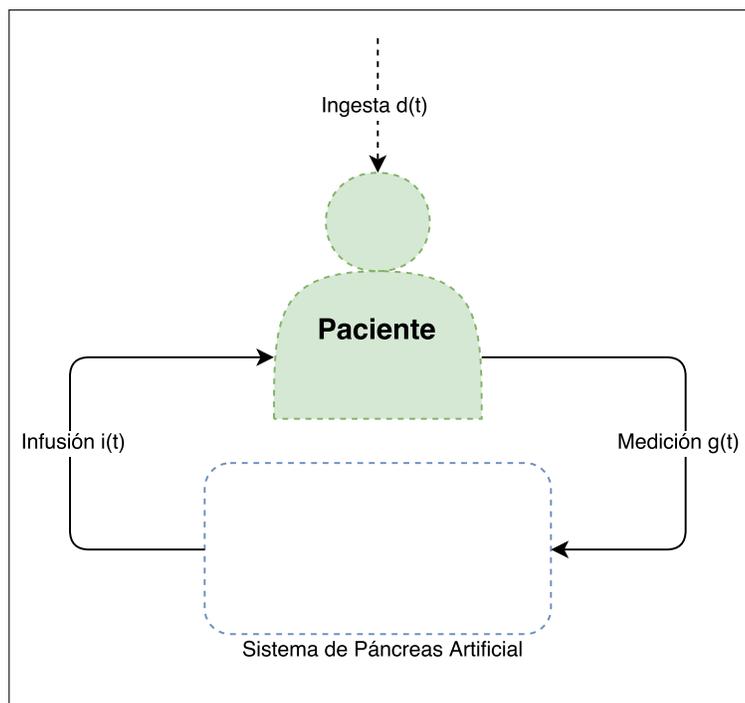


Figura 2.2: Lazo cerrado con el sistema de páncreas artificial

Dado lo anterior, las terapias con bombas de insulina suelen separar el algoritmo de control en dos partes. La primera de ellas, se encarga del control basal de infusión de insulina, lo que consiste en definir una tasa basal de infusión a inyectar en forma periódica, cada 5 minutos, con el fin de satisfacer las funciones básicas del organismo. La magnitud de estas infusiones tiene directa relación con el metabolismo del paciente.

La segunda, consiste en realizar las infusiones pertinentes para poder contrarrestar las alzas de glucosa causada por la ingesta. Para ello, como se verá más adelan-

te, los páncreas artificiales suelen requerir la constante intervención del paciente, quien proporciona diversos datos para suplir la falta de información relativa a la ingesta.

## 2.4 Estado del Arte

Los avances que existen hasta la fecha en tecnología de páncreas artificial se remontan más de 30 años atrás y abarcan tanto estudios e investigaciones, usualmente centrados en la caracterización de los procesos biológicos relacionados a la glucemia y teoría de control aplicada, como desarrollos comerciales que han permitido la estandarización de estos dispositivos y su funcionamiento. Los principales aspectos de este estado del arte de páncreas artificial se describen a continuación.

### 2.4.1 Modelamiento y Diseño de Páncreas Artificial

A partir de la década del 80 comenzó un auge en la investigación tanto de la dinámica de la glucosa en el organismo humano como también de las principales anomalías de este proceso homeostático, como es el caso de la diabetes. Este desarrollo se inicia con los estudios de Bergman (1981, 1989) quien presenta el primer modelo representativo del comportamiento de la glucemia y los principales factores que este proceso involucra.

Este modelo se conoce como modelo de estados mínimos de Bergman, el cual se caracteriza por una alta semejanza con el proceso real pese a solo incluir tres estados: glucosa plasmática  $G(t)$ , insulina plasmática  $I(t)$  y una variable generalizada  $X(t)$  proporcional a la insulina intersticial. Las ecuaciones dinámicas de este modelo se detallan en (2.1):

$$\begin{aligned}\dot{G}(t) &= -p_1G(t) - G(t)X(t) \\ \dot{X}(t) &= -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_B) \\ \dot{I}(t) &= \gamma(G(t) - G_B)t - p_4I(t)\end{aligned}\tag{2.1}$$

Aquí,  $G_B = 100 \text{ mg/dl}$  corresponde al nivel basal óptimo de glucemia e  $I_B = 1,5 \text{ mU/dl}$  a la concentración basal de insulina. Además, se presentan diversos otros parámetros como sensibilidad a la glucosa  $p_1$ , sensibilidad a la insulina  $-p_3/p_2$ , capacidad de secreción de insulina  $\gamma$  y su tasa de dispersión  $p_4$ .

Posterior a este avance, el desarrollo se centró en el entendimiento de enfermedades como la diabetes. De esta forma, se realizaron variados estudios sobre grupos de pacientes con T1DM y, entre ellos, se logró encontrar parámetros para el modelo de Bergman que permiten comprender las características específicas del organismo de un paciente con esta diabetes. Principalmente, destaca una cuasi nula sensibilidad a la glucosa ( $p_1 \approx 0$ ) y capacidad de secreción de insulina ( $\gamma \approx 0$ ) (Furler *et al.*, 1985).

Una vez conocido cómo funciona, en forma aproximada, el organismo de un paciente promedio de T1DM, los avances continuaron para reestructurar el modelo (2.1) en forma tal de poder suplir en forma externa las funciones del páncreas. De esta forma, se inició el proceso de modelamiento y diseño de sistemas de control para diabetes mellitus.

Así, según se detalló anteriormente, se configuran sistemas artificiales de páncreas que realizan mediciones sobre la glucemia  $G(t)$  e incluyen infusiones externas de insulina  $i(t)$  para controlar el organismo, principalmente frente a ingestas con un proceso de absorción de glucosa  $h(t)$  asociado. Con esto, el modelo de estados mínimos para un páncreas artificial de T1DM se representa, en forma simplificada, por estructuras semejantes a la descrita en (2.2):

$$\begin{aligned}\dot{G}(t) &= -G(t)X(t) + h(t) \\ \dot{X}(t) &= -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_B) \\ \dot{I}(t) &= -p_4I(t) + \frac{i(t)}{V_L}\end{aligned}\tag{2.2}$$

donde  $V_L$  corresponde al volumen por el cual se distribuye la insulina y depende de las características física del paciente.

Tras esta formulación del sistema y su consiguiente estudio, se han encontrado variadas problemáticas en el desarrollo y diseño de páncreas artificiales. Muchas de estas aún se encuentran vigentes y son motivo de estudio y desarrollo, principalmente en las empresas e instituciones especializadas en biomedicina, y se detallan a continuación.

a) Conectividad en lazo cerrado

Primero, destacan los problemas físicos de medición de glucosa e inyección de insulina. La problemática surge de la necesidad de operar con un sistema de control continuo que se asemeje al páncreas real. Para ello, se hace necesario incorporar sensores de monitoreo continuo de glucosa y también sistemas de infusión continuo de insulina. Estos dispositivos permiten mantener en todo momento la conectividad y capacidad de acción del páncreas artificial.

Respecto del sensor, debido a que no es factible realizar heridas para extraer sangre para las muestras cada cuatro o cinco minutos, estos se han modificado para realizar mediciones intramusculares de glucemia en el fluido intersticial. En consecuencia, la glucemia medida no corresponde precisamente a la concentración de glucosa plasmática, sino que incluye un pequeño retardo asociado a la distribución de la glucosa desde el torrente sanguíneo hacia los capilares del organismo.

En el caso de la insulina, los dispositivos manuales como jeringas y lápices han caído en obsolescencia frente a las bombas de insulina inventadas para las terapias de páncreas artificial. Estas últimas cuentan con una precisión hasta 10 o 20 veces mayor en unidades de insulina que pueden inyectar al organismo, lo que facilita un control más preciso y distribuido en el tiempo. No obstante, debido a que estas infusiones son intramusculares, también existe un retardo en el arribo de la insulina

al plasma sanguíneo.

Aparte de lo anterior, cada dispositivo presenta perturbaciones en su funcionamiento. Por un lado, los monitores de glucosa cuentan con un alto error de medición debido a que las muestras de sangre son de concentración variable al no estar toda la glucosa distribuida en forma homogénea en el torrente sanguíneo. Por otro lado, en el caso de las bombas de insulina, las infusiones que se busca realizar no son exactas dado que no toda la insulina alcanza el torrente sanguíneo.

Si bien el problema de la conectividad con el organismo se encuentra mayormente resuelto por los dispositivos glucómetros y bombas de infusión continua, estos elementos incorporan al sistema alteraciones que eventualmente deben ser consideradas y procesadas por el sistema de páncreas artificial.

Así, en la actualidad el algoritmo básico de un páncreas artificial considera un procesamiento previo de las variables de entrada y salida que depende principalmente de las características físicas de los dispositivos electrónicos involucrados.

#### b) Representación dinámica del organismo de un paciente

Aún cuando hoy en día es posible obtener un sistema en lazo cerrado para el control de la DM, el páncreas artificial debe operar sobre un sistema real de una complejidad tal que no es posible caracterizar y definir en un conjunto de ecuaciones todas las interacciones biológicas relacionadas con la dinámica de la glucosa.

Diversos esfuerzos se han realizado por formular modelos de mayor orden y complejidad (Mythreyi *et al.*, 2014), donde se incluyen cambios en el metabolismo debido a estados de hiperglucemia o excreción, entre otros procesos. Aún así, estos no han alcanzado aún el mismo nivel de análisis y aprobación que el de Bergman ha tenido a nivel mundial.

Más aún, sin importar el nivel de profundidad de los modelos utilizados para re-

presentar el organismo, estos contarán siempre con interacciones biológicas que no será posible representar en forma absoluta por una ecuación matemática. En consecuencia, para garantizar independencia de esta vasta cantidad de elementos involucrados, el cuerpo del paciente suele ser considerado como una simple caja negra con las entradas y salidas previamente mencionadas.

Cabe destacar que, aunque fuera posible definir la dinámica de la glucosa e insulina mediante ecuaciones, los parámetros de los modelos involucrados variarán en el tiempo y entre pacientes. Por un lado, para un mismo paciente sus características físicas pueden cambiar por lo que el páncreas artificial no puede operar siempre de la misma forma sino que debe recalibrarse.

Por otro, como el objetivo de esta investigación es el diseño de un algoritmo de operación de páncreas artificiales, se busca una estructuración que permita el uso universal de estos dispositivos, es decir, que pueda ser utilizado indistintamente por cualquier paciente de DM. Por consiguiente, se debe contemplar que los organismos a controlar serán distintos entre sí, ya sea por características físicas o relativas al metabolismo de cada paciente.

Estos dos puntos mencionados, las distintas dinámicas de glucosa e insulina entre pacientes y su variación temporal, son los que convierten al control automatizado de glucemia en uno de los más complejos problemas de control en el área de ingeniería biomédica (György *et al.*, 2010).

#### c) Perturbaciones no controladas

Existen variadas situaciones que afectan completamente la dinámica del cuerpo humano, la mayoría relacionadas con las rutinas de vida de cada individuo. Entre estas destacan la ingesta, el sueño y la actividad física, donde la primera es la de mayor relevancia.

Los sistemas de páncreas artificial actuales no cuentan con capacidades para medir en forma directa y automatizada ninguno de los eventos mencionados. En consecuencia, la búsqueda por un control completamente autónomo de la diabetes, que ya lleva 20 años en constante progreso, no ha logrado alcanzar aún la completa independencia de la intervención del usuario, de quien se requiere que aporte o alerte al controlador con la información necesaria sobre sus rutinas.

Con el fin de aumentar el conocimiento que el páncreas artificial tiene sobre las actividades del paciente y su organismo, se ha estudiado la ingesta en relación a su contenido de carbohidratos con el fin de comprender la forma y magnitud del proceso intestinal de absorción de glucosa o, lo que es semejante, la tasa de aparición de glucosa en el torrente sanguíneo producto de la ingesta.

Esta rama de investigación se concentra principalmente en el área de gastroenterología. A través de los estudios realizados, se ha encontrado que el proceso de absorción se puede modelar a través de dos ecuaciones dinámicas: una que describe el proceso de tránsito intestinal de la glucosa ingerida y otra que expone cuánta de esta alcanza el sistema circulatorio (Lehmann y Deutsch, 1992).

$$\begin{aligned} \dot{q}_{gut}(t) &= -k_{abs} \cdot q_{gut}(t) + G_{empt}(t) \\ h(t) &= f \cdot k_{abs} \cdot q_{gut}(t) \end{aligned} \tag{2.3}$$

En (2.3) se explicitan las dinámicas mencionadas, donde  $q_{gut}(t)$  es la concentración de glucosa intestinal,  $k_{abs}$  es un parámetro de absorción y  $f$  es el factor de la absorción que efectivamente alcanza el plasma sanguíneo. Aquí, el proceso exacto de absorción  $h(t)$  depende de la función de vaciado del estómago  $G_{empt}(t)$ .

Esta última función tiene una relación directa con la cantidad de hidratos de carbono ingeridos y diversos trabajos se han realizado para determinar su comportamiento. Inicialmente se han planteado descripciones trapezoidales de carga y

descarga del estómago (Lehmann y Deutsch, 1992). Luego, entre los modelos más aceptados se encuentra el exponencial de Elashoff *et al.* (1982) y, últimamente, nuevas descripciones no lineales se han formulado mediante análisis de datos de pruebas de ingesta en grupos amplios de pacientes (Man *et al.*, 2006).

#### 2.4.2 Técnicas de Control

En los 20 años de estudio y desarrollo de algoritmos de páncreas artificial muchas son las técnicas que han sido utilizadas en la búsqueda de un control automatizado que reemplace completamente el páncreas del paciente.

Aún cuando son diversas las formas de abordar el problema de control, la mayor parte de las técnicas presentan los mismos tres objetivos principales. Jerárquicamente estos son:

- Evitar todo tipo de circunstancias que provoquen hipoglucemias, principalmente sobredosis de insulina.
- Contrarrestar potenciales hiperglucemias provocadas por la ingesta.
- Controlar la glucemia en torno al óptimo de  $100 \text{ mg/dl}$ .

De todas las estrategias de control investigadas, la mayor parte de los estudios se enfoca en el control basado en modelos, al menos en su estructuración principal. Esto se debe a que permite realizar una terapia de insulina con justificaciones matemáticas explícitas y robustas por lo que es posible minimizar riesgos de daño cardiovascular, neuropático o rinopático en los pacientes por consecuencia de una diabetes mal tratada.

No obstante, los algoritmos finales que se encuentran actualmente en dispositivos comerciales corresponden a combinaciones de estos controladores basados en modelos con técnicas heurísticas que les otorgan mayor versatilidad y rango dinámico

de operación para situaciones no previstas en su diseño.

Así, se ha explorado la utilización de controladores PID combinados con sistemas expertos (Chee *et al.*, 2003) y difusos (Maleki y Geramipour, 2011), control en cascada (Ortiz-Vargas y Puebla, 2005), reguladores lineales cuadráticos simples (Patek *et al.*, 2007) y en combinación con redes neuronales para configurar neuro-controladores óptimos (Doodnath *et al.*, 2009), o simplemente control híbrido generalizado (Weinzimer *et al.*, 2008).

Pese a esta amplia gama de estudios, la mayoría de estos controladores solo han sido probados sobre el modelo de estados mínimos de Bergman. Luego, debido a que estos controladores y reguladores poseen muchos parámetros de sintonización, su respuesta en lazo cerrado se ajusta demasiado al funcionamiento del modelo utilizado, por lo que leves variaciones tienden a desestabilizar el control y, por tanto, se torna infactible utilizar estos controladores en una aplicación real.

Frente a lo anterior, en la última década la investigación se ha concentrado ya no únicamente en el control de un sistema biológico sino también en su identificación en tiempo real, principalmente a través de series autoregresivas (Turksoy *et al.*, 2014), con el propósito de diseñar un páncreas artificial que se ajuste a cada paciente y durante largos períodos de tiempo.

### **2.4.3 Detección de Ingestas**

Paralelamente al desarrollo de técnicas de control, se ha investigado la obtención autónoma de información de las rutinas de los pacientes, principalmente en relación a la detección de ingestas y estimación de su proceso de absorción.

Los algoritmos más antiguos abordan el problema con módulos independientes del lazo de control que se enfocan únicamente en generar alarmas de detección de ingestas. Un ejemplo de esto es la utilización de datos de monitoreo continuo

de glucosa para configurar diversos detectores heurísticos de ingesta, cada uno en base a diversas metodologías de descripción de la tasa de cambio de la glucosa en el plasma sanguíneo, y un sistema de votos entre estos para entregar una detección única y con mayor robustez (Dassau *et al.*, 2008).

Posteriormente, trabajos más recientes combinan la detección con estimación de perturbaciones en tiempo real, con lo que es posible obtener aproximaciones del proceso intestinal de absorción de glucosa. En general, las técnicas utilizadas corresponden a ajustar las mediciones de glucemia a modelos de absorción previamente definidos (Wang *et al.*, 2014) o perfiles de absorción de glucosa obtenidos de datos experimentales (Cameron *et al.*, 2009).

Pese a los avances anteriores, la estimación de la absorción de glucosa no ha alcanzado el nivel de precisión necesario para realizar un control apropiado y, adicionalmente, requiere de bastante información previa. Peor aún, las técnicas actuales cuentan con un retardo de entre 10 ~ 45 minutos en la detección, lo que deteriora considerablemente el potencial tiempo de respuesta de un control autónomo. Se destaca que este retardo no es respecto del momento de la ingesta sino desde que ocurre el proceso aparición de glucosa en el torrente sanguíneo y, por tanto, depende completamente del algoritmo de estimación.

#### **2.4.4 Dispositivos Comerciales**

Con los avances realizados en la formulación de sistemas de páncreas artificiales se ha alcanzado, desde inicios de este siglo, la capacidad de crear dispositivos de este tipo no solo para investigación sino también para venta comercial y uso personal.

La empresa que actualmente lidera el mercado de páncreas artificiales es Medtronic Diabetes. Esta corresponde a una parte de la compañía Medtronic, líder en innovación y desarrollo de tecnología médica. Medtronic Diabetes es pionera en el desarrollo de este tipo de dispositivos con una trayectoria superior a 15 años en

el ámbito comercial. De esta forma, sus productos no solo se limitan a la T1DM sino también disponen de dispositivos especializados en facilitar el tratamiento de T2DM.

Debido al amplio desarrollo que ha tenido este tipo de sistemas, diversas otras empresas han entrado al mercado para competir con Medtronic Diabetes. Por un lado, grandes empresas de dispositivos médicos y/o farmacia suelen incrementar sus líneas de productos para cubrir nuevos segmentos de mercado, este es el caso de Johnson & Johnson. Por otro, se crean nuevas firmas con el fin de competir en este mercado relativamente nuevo. Muchas de estas han fracasado, pero algunas, como Pancreum™, han logrado diferenciar sus productos y presentar nuevas estrategias de control.

La Tabla 2.1 corresponde a una comparación de los tres principales productos disponibles en el mercado de páncreas artificiales para pacientes de T1DM, cuya apariencia física se presenta en las Figuras 2.3 ~ 2.5.

Tabla 2.1: Comparación entre productos comerciales

	MiniMed® 530G	Animas® Vibe® System	Pancreum Genesys System
Empresa	Medtronic Diabetes	Johnson & Johnson	Pancreum™
Glucómetro			
Vida Útil Sensor	3 días	7 días	3 ~ 7 días
Tiempo Muestreo	5 min	4 min	4 min
Otras características			
Completamente Autónomo	✗	✗	✓✗
Bihormonal (Insulina + Glucagón)	✗	✗	✓
Alertas	✓	✓	✓

De aquí, se destaca que casi todos los dispositivos de páncreas artificial disponibles en el mercado presentan poca diferenciación entre sí. Esto es debido a que la operación sobre organismos humanos es altamente riesgosa y, por tanto, suelen utilizarse técnicas semejantes para la terapia de infusión de insulina.



Figura 2.3: MiniMed® 530G de Medtronic Diabetes



Figura 2.4: Animas® Vibe® System de Johnson & Johnson



Figura 2.5: Pancreum Genesys System de Pancreum™

Por ejemplo, el MiniMed® y el Animas® Vibe® son dispositivos prácticamente equivalentes. Las principales diferencias no surgen a nivel de control y precisión en el funcionamiento de los elementos, sino en las características que presentan los *softwares* asociados a cada uno. Así, mientras el primero es capaz de programar la suspensión de las infusiones al alcanzar ciertos umbrales de glucemia, el segundo cuenta con despliegue de información a color y filtrado de datos.

Sin embargo, esta no es la realidad de todos los dispositivos comerciales. El Pancreum Genesys System se ha mantenido en el mercado por ser el único sistema que incluye infusiones bihormonales, esto es, de insulina y de glucagón. De esta forma, su funcionamiento y modelos de operación difieren bastante del resto de páncreas artificiales. Aún así, esto no implica que sea la solución correcta en tanto todos los productos suelen presentar rendimientos similares.

En resumen, el mercado de páncreas artificial ofrece productos bastante semejantes donde la mayor diferencia es el servicio de apoyo y seguimiento que realizan las empresas que respaldan estos dispositivos. Además, se destaca que ninguno de estos sistemas es completamente autónomo, sino que requieren de calibraciones diarias o intervención del paciente para notificar las ingestas. Por esto mismo es que todos estos productos cuentan con variados sistemas de alerta, para prevenir y avisar de aquellas situaciones fuera de su control.

### 3. HIPOTESIS

Como fuente y motor de esta investigación se sostiene por hipótesis que es posible configurar un algoritmo de páncreas artificial completamente autónomo de la intervención del paciente, capaz de inferir información de su alimentación únicamente a partir de mediciones de un monitor continuo de glucosa y utilizarla para predecir y regular el comportamiento de su organismo frente a ingestas.

Respecto de esto, en base al estado del arte de sistemas de páncreas artificial, se resumen las principales dificultades a superar en el diseño de este algoritmo, donde se considera alcanzar una aplicación final comercial y funcional para todo tipo de pacientes, principalmente aquellos de T1DM:

- No se conoce la estructura precisa del proceso a controlar; la dinámica biológica del organismo humano es altamente compleja y, por tanto, puede considerarse como una caja negra.
- Los parámetros que caracterizan las relaciones entre variables de entrada y salida varían entre pacientes, por diferentes características fisiológicas, y en el tiempo, por envejecimiento del organismo.
- Existen perturbaciones de las cuales no se tiene información alguna; pueden ocurrir en cualquier instante y con cualquier magnitud, dentro de rangos razonables. Estas se relacionan con las rutinas de vida de los pacientes donde destacan la ingesta, el sueño y la actividad física.

#### 3.1 Objetivos

Dado lo anterior, se consideran los siguientes objetivos principales que debe cumplir el algoritmo propuesto en esta tesis:

- Detección de ingestas y estimación de glucosa absorbida en forma autónoma y en base a la información presente en un páncreas artificial comercial.
- Predicción de la tasa futura de aparición de glucosa en el plasma sanguíneo para eventos de ingestas ya detectados.
- Operación en forma independiente del paciente.

En adición, se consideran como objetivos secundarios los siguientes aspectos básicos de la terapia con bomba de insulina, en base a lo establecido por la *American Diabetes Association* (ADA), para el tratamiento de T1DM :

- Regulación de la glucemia en torno al óptimo de  $100 \text{ mg/dl}$ .
- Rango de tolerancia de operación de  $[80, 130] \text{ mg/dl}$  en ausencia de ingestas.
- Glucemia postprandial, 2 horas luego de la ingesta, inferior a  $180 \text{ mg/dl}$ .
- Tiempo de estabilización tras ingestas menor a 5 horas.

### 3.2 Sistema Propuesto

Para enfrentar las complicaciones mencionadas y cumplir con los objetivos planteados, el diseño del algoritmo de páncreas artificial propuesto considera:

- Determinar la estructura de un modelo autoregresivo a identificar en base a estudio de datos reales de pacientes.
- Aproximar instantáneamente el proceso por un modelo lineal autoregresivo identificado en base a información de entrada-salida.
- Adaptar en forma recursiva los parámetros del modelo utilizado para el control.
- Detectar y estimar la principal perturbación, correspondiente a la glucosa absorbida producto de la ingesta, para la predicción del comportamiento de la glucemia.

- Incorporar la perturbación en una estrategia de control predictivo.
- Controlar la glucemia en base a infusión de insulina con capacidad predictiva en torno al valor basal de  $100 \text{ mg/dl}$ .

La justificación, desarrollo, implementación y resultados de cada uno de estos elementos se detalla en los capítulos siguientes del presente documento.

## 4. MODELAMIENTO

En el presente capítulo se describen las estructuras y modelos dinámicos que permiten caracterizar el organismo de un paciente con T1DM en función de la interacción entre glucosa e insulina en el plasma sanguíneo y la tasa de absorción intestinal de glucosa debido a ingestas.

En detalle, se comienza por exponer los modelos utilizados para representar ambos procesos mencionados y se analiza su respuesta en lazo abierto dado que posteriormente serán utilizados para evaluación *in silico* del algoritmo de páncreas artificial propuesto.

Luego, se estudia una base de datos de mediciones continuas *in vivo* de glucemia e infusión de insulina con el fin de determinar una estructura de modelo, y sus dimensiones óptimas, para identificación. Adicionalmente, se validan las representaciones escogidas para la simulación de pacientes al contrastarlas con los modelos identificados de datos de pacientes reales.

### 4.1 Modelo del Sistema Biológico

Debido a que este trabajo de investigación corresponde a una etapa primaria de desarrollo de un dispositivo de páncreas artificial, no es factible realizar pruebas del sistema propuesto *in vivo* sobre pacientes reales. En consecuencia, todas las pruebas deben ser realizadas *in silico*, por lo que es necesario escoger un modelo para simular la dinámica de glucosa e insulina.

Respecto de esto, se prefiere la utilización de un modelo de estado de alta dimensión pues permite capturar de mejor manera la complejidad del proceso real. Además, para que el modelo sea consecuente con la configuración del páncreas artificial se debe mantener el hecho de que exista una única variable medida y una única variable manipulada: la glucosa intersticial y la infusión de insulina, respectivamente.

En relación al modelo a utilizar, existen algunos vastamente reconocidos y utilizados, como es el caso del modelo de estado mínimo desarrollado por Bergman (1981, 1989), precursor en esta área. Aún cuando este es muy valorado por su simplicidad y ajuste al proceso, en base a los recientes estudios de Mythreyi *et al.* (2014) se utiliza un modelo más contemporáneo que representa de mejor forma la complejidad del organismo tanto en no linealidades como dimensiones y variables involucradas. Así, será posible probar el sistema a diseñar en un contexto de alta complejidad, como ocurre en la realidad.

El modelo a utilizar se conoce como modelo de oscilaciones ultradianas debido a que cuenta con variados estados que representan los diversos compartimentos entre los que oscila, con períodos menores al día, la insulina y la glucosa antes de que ocurra su proceso de transporte al interior de las células del organismo.

Adicionalmente, este modelo incluye la dinámica del monitor continuo de glucosa, donde se consideran mediciones de glucosa intersticial en vez de plasmática y un retardo de medición. Así, el modelo ultradiano considera los siguientes diez estados:

- $G_p(t)$  : nivel de glucosa plasmática o glucemia ( $mg/dl$ ).
- $G_i(t)$  : nivel de glucosa intersticial ( $mg/dl$ ).
- $I_p(t)$  : nivel de insulina plasmática ( $mU/dl$ ).
- $I_i(t)$  : nivel de insulina intersticial ( $mU/dl$ ).
- $G_s(t)$  : nivel de glucosa medida por el sensor glucómetro ( $mg/dl$ ).
- $G_{\hat{p}_2}(t), G_{\hat{p}_3}(t)$  : variables de glucosa auxiliares ( $mg/dl$ ).
- $I_{\hat{p}_1}(t), I_{\hat{p}_2}(t), I_{\hat{p}_3}(t)$  : variables de insulina auxiliares ( $mU/dl$ ).

En este caso, el vector de estado corresponde a:

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} G_p & G_i & I_p & I_i & G_s & G_{\hat{p}_2} & G_{\hat{p}_3} & I_{\hat{p}_1} & I_{\hat{p}_2} & I_{\hat{p}_3} \end{bmatrix}$$

mientras que las ecuaciones dinámicas de transición de estado que rigen el comportamiento de este modelo son las presentadas en (4.1), donde  $h(t)$  es la tasa de aparición de glucosa en el torrente sanguíneo, producto de la ingesta, cuya dinámica se detalla en la sección siguiente.

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \begin{pmatrix} h(t) + HGP(I_{\hat{p}_3})f_6(G_i) - U_{ii}(G_p) - E(G_p) - k_1G_p + k_2G_i - f_7(G_i) \\ k_1G_p - k_2G_i - \beta U_{id}(G_i, I_i) \\ i(t) + \chi\alpha S(G_{\hat{p}_2}) + \chi(1 - \alpha)S(G_{\hat{p}_3}) - m_1I_p + m_2I_i - m_3I_p \\ m_1I_p - m_2I_i - m_4I_i \\ \delta/\tau(G_i - G_s) \\ 1/\tau_2(G_p - G_{\hat{p}_2}) \\ 1/\tau_2 + \tau_3(G_p - G_{\hat{p}_3}) \\ 3/\tau_1(I_p - I_{\hat{p}_1}) \\ 3/\tau_1(I_{\hat{p}_1} - I_{\hat{p}_2}) \\ 3/\tau_1(I_{\hat{p}_2} - I_{\hat{p}_3}) \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

En las ecuaciones anteriores se consideran las funciones (4.2) a (4.8), las que están relacionadas con las principales interacciones entre glucosa e insulina en el organismo humano.

- Producción hepática de glucosa:

$$HGP(I_{\hat{p}_3}) = \frac{160}{1 + \exp(0,29(I_{\hat{p}_3}/V_{ip} - 7,5))} \quad (4.2)$$

- Secreción de insulina:

$$S(G_p) = 210(1 + \exp(5,21 - 0,003G_p/V_{gp})) \quad (4.3)$$

- Utilización de glucosa independiente de la insulina:

$$U_{ii}(G_p) = 72(1 - \exp(-G_p/144V_{gp})) \quad (4.4)$$

- Utilización de glucosa dependiente de la insulina:

$$U_{id}(G_i, I_i) = (0,01^{G_i/V_{gi}}) \left( 4 + \frac{90}{1 + \exp(-1772 \ln(I_i(1/V_{i,i} + m_4/e))) + 7,76)} \right) \quad (4.5)$$

- Excreción:

$$E(G_p) = \begin{cases} k_{e1}(G_p(t) - k_{e2}BW) & G_p > k_{e2}BW \\ 0 & G_p \leq k_{e2}BW \end{cases} \quad (4.6)$$

- Efectos de hiperglucemia:

$$f_6(G_i) = \frac{1}{1 + \exp(G_p/200V_{gi} - 2)} \quad (4.7)$$

$$f_7(G_p) = 20 + \frac{120}{1 + \exp(-2,4(G_p/1000V_{gp} - 2))} \quad (4.8)$$

Además, este modelo considera un gran número de parámetros que definen principalmente tasas de absorción y secreción de compuestos. El conjunto de parámetros utilizados por defecto corresponde a valores promedio para un paciente de género masculino con un peso de 70 kg y se resume en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1: Parámetros promedio del modelo de oscilaciones ultradianas

Parámetro (unidad)	Valor	Parámetro (unidad)	Valor
$BW$ (kg)	70	$k_1$ ( $1/min$ )	0,065
$V_{ip}$ (l)	3,15	$k_2$ ( $1/min$ )	0,079
$V_{ii}$ (l)	7	$k_{e1}$	0,0005
$V_{gi}$ (l)	7	$k_{e2}$	339
$V_{gp}$ (l)	8,4	$\chi$	0,3
$\tau$ (min)	3	$e$	0,1361
$\tau_1$ (min)	36	$\delta$	$1/0,17$
$\tau_2$ (min)	10	$\alpha$	0,2
$\tau_3$ (min)	1	$\beta$	0,1
$m_1$ ( $1/min$ )	0,0635	$m_2$ ( $1/min$ )	0,02857
$m_3$ ( $1/min$ )	0,1667	$m_4$ ( $1/min$ )	0,017

De esta vasta cantidad de parámetros se puede apreciar que es altamente improbable que distintos individuos cuenten con un sistema que funcione exactamente igual. Por tanto, para diseñar un dispositivo que pueda ser utilizado por todo tipo de pacientes con T1DM es necesario un algoritmo que se adapte a cada uno de estos.

En relación al comportamiento dinámico del sistema, se realizó una simulación del modelo de oscilaciones ultradianas, con los parámetros promedio de la Tabla 4.1, en lazo abierto con un escalón positivo en la infusión de insulina y sin ingesta.

El sistema se simuló en base a un estado de operación en equilibrio con una infusión de  $i^*(t) = 7,105 \text{ mU}/dl \cdot \text{min}$ , con la cuál se obtiene una medición del sensor glucómetro  $G(s) \sim 100 \text{ mg}/dl$ . Por tanto, el escalón mencionado considera esta infusión de equilibrio como base en la variable manipulada. El resultado de esta simulación en lazo abierto se muestra en la Figura 4.1.

De este resultado es posible notar que un aumento en la infusión de insulina provoca una disminución en la glucosa plasmática. También, se percibe que el sistema es naturalmente estable frente a infusiones basales constantes y que el efecto de la insulina sobre la glucemia es finita en el tiempo. Esto se corresponde exactamente al comportamiento esperado y con lo que se observa a partir de datos de pacientes reales, como se analizará más adelante.

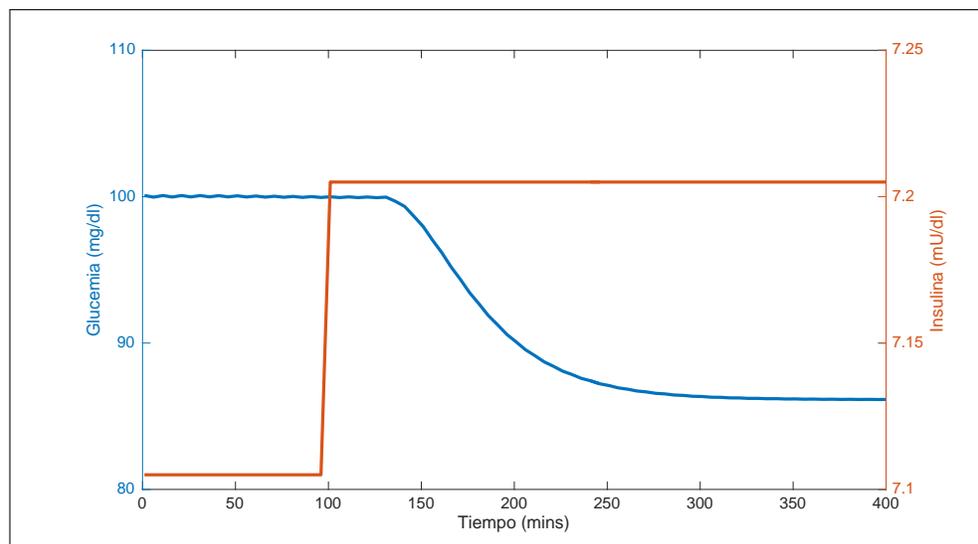


Figura 4.1: Respuesta a escalón de insulina del modelo ultradiano

En adición, se destaca un retardo aproximado de 35 minutos en la acción de la insulina y una constante de tiempo cercana a 3 horas en la estabilización de la glucemia, lo que se condice con las magnitudes de los parámetros expuestos en la Tabla 4.1 para el modelo ultradiano.

## 4.2 Modelo de Absorción de Glucosa

Si bien la ingesta corresponde a eventos principalmente discretos en el tiempo, el proceso de absorción de la glucosa contenida en los alimentos ingeridos hacia el torrente sanguíneo no ocurre de esta forma, sino gradualmente.

La caracterización del proceso de absorción se ha realizado en estudios previos mediante distintas formas, como exponenciales de funciones cuadráticas (Chen y

Tsai, 2010), funciones normales o mediante ecuaciones diferenciales de segundo orden (Chase *et al.*, 2002). Sin embargo, como se vio previamente, la dinámica de la absorción no es un proceso completamente independiente que pueda modelarse por si mismo sino que tiene directa relación con la magnitud de carbohidratos ingeridos y su carga y vaciado en el estómago según (2.3).

De esta forma, en base al estudio comparativo de (Man *et al.*, 2006), se escoge modelar la ingesta a través de los procesos de carga y vaciado del estómago propuestos por Lehmann y Deutsch (1992), con leves modificaciones, en virtud del cual el proceso gastrointestinal se conforma por una cadena lineal de tres componentes: contenido estomacal en fase sólida  $q_{sto1}(t)$ , contenido estomacal en fase líquida  $q_{sto2}(t)$  y absorción intestinal  $q_{gut}(t)$  según (4.9).

$$\begin{aligned}
 \dot{q}_{sto1}(t) &= -k_{21} \cdot q_{sto1}(t) + d(t) \\
 \dot{q}_{sto2}(t) &= -k_{empt} \cdot q_{sto2}(t) + k_{21} \cdot q_{sto1}(t) \\
 \dot{q}_{gut}(t) &= -k_{abs} \cdot q_{gut}(t) + k_{empt} \cdot q_{sto2}(t) \\
 h(t) &= f \cdot k_{abs} \cdot q_{gut}(t)
 \end{aligned} \tag{4.9}$$

Aquí,  $k_{21}$  es la tasa de degradamiento de la ingesta sólida,  $k_{empt}$  la tasa de vaciado gástrico,  $k_{abs}$  la tasa de absorción intestinal y  $f$  la fracción de absorción intestinal que efectivamente alcanza el plasma sanguíneo y depende del tipo de comida ingerida. Adicionalmente,  $d(t)$  corresponde a la función de ingesta que incorpora el conjunto de ingestas  $I$  de magnitud  $D_i$   $i \in I$ , ingeridas en instantes  $t_i > 0$   $i \in I$ . Así, la función de ingesta queda descrita por (4.10) donde  $\delta(t)$  es la función impulso de Dirac.

$$d(t) = \sum_{i \in I} D_i \delta(t - t_i) \tag{4.10}$$

Para analizar el efecto del parámetro  $D_i$  se debe considerar, primeramente, que cada ingesta cuenta con una cantidad específica de gramos de hidratos de carbono que

son consumidos. No obstante, la relación entre carbohidratos y cambio en glucemia no es directa ni proporcional, sino que debido a diversas características físicas de los alimentos una misma cantidad de hidratos de carbono puede generar distintas alzas glucémicas. En respuesta a esto, se introduce el concepto de índice glucémico o *glycemic index (GI)* (Foster-Powell *et al.*, 2002; Atkinson *et al.*, 2008).

El índice glucémico es una propiedad intrínseca de cada alimento que corresponde a una escala porcentual (0% ~ 100%) de la absorción de carbohidratos como glucosa al torrente sanguíneo. Alimentos de rápida digestión y absorción tienen alto *GI* mientras que aquellos más lentos tienen menor *GI*. De aquí, para cada comida se puede definir una carga glucémica o *glycemic load (GL)* en función de los *GI* de cada tipo de alimento y los carbohidratos que contienen según la ecuación (4.11), donde  $\Theta$  corresponde al conjunto de alimentos ingeridos.

$$D_i = GL_{\Theta_i} = \sum_{j \in \Theta_i} GI_j \times CHO_j \quad (4.11)$$

Con todo lo anterior, eventos discretos de ingesta  $d(t)$ , descritos según (4.12), pueden traducirse en forma dinámica a través de las ecuaciones (4.9) a procesos continuos de absorción de glucosa  $h(t)$  para excitar el sistema de glucosa e insulina plasmáticas.

$$d(t) = \sum_{i \in I} GL_{\Theta_i} \delta(t - t_i) \quad (4.12)$$

Aquí  $h(t)$ , la tasa de aparición de glucosa en el torrente sanguíneo, es la principal perturbación no medida antes expuesta en el modelo de oscilaciones ultradianas (4.1). Un ejemplo de lo anterior se muestra en la Figura 4.2 donde se muestran 3 eventos discretos de ingesta, de distintas magnitudes, y la tasa de absorción intestinal de glucosa asociada a estos. Se observa, de esto, cómo una ingesta discreta se distribuye en un proceso continuo con horas de duración.

Cabe destacar que, si se busca controlar un sistema o proceso que cuenta con perturbaciones no medidas, que además son variables en magnitud y forma, entonces se espera contar con cierto nivel de adaptabilidad por parte del controlador para enfrentar en forma efectiva estos eventos.

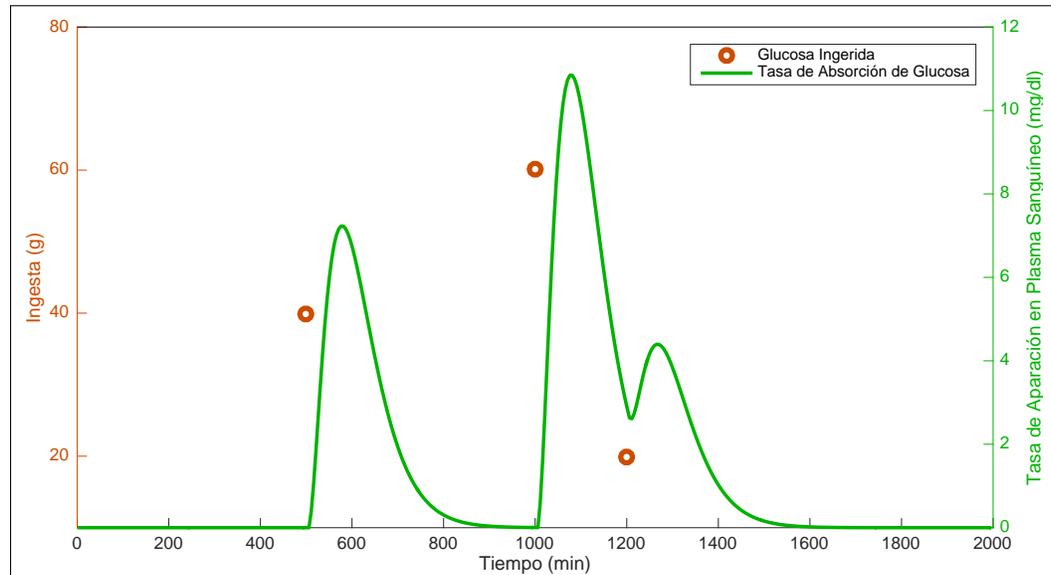


Figura 4.2: Ejemplo de absorción para distintas magnitudes de ingesta

Para lograr esto, en el siguiente capítulo se aborda la configuración de un identificador adaptivo a partir del cual el algoritmo completo de páncreas artificial basa su funcionamiento. Sin embargo, previo a esto se analizan datos de medición de pacientes reales para definir un modelo óptimo de identificación a utilizar.

### 4.3 Selección de Estructura para Identificación

Como se mencionó anteriormente, para configurar un algoritmo con verdadero potencial de aplicación en un contexto real, el sistema completo de páncreas artificial debe ser capaz de adaptarse con mínima o nula calibración previa a los pacientes, por lo que estos suelen ser considerados como cajas negras.

Sin embargo, previo a la configuración de un identificador adaptivo de la dinámica instantánea del organismo del paciente, es necesario definir la estructura del

modelo a identificar. En este caso, debido a que solo se tiene conocimiento aproximado de las variables de entrada y salida del sistema, se escoge utilizar modelos SISO (*Single-Input Single-Output*) del tipo autoregresivos para la identificación y estimación de parámetros.

Una vez escogido el tipo de modelo resta entonces la elección de dimensiones apropiadas que permitan describir en cada instante la dinámica completa de glucosa e insulina de los pacientes, sin mayor pérdida de información. Para ello, se torna necesario estudiar el comportamiento del organismo de diversos usuarios de páncreas artificial.

Dado que no es factible realizar pruebas de entrada-salida sobre pacientes reales, se decidió utilizar una base de datos ya existente en base a lo expuesto en el trabajo de Welsh *et al.* (2010). Con lo anterior en mente, a través de contacto con el autor mencionado se logró un vínculo directo con la empresa estadounidense Medtronic, líder en el mercado de dispositivos comerciales de asistencia médica.

Debido a que esta compañía no tiene como único fin la comercialización de tecnología médica, sino que también fomentan la investigación y el desarrollo de tecnologías en esta área, la relación se derivó a la división llamada Medtronic Diabetes, ubicada en Northridge California, a quienes se presentó una propuesta de apoyo a la investigación.

Esta propuesta fue analizada mediante un comité especializado en dos instancias, en ambas fue aprobada y, finalmente, otorgaron acceso al *STAR3 dataset* que, si bien no es la misma base de datos utilizada por Welsh *et al.*, corresponde a un conjunto de datos de mayor información y utilidad para este trabajo.

### 4.3.1 *STAR3 dataset*

El *STAR3 dataset* tiene su nombre por *Sensor-Augmented Pump Therapy for HbA1C Reduction*, en español, terapia de bomba (de insulina) con sensores aumentados para reducción de hemoglobina glucosilada. Esta última, la HbA1C, corresponde aproximadamente al nivel promedio de glucosa plasmática en los últimos 3 meses de control.

Esta base de datos se obtuvo a partir del más vasto estudio de dispositivos para diabetes en el cual se comparó la utilización de un páncreas artificial de Medtronic, tipo MiniMed<sup>®</sup>, frente a control manual con inyecciones, durante seis meses, en pacientes sin experiencia previa en el uso de estos sistemas.

En general, este *dataset* incluye información de una muestra de 243 pacientes con T1DM, de ambos sexos, y edades que varían en el rango de 7 a 70 años. En específico, la base datos proporcionada por Medtronic para este trabajo cuenta con diversos datos de medición agrupados en diversas sub-bases de datos. Entre ellas se encuentran:

1. **Basal Data:** contiene información de la tasa de infusión basal de insulina inyectada en cada paciente durante el estudio. Esta es la insulina utilizada para el mantenimiento de las funciones básicas del organismo.
2. **Bolus and Bolus Data:** incluye información de los bolos de infusión adicionales inyectados en cada paciente durante el estudio. Esta es la insulina utilizada para contrarrestar las hiperglucemias que generan los eventos de ingesta.
3. **Bolus Wizard:** incorpora todos los datos que influyen en el cálculo sugerido de insulina que proporciona el dispositivo al paciente, esto es: glucemia a corregir, carbohidratos ingeridos, insulina no absorbida, sensibilidad a glucosa,

sensibilidad a insulina, e infusión realizada.

4. **Calibration BG:** contiene las mediciones directas de glucosa plasmática realizadas manualmente por cada paciente y utilizadas para calibrar el sensor glucómetro de Medtronic.
5. **SG:** contiene las mediciones del sensor de glucosa de cada paciente a lo largo del estudio. En total se cuenta con aproximadamente 23,6 millones de datos distribuidos en 26 fragmentos de la base de datos.
6. **TDD:** (*Total Daily Dose*) contiene el valor agregado de infusiones de insulina durante un día completo para obtener la dosis total por día de cada paciente.
7. **Rewind, Suspend:** contiene marcas de tiempo de los instantes en que el paciente reinició el comportamiento de la bomba de insulina y para cuando suspendió el sistema, respectivamente. Cabe destacar que estas opciones corresponden a funciones nuevas en los dispositivos MiniMed<sup>®</sup>, particularmente la suspensión que suele ocurrir en forma programada cuando la glucemia baja de cierto umbral con el fin de corregir y evitar hipoglucemias.

Dado el alto volumen de datos contenidos dentro de la base de datos *STAR3*, fue necesario precisar las necesidades del presente estudio para acotar la información a utilizar. Así, las únicas secciones a utilizar del *dataset*, con sus motivos correspondientes, se listan a continuación:

1. **SG:** las mediciones de glucemia son utilizadas para obtener modelos de la dinámica autoregresiva de la glucosa.
2. **Bolus Data:** a lo anterior se incorporan las infusiones de bolos de insulina pues corresponden a la entrada exógena conocida y esencial en los modelos a identificar.
3. **Basal Data:** las infusiones basales de insulina se incorporan pues correspon-

den a un *bias* en la variable exógena que determina la tendencia del comportamiento de la glucemia.

Estos datos fueron organizados en base al *System Identification Toolbox* de MATLAB en estructuras de datos de entrada-salida para cada paciente, con lo que se generó 243 experimentos de muestreo. Como salida se fijaron las mediciones de glucosa plasmática de cada paciente y como entrada la glucosa basal diaria distribuida en infusiones realizadas cada cinco minutos más infusiones extras de bolos tras las comidas aplicadas en forma esporádica.

a) Estructura optimizada del *dataset*

Dado que los sistemas actuales que operan sobre pacientes no cuentan con lazos de control automático, el sensor y el actuador del páncreas artificial actúan en forma independiente, al menos para la infusión de bolos no basales. Lo anterior ocurre puesto que el sensor mide con período de muestreo constante, mientras que la infusión se realiza cuando el usuario lo requiere por comandos. Así, solo se cuenta con *datasets* cuyas variables de entrada y salida están muestreadas en tiempos que difieren.

En consecuencia, la base de datos presenta una complejidad demasiado alta para la identificación de modelos dinámicos, y dificulta el desarrollo del trabajo. En respuesta, se realizó dos procesamientos de los datos ya mencionados para obtener una estructura optimizada del *dataset*:

1. Remuestreo, en términos de desplazamiento temporal, de las infusiones.
2. División de los experimentos de pacientes en “eventos continuos de muestreo”.

En primer lugar, para eliminar el problema del calce temporal entre los datos de

infusiones de insulina y mediciones de glucosa se realizó un remuestreo de las infusiones, como se ve en la Figura 4.3.

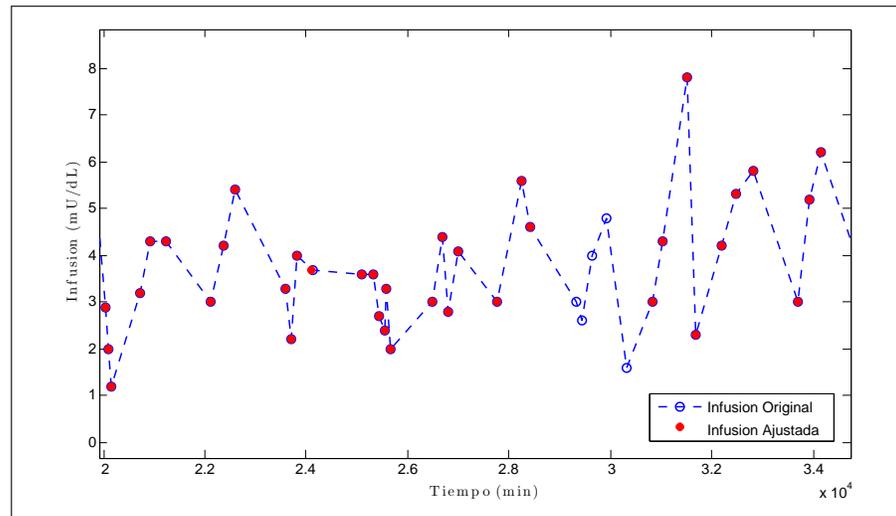


Figura 4.3: Efecto del remuestreo: pérdida de información

Las razones por las que se prefirió modificar las infusiones en vez de las glucemias son varias. Por un lado corresponden a un menor volumen de datos, lo que implica que su reubicación temporal incurre en una menor pérdida de información de los datos originales respecto del caso de reubicar las mediciones de glucemia.

Por otro lado, se tiene también que las infusiones del actuador poseen una mayor variabilidad en su muestreo en forma local y ocurren en eventos separados por mayores intervalos de tiempo que las mediciones del sensor. Así, si se quisiera reubicar las glucemias sería necesario incluir diversos supuestos para los intervalos sin infusiones y, adicionalmente, resultaría de todos modos en muestras con tiempo de muestreo no constante.

Como se estableció, en el proceso de remuestreo se consideró ajustar el valor temporal de la infusión al más cercano de las mediciones de glucemia. Dado que, en general, el CGM realiza un muestreo cada 5 minutos, a excepción por los períodos en que se puede encontrar fuera de funcionamiento, se tiene que el máximo error

temporal que tendrán las infusiones tras el remuestreo corresponde solo a 2,5 mins.

Se destaca que esta pérdida de información es muy baja, en tanto corresponde a un desfase no mayor a media unidad considerando el período de muestreo que localmente el sensor mantiene constante. Si se considera además que la insulina biológicamente no se absorbe en forma instantánea, sino gradualmente, este desfase es aún menos relevante. Esto se puede observar en la Figura 4.4.

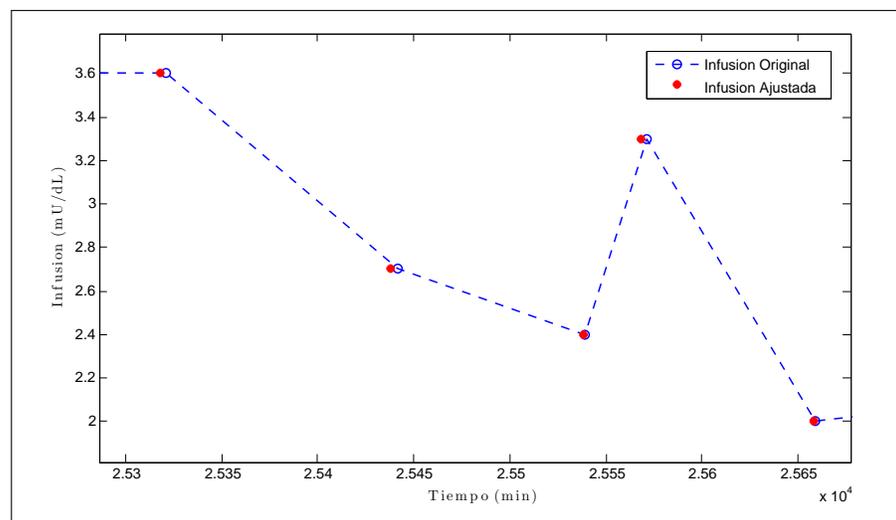


Figura 4.4: Efecto del remuestreo: desfase temporal

Como resultado, se observa que en la asignación de las infusiones a las mediciones de glucemia se incurre en pérdida de información del actuador en los intervalos en que no existieron mediciones del sensor (Figura 4.3) y un pequeño reajuste temporal para cuando ambos dispositivos funcionaron en desfase (Figura 4.4).

En segundo lugar, debido a que inicialmente se generó una estructura de datos formada por un experimento por paciente, se encontró que cada uno de estos contaba con una tasa de muestreo no constante.

Esta problemática se produce, principalmente, porque las mediciones realizadas presentan interrupciones sobre largos intervalos de tiempo por motivos no especificados. A partir de los datos, se tiene que en el *dataset* la tasa de muestreo dentro

de los experimentos cuenta con las siguientes características:

$$T_{min} = 5 \text{ min} \quad T_{mean} = 10 \text{ min } 55 \text{ s} \quad T_{max} = 4 \text{ hr } 30 \text{ min}$$

Dado que con tasas de muestro variable las técnicas comunes de identificación son imposibles de utilizar, se procedió a separar los experimentos de cada paciente en múltiples experimentos que consisten en períodos de muestreo continuo. Así, se busca aprovechar el hecho de que el sensor utiliza una tasa de muestreo constante de  $5 \text{ mins}$ , y solo dividir los casos en que su operación se ve interrumpida.

Con esto, se dividen los 243 experimentos originales de la base de datos, uno por paciente, en 44752 sub-experimentos, dentro de los cuales la tasa de muestreo posee las siguientes nuevas características:

$$T_{min} = 5 \text{ min} \quad T_{mean} \sim 5 \text{ min} \quad T_{max} = 1 \text{ hr } 55 \text{ min}$$

Si bien aún pareciera que el máximo tiempo entre muestras es elevado, con esta nueva configuración de datos la variabilidad es mucho menor y la media se acerca al valor esperado, con un error no mayor a 4 segundos. Una división mayor no se realizó, pese a poder disminuir el  $T_{max}$ , puesto que una creciente cantidad de experimentos deteriora considerablemente el tiempo de procesamiento.

### 4.3.2 Sistema biológico real

En base a la estructura optimizada del *dataset* obtenida por el procesamiento antes descrito, se procedió a realizar una identificación del sistema entrada-salida con estructuras de modelos ampliamente utilizadas como son sistemas lineales autoregresivos con entrada exógena (Finan *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2014; Turksoy *et al.*, 2014; Eren-Oruklu *et al.*, 2012).

Así, se probaron dos estructuras posibles para la identificación. La ecuación (4.13)

describe una forma general de ambas, donde modelos autoregresivos convencionales con entrada exógena se denotan por  $\Delta = 1$  y aquellos que además consideran integración del canal de ruido por  $\Delta = 1 - z^{-1}$ .

$$A(z)g_k = B(z)i_{k-n_k-1} + \frac{C(z)}{\Delta}w_k \quad (4.13)$$

Aquí,  $g_k$  corresponde a las mediciones de glucemia,  $i_k$  a las infusiones de insulina y  $w_k$  al error de medición. La variable de ingesta se considera como interna al sistema y no medible, por tanto, no se encuentra explícita en el modelo a identificar.

Además, dado que el ruido presente en la lectura del sensor es principalmente blanco y gaussiano al ser error de medición, se considera que  $C(z) = 1$ . Luego, la ecuación (4.13) se desarrolla para representar en forma específica modelos lineales ARX o ARIX según  $\Delta$ :

$$(1 + a_1z^{-1} + \dots + a_{n_a}z^{-n_a})\Delta g_k = (b_0 + b_1z^{-1} + \dots + b_{n_b-1}z^{-(n_b-1)})\Delta i_{k-n_k-1} + w_k \quad (4.14)$$

La principal diferencia entre ambos modelos radica en que el tipo ARIX considera en su ecuaciones una relación entre las variables de entrada y salida en forma incremental (lo que se percibe al multiplicar la ecuación completa por  $\Delta$ ) mientras que el modelo ARX las considera en forma absoluta. Por tanto, el primer caso integra el ruido mientras que el segundo lo aplica en forma directa.

Para determinar cuál modelo es más conveniente utilizar se evaluó el ajuste de ambos tipos de estructuras para un barrido de  $n = [1, 20]$ , considerando  $n_a = n_b = n$ , y  $n_k = 0$  que corresponde al valor mínimo para un sistema causal.

De la Figura 4.5 se observa que, para todo  $n$  la estructura ARIX presenta un mayor ajuste que la estructura ARX para el dataset optimizado, por lo que se escoge la primera de estas como la estructura del modelo a identificar para cada paciente.

Además, se destaca como positivo que este tipo de modelos tiene un ajuste cercano al 90,5 % de todos los datos, lo que permite evitar y/o disminuir posteriores errores en otras etapas del algoritmo de páncreas artificial.

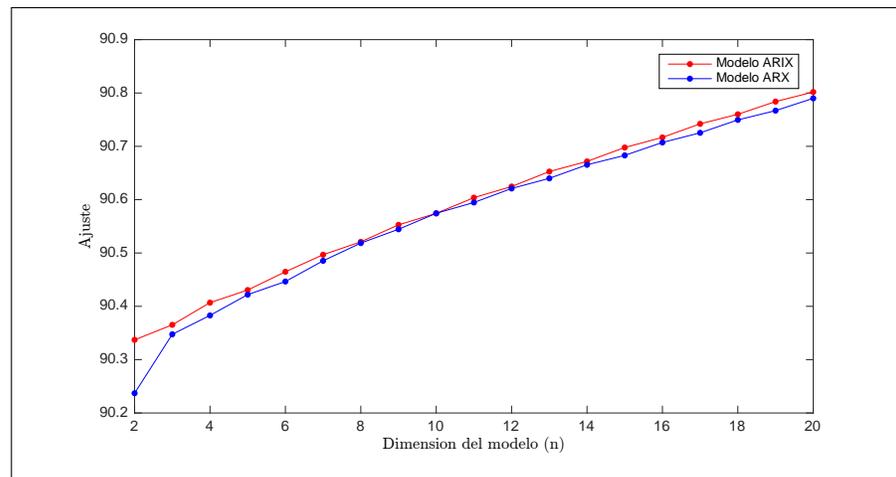


Figura 4.5: Comparación de ajuste para modelos ARIX y ARX

Adicionalmente, para estudiar la dinámica del sistema real se realizó un análisis del comportamiento relativo de los parámetros  $a_i$  y  $b_i$ . Con este fin, se consideró el modelo tipo ARIX con  $n = 20$  para tener un amplio espectro de análisis de estos parámetros normalizados por su suma absoluta total.

En la Figura 4.6 se observa el comportamiento de los parámetros identificados asociados a la glucemia. Se destaca que este es oscilatorio pero convergente, lo que implica que el sistema tiene respuesta finita al impulso, tal como se observó en el modelo ultradiano propuesto. Esto último es un indicador positivo para la controlabilidad del sistema. Respecto de la identificación a realizar en tiempo real, se ha definido utilizar un vector  $A(z)$  de dimensión  $n_a = 13$ , puesto que sobre este parámetro el aporte de muestras pasadas es menor al 2,5 % relativo.

Por otro lado, al realizar un análisis semejante del comportamiento de la infusión de insulina sobre la glucemia, expuesto en la Figura 4.7, se encuentra que la respuesta es nuevamente finita en el tiempo, lo que posibilita un control sencillo, pero

cuenta con retardo hasta la máxima acción de cada infusión. En este caso, se decide considerar todas las muestras que influyen en más de un 5% relativo en la función de transferencia, lo que implica un vector  $B(z)$  de dimensión  $n_b = 12$  y un retardo de  $n_k = 2$ .

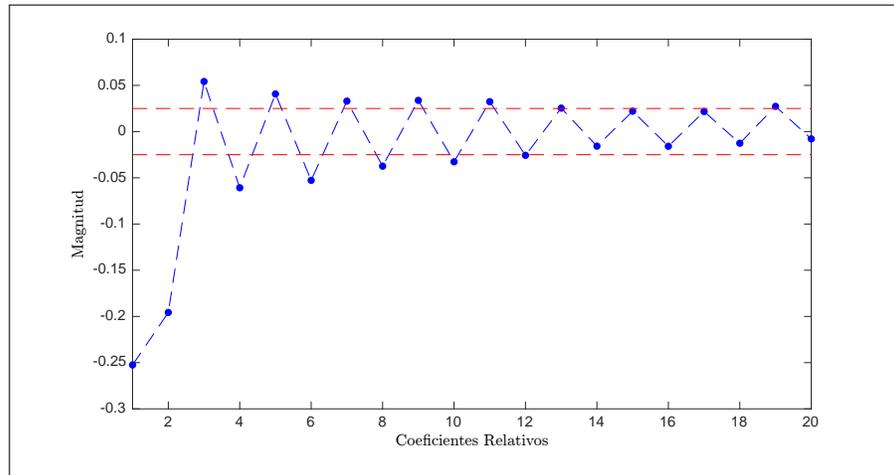


Figura 4.6: Coeficientes relativos  $\frac{a_i}{\sum_1^{n_a} |a_i|}$  asociados a las mediciones de glucosa

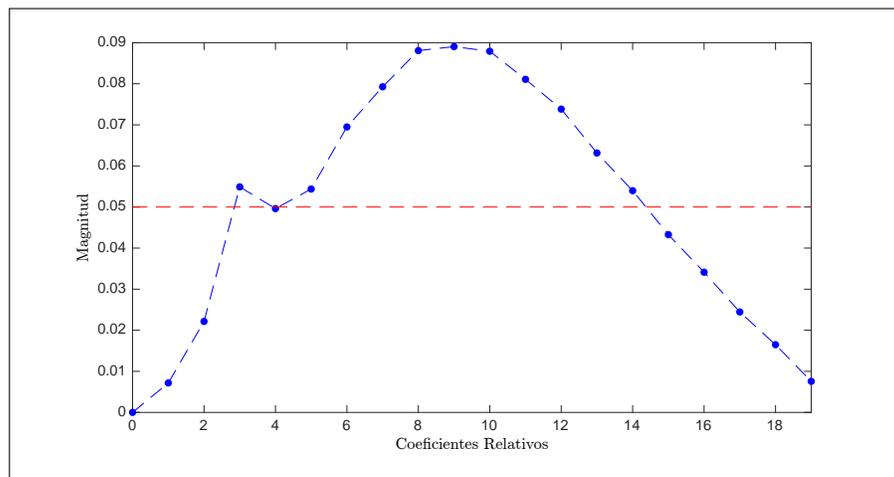


Figura 4.7: Coeficientes relativos  $\frac{b_i}{\sum_1^{n_b-1} |b_i|}$  asociados a las infusiones de insulina

Se destaca que la alta dimensionalidad escogida no es usual para la representación de modelos dinámicos. En general, la utilización de 6 a 8 muestras autoregresivas es suficiente para comprender toda la dinámica de un sistema. No obstante, en este

caso los efectos de la insulina presentan oscilaciones que comprenden períodos de varias horas, lo que implica gran cantidad de términos autoregresivos para un período de muestreo de 5 minutos.

Finalmente, se compara el comportamiento del sistema real identificado con el del modelo propuesto de dinámica de glucosa e insulina. Para esto, se realizó una identificación ARIX sobre el modelo de oscilaciones ultradianas mediante excitación a través de una señal PRBS que tiene por media la infusión basal de equilibrio. En las Figuras 4.8 y 4.9 se pueden observar los resultados, donde se percibe explícitamente la respuesta finita y las oscilaciones intrínsecas del modelo para ambas variables.

Por un lado, los coeficientes relacionados a la glucemia, que se muestran en la Figura 4.8, se condicen directamente con aquellos hallados a partir de pacientes reales con el *STAR3 dataset*, y expuestos en la Figura 4.6. Aquí la correlación es alta tanto en orden magnitud de los parámetros como en términos de la dinámica oscilatoria y convergente antes observada.

Por otro lado, en el caso de la insulina, se aprecia que el sistema simulado también incluye retardo pero ahora se percibe un efecto negativo sobre la glucemia producto de las infusiones, lo que es más lógico en relación al efecto real de la insulina sobre la glucemia. Al observar la Figura 4.9 y compararla con la Figura 4.7 destaca claramente la diferencia entre los modelos identificados.

Sin embargo, esto no se debe a que el modelo ultradiano no se asemeje al proceso real, sino a que la base de datos incluye eventos de ingesta, inseparables e distinguibles a través de las mediciones, y que aumentan la glucemia en alta correlación temporal con las infusiones. Para destacar aún más este hecho, una infusión de insulina debiera provocar una disminución en la glucemia, lo que implicaría coeficientes negativos y no corresponde con lo observado en la Figura 4.6 pues

predomina el efecto contrario asociado a la ingesta no medible.

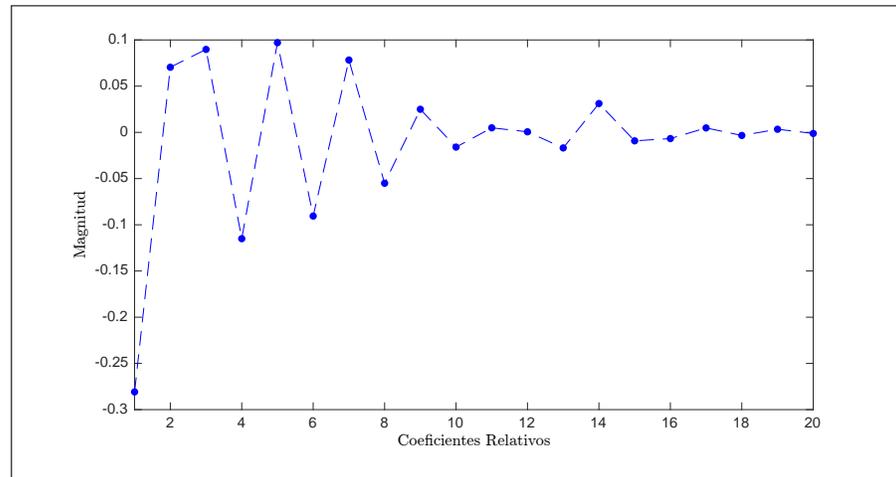


Figura 4.8: Coeficientes  $a_i$  obtenidos por identificación del modelo ultradiano

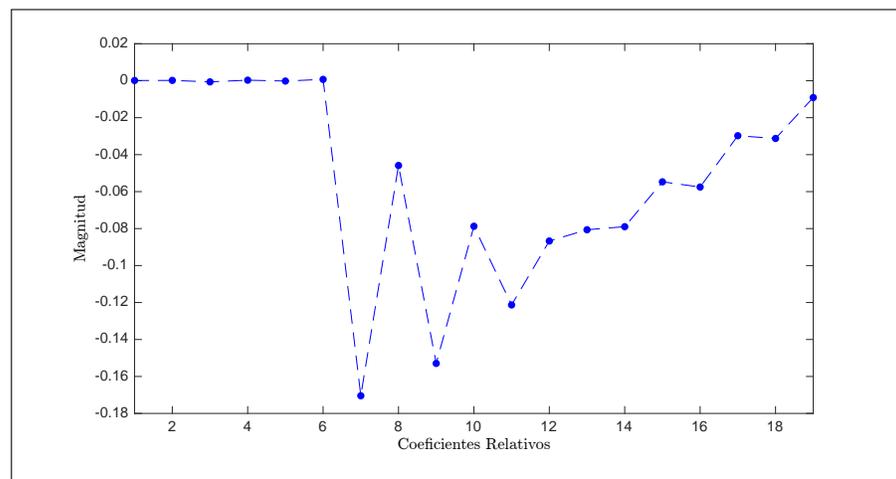


Figura 4.9: Coeficientes  $b_i$  obtenidos por identificación del modelo ultradiano

Si se ignora lo anterior, pues imposibilita la comparación del efecto de la insulina, al menos en términos de la dinámica autoregresiva de la glucemia y retardo en la acción de insulina el modelo ultradiano se asemeja a lo observado en datos de pacientes reales y, por tanto, es suficientemente representativo para ser utilizado en experimentación *in silico*.

Así, con todo lo anterior, para objetivos de simulación cada paciente se modela por un modelo de absorción de glucosa, correspondiente al modelo de cadena lineal de



## 5. IDENTIFICACION ADAPTIVA

Debido a que la dinámica completa del sistema no es conocida con precisión en el caso de operación *in vivo*, se implementa un algoritmo que identifica en tiempo real y recursivamente un modelo discreto según las características de entrada-salida del sistema de páncreas artificial.

En específico, el proceso biológico a controlar puede caracterizarse por una caja negra de una única entrada y una única salida para términos del páncreas artificial. Esto dada la instrumentación actual que compone estos sistemas donde la entrada corresponde a la infusión de insulina y la salida a la glucemia medida. Así, otras variables capaces de perturbar el equilibrio del proceso, como es el caso de la ingesta, no son directamente medidas y, por tanto, quedan enmascaradas dentro de la representación de caja negra.

Se destaca que la característica recursiva del identificador es la que le otorga el potencial de alcanzar una aplicación comercial al tener la capacidad de adaptarse a cambios en el proceso subyacente, ya sea temporales como cambios fisiológicos en el organismo o por operar sobre distintos individuos.

Adicionalmente, cabe recordar que uno de los objetivos de la investigación es formular una estrategia de control predictivo de la salida medida en función de la entrada manipulada lo que, como se propone en la hipótesis, resulta más efectivo al conocer la perturbación causada por la ingesta. Si bien esta es ignorada en el proceso de identificación, en capítulos siguientes se abordará cómo recuperar esta información a partir del modelo identificado.

### 5.1 Algoritmo de Identificación

El identificador adaptivo en sí corresponde a un filtro recursivo, como se mencionó. Una forma ampliamente conocida, utilizada y efectiva de implementar esto último es mediante una reconfiguración del clásico Filtro Extendido de Kalman.

No obstante, primero es necesario comprender cómo se describe un filtro de este

tipo. Estos se basan en sistemas descritos en espacio de estado, los que se pueden representar en forma general según las ecuaciones (5.1) y (5.2).

$$\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x}, \mathbf{u}) + \mathbf{v} \quad (5.1)$$

$$\mathbf{y} = h(\mathbf{x}) + \mathbf{w} \quad (5.2)$$

Aquí,  $\mathbf{x}$  es el vector de estado del sistema,  $\mathbf{u}$  el vector de variables manipuladas,  $\mathbf{y}$  el vector de variables medidas,  $\mathbf{v}$  el vector de perturbaciones de transición de estado,  $\mathbf{w}$  el vector de ruido de medición,  $f(\cdot)$  la función de transición de estado y  $h(\cdot)$  la función de sensado o medición.

Por simplicidad, estimadores como el de Kalman no consideran directamente la representación anterior sino una versión linealizada de la planta. Si bien el sistema que aquí se busca controlar es altamente no lineal, es posible obtener una forma linealizada, en cada instante temporal, que sí es factible utilizar para filtrado y estimación. Al linealizar el sistema generalizado dado por (5.1) y (5.2) se obtiene:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{A}_k \mathbf{x}_k + \mathbf{B}_k \mathbf{u}_k + \mathbf{G}_k \mathbf{v}_k \quad (5.3)$$

$$\mathbf{y}_k = \mathbf{C}_k \mathbf{x}_k + \mathbf{w}_k \quad (5.4)$$

De aquí, el funcionamiento de estos filtros comienza por la utilización de los valores de estado estimados  $\hat{\mathbf{x}}_{k|k}$ , asumiendo un valor inicial conocido, para realizar predicciones un paso adelante sobre el estado mismo (5.5), las mediciones (5.6) y las covarianzas de estimación de cada una mediante las ecuaciones de propagación de incertidumbre (5.7) y (5.8), respectivamente:

$$\hat{\mathbf{x}}_{k+1|k} = \mathbf{A}_k \hat{\mathbf{x}}_{k|k} + \mathbf{B}_k \mathbf{u}_k \quad (5.5)$$

$$\hat{\mathbf{y}}_{k+1|k} = \mathbf{C}_k \hat{\mathbf{x}}_{k|k} \quad (5.6)$$

$$\mathbf{P}_{k+1|k} = \mathbf{A}_k \mathbf{P}_{k|k} \mathbf{A}_k^T + \mathbf{G}_k \mathbf{Q}_k \mathbf{G}_k^T \quad (5.7)$$

$$\mathbf{S}_{k+1|k} = \mathbf{C}_k \mathbf{P}_{k+1|k} \mathbf{C}_k^T + \mathbf{R}_k \quad (5.8)$$

Aquí, la matriz  $\mathbf{Q}$  corresponde a la covarianza de los ruidos blancos gaussianos asociados a la transición de estado, lo que puede incluir posibles perturbaciones en la aplicación de controles, y  $\mathbf{R}_k$  a la covarianza del error del dispositivo sensor utilizado, la cual es fija para una tecnología dada, puesto que  $\mathbf{w}_k$  corresponde al error de medición. Además, todas estas perturbaciones se asumen independientes.

$$\mathbb{E}(\mathbf{v}_k \mathbf{v}_k^T) = \mathbf{Q}_k \quad (5.9)$$

$$\mathbb{E}(\mathbf{w}_k \mathbf{w}_k^T) = \mathbf{R}_k \quad (5.10)$$

Luego del procedimiento de predicción, y tras realizar una nueva medición  $\mathbf{y}_{k+1}$  del sistema, se procede a una etapa de corrección que comienza por el cálculo del error de estimación (5.11) y cómputo de una matriz de ganancias (5.12) que permiten corregir las estimaciones del estado (5.13) y sus covarianzas (5.14). Todas estas ecuaciones son el resultado de una optimización de mínimos cuadrados recursivos de la estimación:

$$\mathbf{e}_{k+1} = \mathbf{y}_{k+1} - \hat{\mathbf{y}}_{k+1|k} \quad (5.11)$$

$$\mathbf{H}_{k+1} = \mathbf{P}_{k+1|k} \mathbf{C}_k^T \mathbf{S}_{k+1|k}^{-1} \quad (5.12)$$

$$\hat{\mathbf{x}}_{k+1|k+1} = \hat{\mathbf{x}}_{k+1|k} + \mathbf{H}_{k+1} \mathbf{e}_{k+1} \quad (5.13)$$

$$\mathbf{P}_{k+1|k+1} = \mathbf{P}_{k+1|k} - \mathbf{H}_{k+1} \mathbf{S}_{k+1|k} \mathbf{H}_{k+1}^T \quad (5.14)$$

Con todo lo anterior, es posible realizar estimaciones del estado del sistema únicamente a partir de las variables medidas. Sin embargo, el identificador adaptivo deseado tiene por fin la estimación de los parámetros del modelo del sistema más que su estado.

Por ello, el filtro expuesto se utiliza en forma inversa al considerar los parámetros a estimar como el estado en la descripción del filtro y las mediciones de glucemia e infusión de insulina previas como la dinámica que describe su comportamiento (Mansouri *et al.*, 2011). Así, para el caso específico del páncreas artificial, las ecuaciones (5.3) y (5.4) se pueden adaptar al modelo autoregresivo ARIX a identificar expuesto en la ecuación (5.15).

$$(1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_{n_a} z^{-n_a}) \Delta g_k = (b_0 + b_1 z^{-1} + \dots + b_{n_b-1} z^{-(n_b-1)}) \Delta i_{k-n_k-1} + w_k \quad (5.15)$$

En esta representación,  $g_k$  corresponde a la medición de glucemia,  $i_k$  al control o infusión de insulina y  $w_k$  a una perturbación de medición de media cero. De esta forma, la adaptación del filtro comienza por reformular la ecuación (5.15) del modelo como una ecuación de medición según:

$$\Delta g_k = -(a_1 z^{-1} + \dots + a_{n_a} z^{-n_a}) \Delta g_k + (b_0 + b_1 z^{-1} + \dots + b_{n_b-1} z^{-(n_b-1)}) \Delta i_{k-n_k-1} + w_k \quad (5.16)$$

lo que, a su vez, se puede expresar vectorialmente como:

$$\Delta g_k = \begin{bmatrix} -a_1 & -a_2 & \dots & -a_{n_a} & b_0 & b_1 & \dots & b_{n_b-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta g_{k-1} \\ \Delta g_{k-2} \\ \vdots \\ \Delta g_{k-n_a} \\ \Delta i_{k-n_k-1} \\ \Delta i_{k-n_k-1} \\ \vdots \\ \Delta i_{k-n_k-n_b} \end{bmatrix} + w_k \quad (5.17)$$

Sea  $\theta_k$  el vector de parámetros en un instante  $k$  y  $\phi_k$  el vector de mediciones ante-

rios en  $k$ . Entonces, (5.17) se resume según la estructura de (5.4) en:

$$\Delta g_k = \phi_k^T \theta_k + w_k \quad (5.18)$$

donde se considera como medición el cambio relativo de la glucemia y no su valor absoluto debido al uso de un modelo ARIX. Luego, para la ecuación de transición de estado (5.3) los parámetros son considerados como el estado a estimar. Dado que estos son invariantes temporalmente, al menos en forma natural, la nueva transición de estado se formula como sigue:

$$\theta_{k+1} = \theta_k \quad (5.19)$$

Ahora bien, en la ecuación (5.19) se debe agregar, además, una perturbación cuya covarianza  $\mathbf{Q}$  es lo suficientemente grande como para permitir al sistema adaptarse cuando existan cambios considerables en el comportamiento de la planta, en vez de mantenerse estático.

Dadas las ecuaciones (5.19) y (5.18) anteriores, el sistema lineal de espacio de estado que describe el comportamiento de los parámetros del modelo ARX esta definido por las siguientes matrices:

$$\mathbf{A}_k = \mathcal{I}_{(n_a+n_b) \times (n_a+n_b)} \quad \mathbf{B}_k = 0 \quad \mathbf{C}_k = \phi_k^T \quad \mathbf{G}_k = \mathcal{I}_{(n_a+n_b) \times (n_a+n_b)} \quad (5.20)$$

donde la expresión  $\mathcal{I}$  corresponde a la matriz identidad.

Así, el identificador adaptivo se describe por las siguientes ecuaciones a partir del Filtro Extendido de Kalman, donde  $\mathbf{R} = \sigma^2$  corresponde a la covarianza de la perturbación  $w_k$ :

$$\mathbf{H}_k = \frac{\mathbf{P}_k \phi_k}{\phi_k^T \mathbf{P}_k \phi_k + \sigma^2} \quad (5.21)$$

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{k+1} = \hat{\boldsymbol{\theta}}_k + \mathbf{H}_k(\Delta g_k - \phi_k^\top \hat{\boldsymbol{\theta}}_k) \quad (5.22)$$

$$\mathbf{P}_{k+1} = \mathbf{P}_k(1 - \phi_k \mathbf{H}_k^\top) + \mathbf{Q} \quad (5.23)$$

Por último, en el diseño de este identificador es posible incluir en forma adicional un factor de olvido  $1/\mu$ , con el cuál se puede ajustar la capacidad adaptiva del mismo. Esto corresponde a un paso opcional que se realiza modificando la ecuación (5.23) para obtener (5.24).

$$\mathbf{P}_{k+1} = \frac{1}{\mu} (\mathbf{P}_k(1 - \phi_k \mathbf{H}_k^\top) + \mathbf{Q}) \quad (5.24)$$

Finalmente, este filtro estimador se incluye en el sistema de páncreas artificial como muestra la Figura 5.1. Aquí, se destaca que el identificador es la principal interfaz de interacción del algoritmo de páncreas artificial con el cuerpo del paciente en tanto el resto de componentes del algoritmo utilizan los modelos identificados en su operación.

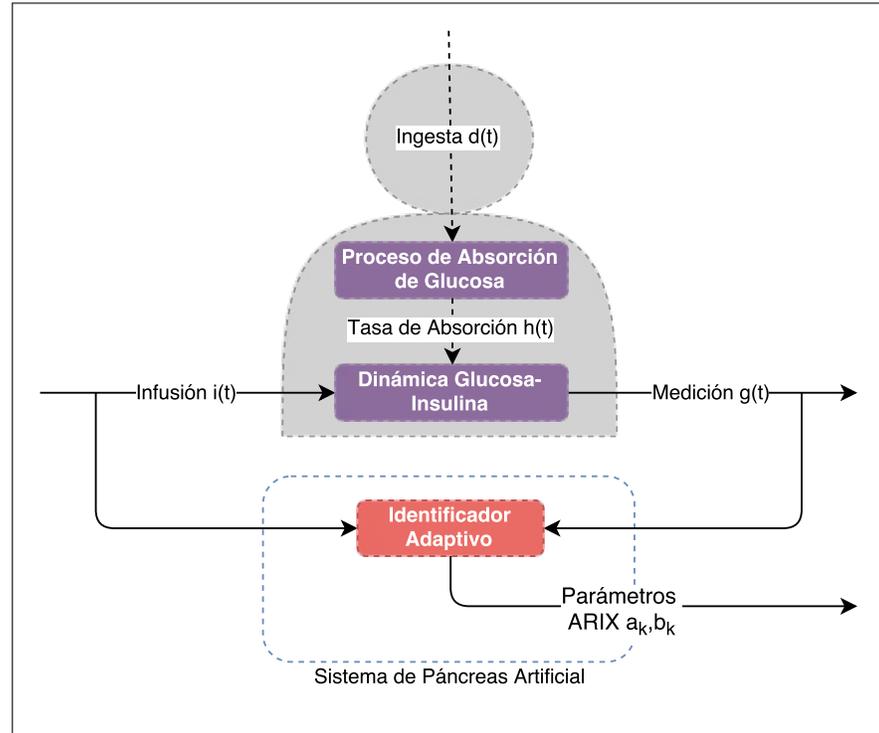


Figura 5.1: Lazo de páncreas artificial con identificador adaptivo

## 5.2 Transformación ARIX a State-Space

Si bien es posible estimar parámetros de un modelo autoregresivo para obtener una representación de la dinámica instantánea del organismo del paciente a partir de los datos de entrada-salida del páncreas artificial, esta estructura no es conveniente para el planteamiento de un observador de perturbaciones, como se verá más adelante.

Así, en este apartado se aborda la conversión del modelo ARIX identificado, expresado según la ecuación (5.15), a una representación convencional en espacio de estado. Para esto, se considera como vector de estado el cambio las mediciones previas del sistema, esto es  $\mathbf{x}_{k-1} = \begin{bmatrix} \Delta g_{k-n_a} & \cdots & \Delta g_{k-1} \end{bmatrix}^T$ , y como vector de entradas manipuladas todos los cambios pasados de infusiones involucrados en la ecuación original, siendo  $\mathbf{u}_{k-1} = \begin{bmatrix} \Delta i_{k-n_k-n_b} & \cdots & \Delta i_{k-n_k-1} \end{bmatrix}^T$ . De esta forma, las

matrices del sistema de estado quedan definidas por:

$$\mathbf{A}_k = \begin{bmatrix} 0 & 1 & \cdots & 0 & 0 \\ \vdots & & \ddots & & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 \\ -a_{n_a} & -a_{n_a-1} & \cdots & -a_2 & -a_1 \end{bmatrix} \in \mathbb{M}_{n_a \times n_a} \quad (5.25)$$

$$\mathbf{B}_k = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 0 \\ b_{n_b-1} & b_{n_b-2} & \cdots & b_0 \end{bmatrix} \in \mathbb{M}_{n_a \times n_b} \quad (5.26)$$

$$\mathbf{C}_k = \begin{bmatrix} 0 & \cdots & 0 & 1 \end{bmatrix} \in \mathbb{M}_{1 \times n_a} \quad (5.27)$$

$$\mathbf{D}_k = \mathcal{O} \in \mathbb{M}_{1 \times n_b} \quad (5.28)$$

Así, en forma sencilla y directa se obtiene un modelo lineal y discreto en espacio de estado (5.29), (5.30) asociado al modelo ARIX identificado.

$$\mathbf{x}_k = \mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{w}_k \quad (5.29)$$

$$\mathbf{y}_k = \mathbf{C}\mathbf{x}_k \quad (5.30)$$

Con todo lo anterior, estas transformaciones se integran al sistema de páncreas artificial como muestra la Figura 5.2. En esta figura se observa que ambas transformaciones se realizan en tiempo real, para cada instante de tiempo, en función del modelo identificado y sus representaciones resultantes son utilizadas posteriormente por el resto de componentes del algoritmo de páncreas artificial.

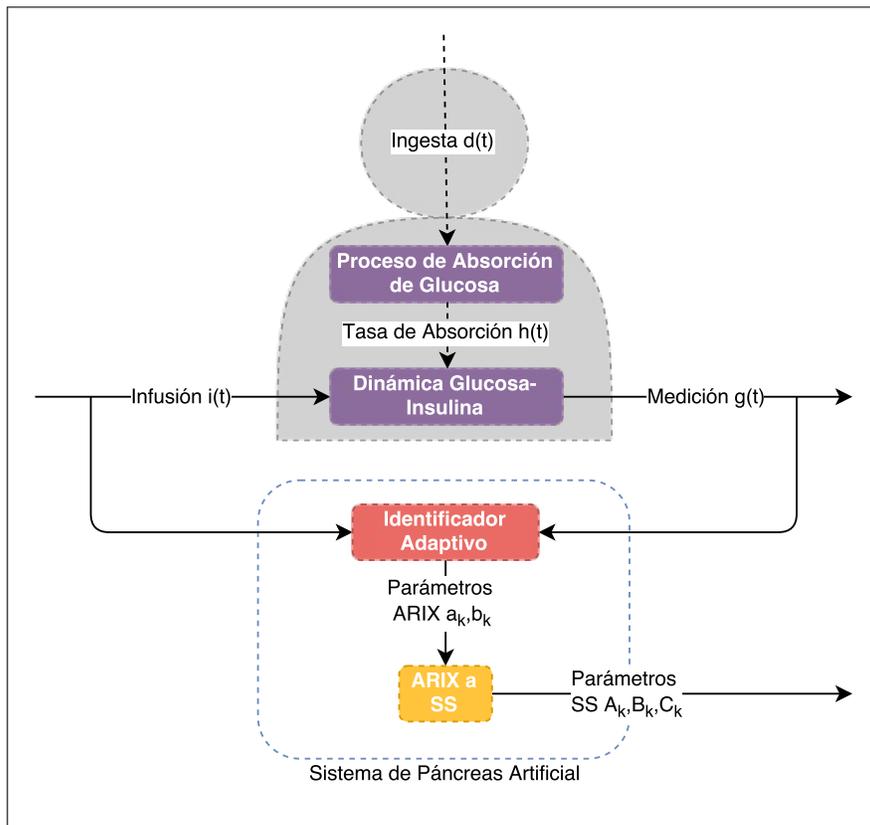


Figura 5.2: Lazo de páncreas artificial con transformación de modelos

## 6. ESTIMACION DE INGESTA

Un modelo entrada-salida, como el identificado en el capítulo anterior, incorpora suficiente información del sistema en la dinámica de sus parámetros como para posibilitar la realización de un control predictivo de la glucemia a partir de infusiones de insulina, como se verá más adelante. No obstante, los controladores convencionales no incorporan información sobre perturbaciones no medibles como es el caso de la absorción de glucosa producto de ingestas. Esto provoca prolongadas exposiciones a hiperglucemias, por lo que es un gran factor de riesgo de daño fisiológico permanente y deterioro de la salud de los pacientes a largo plazo.

El principal objetivo de esta tesis corresponde a la incorporación automatizada de la información de ingesta en un sistema de lazo cerrado para mejorar el tratamiento de la T1DM. Por tanto, un requisito básico del sistema de páncreas artificial aquí propuesto es la capacidad de detectar los eventos de ingesta, y estimar su magnitud y distribución con el fin de predecir su comportamiento futuro. Así, tanto las estimaciones de instantes pasados como las predicciones se utilizarán para establecer un mejor control y terapia de insulina.

Con esto en mente, se aborda a continuación la estructuración y el diseño de un observador de perturbaciones que opera en base a un sistema lineal en espacio de estados.

### 6.1 *Special Coordinate Basis (SCB)*

En base al texto de Chen (2013) sobre control robusto, para configurar un observador de perturbaciones es conveniente realizar una transformación espacial del sistema identificado, expresado en espacio de estado, a una base de coordenadas especial (SCB).

Esta base especial corresponde a una descomposición estructural del sistema para explicitar la estructura de ceros finitos e infinitos del sistema original y separar el vector de estado según su controlabilidad y observabilidad. Además, corresponde

a un espacio libre de coordenadas, es decir, opera dentro de una variedad espacial que no tiene por referencia ningún sistema de coordenadas en particular, es una representación abstracta.

Para realizar esta transformación se considera un sistema lineal en espacio de estado  $\blacksquare$  definido por matrices  $(\mathbf{A}, \mathbf{B}, \mathbf{C}, \mathbf{D})$  con  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ ,  $\mathbf{u} \in \mathbb{R}^m$  e  $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^p$  como el descrito por (6.1).

$$\blacksquare = \begin{cases} \mathbf{x}_k &= \mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} \\ \mathbf{y}_k &= \mathbf{C}\mathbf{x}_k + \mathbf{D}\mathbf{u}_k \end{cases} \quad (6.1)$$

Sea  $m_0$  el rango de la matriz  $\mathbf{D}$ . Es posible descomponer el sistema general con el fin de separar las estructuras propias e impropias. Esto se realiza mediante una diagonalización ortogonal de la matrix  $\mathbf{D}$  según (6.2).

$$\mathbf{UDV} = \begin{bmatrix} \mathcal{I}_{m_0 \times m_0} & \mathbf{0}_{m_0 \times (m-m_0)} \\ \mathbf{0}_{(m-m_0) \times m_0} & \mathbf{0}_{(m-m_0) \times (m-m_0)} \end{bmatrix} \quad (6.2)$$

De esta forma, el sistema  $\blacksquare$  se puede reescribir para explicitar la descomposición anterior como sigue:

$$\blacksquare_* = \begin{cases} \mathbf{x}_k &= \mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} + \begin{bmatrix} B_0 & B_1 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} u_0 \\ u_1 \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} y_0 \\ y_1 \end{pmatrix} &= \begin{bmatrix} C_0 \\ C_1 \end{bmatrix} \mathbf{x}_k + \begin{bmatrix} \mathcal{I}_{m_0} & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} u_0 \\ u_1 \end{pmatrix} \end{cases} \quad (6.3)$$

A partir de esta representación general de sistemas en espacio de estado es posible obtener una representación SCB descrita por:

- Valores enteros no negativos, libres de coordenadas,  $k_a^-, k_a^0, k_a^+, k_b, k_c, k_d, m_d \leq$

$m - m_0$  y  $q_i, i = 1, \dots, m_d$ , con  $k_d = \sum_{i=1}^{m_d} q_i$ . Estos corresponden a las dimensiones de cada componente del sistema descompuesto.

- Transformaciones no-singulares de estado, salidas y entradas  $\mathbf{s}, \mathbf{o}, \mathbf{i}$ , respectivamente, que permiten convertir el sistema original en uno SCB.

En esta nueva representación, la base de coordenadas especiales queda definida por el conjunto de ecuaciones (6.4) y (6.5), donde  $x_a^- \in \mathbb{R}^{k_a^-}$ ,  $x_a^0 \in \mathbb{R}^{k_a^0}$ ,  $x_a^+ \in \mathbb{R}^{k_a^+}$ ,  $x_b \in \mathbb{R}^{k_b}$ ,  $x_c \in \mathbb{R}^{k_c}$ ,  $x_d \in \mathbb{R}^{k_d}$ ,  $y_0, u_0 \in \mathbb{R}^{m_0}$ ,  $y_d, u_d \in \mathbb{R}^{m_d}$ ,  $y_b \in \mathbb{R}^{p-m_0-m_d}$ ,  $u_c \in \mathbb{R}^{m-m_0-m_d}$ .

$$\bar{\mathbf{x}} = \mathbf{s}^{-1} \mathbf{x} \quad \bar{\mathbf{y}} = \mathbf{o}^{-1} \mathbf{y} \quad \bar{\mathbf{u}} = \mathbf{i}^{-1} \mathbf{u} \quad (6.4)$$

$$\bar{\mathbf{x}} = \begin{pmatrix} x_a \\ x_b \\ x_c \\ x_d \end{pmatrix} \quad x_a = \begin{pmatrix} x_a^- \\ x_a^0 \\ x_a^+ \end{pmatrix} \quad \bar{\mathbf{y}} = \begin{pmatrix} y_0 \\ y_d \\ y_b \end{pmatrix} \quad \bar{\mathbf{u}} = \begin{pmatrix} u_0 \\ u_d \\ u_c \end{pmatrix} \quad (6.5)$$

Este formato de descripción del sistema permite categorizar los estados en 6 subgrupos, y las entradas y salidas en 3 subgrupos distintos cada una. Un análisis en detalle de estas componentes es descrito por Wang y Chen (2012) y se explica a continuación.

En primer lugar, la nueva variable  $x_a$  corresponde a estados que no son directamente controlados por ninguna entrada ni afectan directamente ninguna salida. Adicionalmente, están relacionados con todos los ceros invariantes del sistema, es decir, que no pueden ser desplazados por control retroalimentado. Esta componente se divide a su vez en tres subgrupos  $x_a^-, x_a^0, x_a^+$  en función de si los ceros relacionados son estables, críticos o inestables, respectivamente.

En segundo lugar se encuentra la variable  $x_b$  correspondiente a estados observables que afectan la salida  $y_b$ . Estos estados no son directamente influenciados por las

entradas pero pueden ser controlados mediante realimentación de la salida  $y_d$ .

En tercer lugar, los estados que comprende la variable  $x_c$  son todos aquellos estabilizables y controlables, a través de la entrada  $u_c$ , y no afectan en forma directa ninguna salida. Por último, la variable  $x_d$  está relacionada directamente con los polos infinitos e invariantes del sistema, es controlada en forma directa por  $u_d$  y afecta la salidas  $y_d$ , por lo que corresponde a estados tanto observables como controlables.

Con esta transformación, el nuevo sistema en espacio de estado queda descrito por las ecuaciones (6.6) y (6.7).

$$\bar{\mathbf{x}}_k = \mathbf{A}^* \bar{\mathbf{x}}_{k-1} + \mathbf{L}^* \bar{\mathbf{y}}_{k-1} + \mathbf{B}^* \bar{\mathbf{u}}_{k-1} \quad (6.6)$$

$$\bar{\mathbf{y}}_k = \mathbf{C}^* \bar{\mathbf{x}}_k + \mathbf{D}^* \bar{\mathbf{u}}_k \quad (6.7)$$

donde las matrices de transición de estado y medición cuentan con la siguiente estructura (Chen, 2013):

$$\mathbf{A}^* = \begin{bmatrix} A_{aa}^- & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & A_{aa}^0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & A_{aa}^+ & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & A_{bb} & 0 & 0 \\ B_c E_{ca}^- & B_c E_{ca}^0 & B_c E_{ca}^+ & 0 & A_{cc} & 0 \\ B_d E_{da}^- & B_d E_{da}^0 & B_d E_{da}^+ & B_d E_{db} & B_d E_{dc} & A_{dd} \end{bmatrix} \quad \mathbf{L}^* = \begin{bmatrix} B_{0a}^- & L_{ad}^- & L_{ab}^- \\ B_{0a}^0 & L_{ad}^0 & L_{ab}^0 \\ B_{0a}^+ & L_{ad}^+ & L_{ab}^+ \\ B_{0b} & L_{bd} & 0 \\ B_{0c} & L_{cd} & L_{cb} \\ B_{0d} & L_{dd} & 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{B}^* = \begin{bmatrix} B_{0a}^- & 0 & 0 \\ B_{0a}^0 & 0 & 0 \\ B_{0a}^+ & 0 & 0 \\ B_{0b} & 0 & 0 \\ B_{0c} & 0 & B_c \\ B_{0d} & B_d & 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{C}^* = \begin{bmatrix} C_{0a}^- & C_{0a}^0 & C_{0a}^+ & C_{0b} & C_{0c} & C_{0d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_d \\ 0 & 0 & 0 & C_b & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{D}^* = \begin{bmatrix} \mathcal{I} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Finalmente, al reemplazar la ecuación de la medición (6.7) en la transición de estado (6.6) es posible obtener un sistema reducido. Este sistema, además, puede reescribirse en una forma más compacta al restar el producto  $B_0 \cdot C_0$  de la matriz  $\mathbf{A}$ . Así, se obtiene un sistema SCB en espacio de estado definido por matrices  $(\bar{\mathbf{A}}, \bar{\mathbf{B}}, \bar{\mathbf{C}}, \bar{\mathbf{D}})$ .

$$\bar{\mathbf{A}} = \mathbf{\Sigma}_s^{-1} (\mathbf{A} - B_0 C_0) \mathbf{\Sigma}_s = \begin{bmatrix} A_{aa}^- & 0 & 0 & L_{ab}^- C_b & 0 & L_{ad}^- C_d \\ 0 & A_{aa}^0 & 0 & L_{ab}^0 C_b & 0 & L_{ad}^0 C_d \\ 0 & 0 & A_{aa}^+ & L_{ab}^+ C_b & 0 & L_{ad}^+ C_d \\ 0 & 0 & 0 & A_{bb} & 0 & L_{bd} C_d \\ B_c E_{ca}^- & B_c E_{ca}^0 & B_c E_{ca}^+ & L_{cb} C_b & A_{cc} & L_{cd} C_d \\ B_d E_{da}^- & B_d E_{da}^0 & B_d E_{da}^+ & B_d E_{db} & B_d E_{dc} & A_{dd} \end{bmatrix} \quad (6.8)$$

$$\bar{\mathbf{B}} = \mathbf{\Sigma}_s^{-1} \begin{bmatrix} B_0 & B_1 \end{bmatrix} \mathbf{\Sigma}_i = \begin{bmatrix} B_{0a}^- & 0 & 0 \\ B_{0a}^0 & 0 & 0 \\ B_{0a}^+ & 0 & 0 \\ B_{0b} & 0 & 0 \\ B_{0c} & 0 & B_c \\ B_{0d} & B_d & 0 \end{bmatrix} \quad (6.9)$$

$$\bar{\mathbf{C}} = \mathbf{\Gamma}_0^{-1} \begin{bmatrix} C_0 \\ C_1 \end{bmatrix} \mathbf{\Gamma}_s = \begin{bmatrix} C_{0a}^- & C_{0a}^0 & C_{0a}^+ & C_{0b} & C_{0c} & C_{0d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & C_d \\ 0 & 0 & 0 & 0 & C_b & 0 \end{bmatrix} \quad (6.10)$$

$$\bar{\mathbf{D}} = \mathbf{\Gamma}_0^{-1} \mathbf{D} \mathbf{\Gamma}_i = \begin{bmatrix} \mathcal{I}_{m_0} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (6.11)$$

De las expresiones (6.8) a (6.11) se desprende que cualquier sistema dinámico lineal e invariante se puede transformar a una representación SCB a través de una tripleta de matrices  $(\mathbf{\Gamma}_s, \mathbf{\Gamma}_0, \mathbf{\Gamma}_i)$ . De este modo, es necesario definir una metodología para hallar estas matrices de transformación y realizar la descomposición espacial.

Sin embargo, no existe una forma explícita de hallar estas matrices, sino que en general corresponde a un proceso numérico iterativo. Por tanto, se realizó un contacto directo con Liu *et al.*, autor del texto donde se presenta esta representación, para solicitar acceso a su *Linear Systems Toolkit* (Liu *et al.*, 2005) de MATLAB, especializado en este tipo de transformaciones.

Con esta herramienta, fue posible realizar la transformación del sistema identificado en espacio de estado a una representación SCB en forma óptima y en tiempo real, para cada instante de simulación. El sistema resultante es utilizado para estimar la perturbación correspondiente a la absorción de glucosa asociada a la ingesta, como se verá a continuación.

## 6.2 Diseño del Observador

Para el diseño del observador se considera, en base al modelo de páncreas artificial, que el sistema lineal  $\mathbf{\Sigma}$  expuesto en (6.1) es propio ( $\mathbf{D} = \mathbf{0}$ ) y no opera sobre un entorno de condiciones ideales sino que se ve afectado por perturbaciones  $\mathbf{h}_k$  que afectan solo la transición de estado, tal que el sistema se reescribe como en

(6.12). En la práctica,  $\mathbf{h}_k$  corresponde a la discretización del proceso de absorción instantánea de glucosa  $h(k)$ .

$$\mathbf{■}_{**} = \begin{cases} \mathbf{x}_k & = \mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{G}\mathbf{h}_{k-1} \\ \mathbf{y}_k & = \mathbf{C}\mathbf{x}_k \end{cases} \quad (6.12)$$

Para este sistema, un estimador completo de estado y perturbaciones se puede representar por el siguiente sistema alternativo,  $\gamma > 0$  (Corless y Tu, 1998):

$$\hat{\mathbf{■}}_{**} = \begin{cases} \hat{\mathbf{x}}_k & = \mathbf{A}\hat{\mathbf{x}}_{k-1} + \mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{G}\hat{\mathbf{h}}_{k-1} + \mathbf{L}(\mathbf{y}_{k-1} - \mathbf{C}\hat{\mathbf{x}}_{k-1}) \\ \hat{\mathbf{h}}_k & = \gamma\mathbf{K}(\mathbf{y}_k - \mathbf{C}\hat{\mathbf{x}}_k) \end{cases} \quad (6.13)$$

donde  $\mathbf{L}$  es una matriz de ganancias que estabiliza y permite estimar en forma asintóticamente convergente los modos observables de  $(\mathbf{A}, \mathbf{C})$  y  $\mathbf{K}$  otra matriz de ganancias que permite recuperar las perturbaciones a partir del error en la estimación de estado.

Sin embargo, en base al trabajo de Xiong y Saif (2003), este estimador se reformula en uno de órdenes reducidos cuya capacidad de estimación es mayor en tanto permite seguir perturbaciones de mayor frecuencia y relajar condiciones de acotamiento y observabilidad para su funcionamiento. La estructura de este nuevo modelo de estimación se muestra en (6.14).

$$\hat{\mathbf{■}}_{**} = \begin{cases} \mathbf{z}_k & = \mathbf{F}\mathbf{z}_{k-1} + \mathbf{L}\mathbf{y}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{G}\hat{\mathbf{h}}_{k-1} \\ \hat{\mathbf{h}}_k & = \gamma(\mathbf{W}\mathbf{y}_k - \mathbf{N}\mathbf{z}_k) \end{cases} \quad (6.14)$$

Aquí,  $\gamma$  también corresponde a un escalar positivo,  $\mathbf{z}_k$  es una estimación de una combinación lineal del estado original dada por  $\mathbf{T}$  tal que  $\mathbf{z}_k = \mathbf{T}\mathbf{x}_k$  y el valor inicial  $\mathbf{z}_0$  es arbitrario. Luego, las matrices  $\mathbf{F}$ ,  $\mathbf{T}$ ,  $\mathbf{L}$ ,  $\mathbf{N}$  y  $\mathbf{W}$  son parámetros de

diseño a seleccionar.

La comprobación analítica del funcionamiento de este estimador en conjunto con las condiciones necesarias para la convergencia asintótica de sus estimaciones se desarrollan en forma detallada en la siguiente sección.

Entre las ventajas de este nuevo observador expuesto por Xiong y Saif, aparte de su mayor rango dinámico, destaca que la combinación lineal del estado original  $\mathbf{T}\mathbf{x}_k$  podrá ser estimada aún cuando la dupla  $(A, C)$  no sea observable y, por tanto, no sea factible la estimación según el observador original (6.13).

Para encontrar valores apropiados para las matrices anteriores, Xiong y Saif proponen un algoritmo de diseño que se basa en la representación SCB del sistema natural sin control (6.15). Esto puesto que esta configuración explicita la estructura de ceros finita e infinita de la función de transferencia de la perturbación hacia la medición.

$$\blacksquare_{***} = \begin{cases} \mathbf{x}_k & = \mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{G}\mathbf{h}_{k-1} \\ \mathbf{y}_k & = \mathbf{C}\mathbf{x}_k \end{cases} \quad (6.15)$$

Así, la tripleta de matrices a transformar corresponde a  $(\mathbf{A}, \mathbf{G}, \mathbf{C})$ , puesto que se considera únicamente la perturbación como entrada, la que, al afectar solo la transición de estado, compone un sistema propio. No obstante, dos requisitos existen para que sea posible hallar el conjunto de matrices  $\mathbf{F}$ ,  $\mathbf{T}$ ,  $\mathbf{L}$ ,  $\mathbf{N}$  y  $\mathbf{W}$  que definen el observador. Estos son:

- El rango del producto  $\mathbf{CG}$  debe ser igual al rango de la matriz  $\mathbf{G}$ . Esto implica que, para estimar una cantidad fija de perturbaciones, se requiere al menos esa misma cantidad de mediciones linealmente independientes del sistema.
- Todos los ceros inestables del sistema  $(\mathbf{A}, \mathbf{G}, \mathbf{C})$  deben ser modos no observables de  $(\mathbf{A}, \mathbf{C})$ . De esto, se entiende que el subconjunto observable del sistema

cuenta con una inversa causal y estable y, por consiguiente, es posible recuperar información de las perturbaciones a partir de las mediciones.

Para verificar que estos requisitos se cumplen, se debe considerar que la estructura del sistema en espacio de estado a transformar para las matrices  $\mathbf{A}$  y  $\mathbf{C}$ , en el caso del sistema de páncreas artificial propuesto, es la definida en (5.25) y (5.27).

Respecto del primer requisito, por un lado se tiene que el vector de perturbaciones es realmente un escalar,  $\mathbf{h}_k \in \mathbb{R}$ , puesto que existe una única perturbación al sistema, correspondiente a la absorción de glucosa. Entonces, su matriz asociada  $G$  pertenece a  $\mathbb{M}_{n_a \times 1}$  y se sabe que corresponde al último vector columna elemental  $e_{n_a}$ , por lo que su rango es unitario.

Por otro lado, la matriz  $\mathbf{C} \in \mathbb{M}_{1 \times n_a}$  corresponde al último vector fila elemental  $e_{n_a}^\top$ . Por tanto, el producto  $\mathbf{C}\mathbf{G}$  corresponde a  $e_{n_a}^\top e_{n_a} = 1 \in \mathbb{R}$ , de donde se obtiene que el rango también es unitario. Cabe destacar que una forma de corroborar esta condición es encontrar  $k_c = 0$  en la transformación SCB.

En relación al segundo requisito, se debe analizar la función de transferencia de la perturbación hacia la salida del sistema de espacio de estados. Así, se tiene la función de transferencia (6.16) de la cual es directo observar que no cuenta con ceros y, por tanto, menos aún con ceros inestables.

$$\frac{G(z)}{h(z)} = \frac{1}{1 + a_1 z^{-1} + s + a_{n_a} z^{-n_a}} \quad (6.16)$$

Entonces, dado que es factible diseñar el observador de ingesta, a continuación se procede paso a paso con el algoritmo propuesto por Xiong y Saif. Cabe destacar que el páncreas artificial cuenta con un modelo identificado que varía temporalmente, por tanto, si bien el procedimiento aquí expuesto se presenta en forma genérica, luego se aplica para cada instante de tiempo y sobre el modelo identi-

cado en tiempo real.

1. Se utiliza el *Linear Systems Toolkit* de Liu *et al.* para obtener las matrices de transformación  $\mathbf{■}_s, \mathbf{■}_o, \mathbf{■}_i$  asociadas al sistema (6.15). Con estas, se obtienen a su vez las matrices de estado en SCB.

$$\bar{\mathbf{A}} = \mathbf{■}_s^{-1} \mathbf{A} \mathbf{■}_s \quad \bar{\mathbf{G}} = \mathbf{■}_s^{-1} \mathbf{G} \mathbf{■}_i \quad \bar{\mathbf{C}} = \mathbf{■}_o^{-1} \mathbf{C} \mathbf{■}_s \quad (6.17)$$

2. En base a la teoría de SCB, se forman pares observables de  $(\mathbf{A}_{bb}, \mathbf{C}_b)$  y  $(\mathbf{A}_{dd}, \mathbf{C}_d)$ . Así, se escogen matrices  $\mathbf{K}_b$  y  $\mathbf{K}_d$  tales que  $\hat{\mathbf{A}}_b = \mathbf{A}_{bb} - \mathbf{K}_b \mathbf{C}_b$  y  $\hat{\mathbf{A}}_d = \mathbf{A}_{dd} - \mathbf{K}_d \mathbf{C}_d$  sean matrices estables.

Para ello, se utiliza un algoritmo genérico que ubica los polos del sistema. De preferencia, los polos estables se mantienen inalterados mientras que los inestables se reubican sobre el eje real, dentro del círculo unitario, a un radio arbitrario modificable a través de un parámetro de tolerancia. Se destaca que la magnitud de estos polos debe ser mayor mientras más amplio sea el espectro de frecuencia de la perturbación a observar.

Luego, se construye la matriz de ganancias  $\bar{\mathbf{K}}$  en SCB según (6.18).

$$\bar{\mathbf{K}} = \begin{bmatrix} L_{ad}^- & L_{ab}^- \\ L_{ad}^0 & L_{ab}^0 \\ L_{bd} & K_b \\ K_d & 0 \end{bmatrix} \quad (6.18)$$

3. Se calculan los valores propios de  $\mathbf{A}_{aa}^-, \hat{\mathbf{A}}_b, \hat{\mathbf{A}}_d$ , correspondientes a  $\lambda_{aa}^-, \lambda_b$  y  $\lambda_d$ , respectivamente, donde estas últimas son matrices diagonales con los valores propios correspondientes. Con esto, se forma la matriz  $\mathbf{F}$  en SCB

según (6.19).

$$\bar{\mathbf{F}} = \begin{bmatrix} \lambda_{aa}^- & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_b & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_d \end{bmatrix} \quad (6.19)$$

Se destaca que los valores propios anteriores se encuentran dentro del conjunto de valores propios de  $\hat{\mathbf{A}} - \hat{\mathbf{K}}\hat{\mathbf{C}}$ . Así, de esta matriz asociada al sistema completo se obtienen los vectores propios por la izquierda asociados a los valores propios antes mencionados.

Como acotación, un vector propio  $v$  por la izquierda de  $A$  asociado a  $\lambda$  es aquel que se obtiene de resolver:

$$vA = \lambda v \quad (6.20)$$

Las matrices que contienen los vectores propios por la izquierda de  $\hat{\mathbf{A}} - \hat{\mathbf{K}}\hat{\mathbf{C}}$ , asociados a  $\lambda_{aa}^-$ ,  $\lambda_b$  y  $\lambda_d$ , respectivamente, tendrán la forma:

$$\begin{bmatrix} V_a^- & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & V_b & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \begin{bmatrix} V_{ad} & 0 & 0 & V_{bd} & 0 & V_d \end{bmatrix}$$

Con estos, la matriz de transformación  $\mathbf{T}$  en SCB queda expresada por (6.21).

$$\bar{\mathbf{T}} = \begin{bmatrix} V_a^- & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & V_b & 0 & 0 \\ V_{ad} & 0 & 0 & V_{bd} & 0 & V_d \end{bmatrix} \quad (6.21)$$

Por último, se obtiene la ganancia de la medición:

$$\bar{\mathbf{L}} = \bar{\mathbf{T}}\bar{\mathbf{K}} \quad (6.22)$$

4. A continuación, se busca una matriz de covarianzas de estimación asociadas

a  $\bar{\mathbf{F}}^\top$ , la que se obtiene por segmentos. Para ello, se definen las matrices:

$$\mathbf{V}_{\mathbf{ab}} = \begin{bmatrix} V_a^- & 0 \\ 0 & V_b \end{bmatrix} \quad \mathbf{V}_{\mathbf{dd}} = \begin{bmatrix} V_{ad} & V_{bd} \end{bmatrix} \quad \mathbf{F}_{\mathbf{ab}} = \begin{bmatrix} \lambda_{aa}^- & 0 \\ 0 & \lambda_b \end{bmatrix} \quad \mathbf{F}_{\mathbf{d}} = \lambda d$$

Luego, a partir de cualquier matriz definida positiva  $\mathbf{Q}_{\mathbf{d}}$  de covarianzas, se calcula la matriz discreta de Lyapunov  $\mathbf{P}_{\mathbf{d}}$  de  $\mathbf{F}_{\mathbf{d}}^\top$  según (6.23).

$$\mathbf{F}_{\mathbf{d}}^\top \mathbf{P}_{\mathbf{d}} \mathbf{F}_{\mathbf{d}} - \mathbf{P}_{\mathbf{d}} + \mathbf{Q}_{\mathbf{d}} = 0 \quad (6.23)$$

Posteriormente, dado que  $\mathbf{V}_{\mathbf{ab}}$  es obviamente invertible al ser una matriz de vectores propios, se define (6.24) y además se obtiene otra matriz discreta de Lyapunov,  $\mathbf{P}_{\mathbf{ab}}$ , de  $\mathbf{F}_{\mathbf{ab}}^\top$ .

$$\mathbf{P}_{\mathbf{bd}} = -\mathbf{P}_{\mathbf{d}} \mathbf{V}_{\mathbf{dd}} \mathbf{V}_{\mathbf{ab}}^{-1} \quad \mathbf{Q}_{\mathbf{bd}} = \mathbf{P}_{\mathbf{bd}} - \mathbf{F}_{\mathbf{d}}^\top \mathbf{P}_{\mathbf{bd}} \mathbf{F}_{\mathbf{d}} \quad (6.24)$$

$$\mathbf{F}_{\mathbf{ab}}^\top \mathbf{P}_{\mathbf{ab}} \mathbf{F}_{\mathbf{ab}} - \mathbf{P}_{\mathbf{ab}} + \eta \mathcal{I} = 0 \quad (6.25)$$

De (6.25), el valor de  $\eta$  es un número positivo suficientemente grande tal que se cumpla que:

$$\frac{\gamma}{\eta} (\mathbf{Q}_{\mathbf{bd}} \mathbf{Q}_{\mathbf{bd}}^\top \mathbf{Q}_{\mathbf{d}}^{-1}) < 1 \quad \gamma (\mathbf{P}_{\mathbf{bd}} \mathbf{P}_{\mathbf{ab}}^{-1} \mathbf{P}_{\mathbf{bd}}^\top \mathbf{P}_{\mathbf{d}}^{-1}) < 1 \quad (6.26)$$

Tras todo lo anterior, se juntan las matrices  $P_{ab}$ ,  $P_{bd}$  y  $P_d$  halladas para componer la matriz completa  $P$  de covarianza descrita en (6.27).

$$\mathbf{P} = \begin{bmatrix} P_{ab} & P_{bd}^\top \\ P_{bd} & P_d \end{bmatrix} \quad (6.27)$$

5. Se calculan las matrices  $\bar{\mathbf{N}}$  y  $\bar{\mathbf{W}}$  en SCB a partir de las relaciones expuestas

en (6.28), donde  $\bar{\mathbf{C}}^\dagger$  es la pseudo-inversa por la izquierda de  $\bar{\mathbf{C}}$ .

$$\bar{\mathbf{N}} = (\bar{\mathbf{T}}\bar{\mathbf{G}})^\top \mathbf{P} \quad \bar{\mathbf{W}} = \bar{\mathbf{N}}\bar{\mathbf{T}}\bar{\mathbf{C}}^\dagger = (\bar{\mathbf{T}}\bar{\mathbf{G}})^\top \mathbf{P}\bar{\mathbf{T}}\bar{\mathbf{C}}^\dagger \quad (6.28)$$

6. Finalmente, se transforman las matrices encontradas desde SCB al espacio original mediante las siguientes relaciones:

$$\mathbf{F} = \bar{\mathbf{F}} \quad \mathbf{T} = \bar{\mathbf{T}}\mathbf{\square}_s^{-1} \quad \mathbf{L} = \bar{\mathbf{L}}\mathbf{\square}_o^{-1}$$

$$\mathbf{N} = \mathbf{\square}_i^{-\top} \bar{\mathbf{N}} \quad \mathbf{W} = \mathbf{\square}_i^{-\top} \bar{\mathbf{W}}\mathbf{\square}_o^{-1}$$

Con todo lo anterior, es posible hallar las matrices que definen el observador de perturbaciones propuesto en (6.14) con el fin de configurar un estimador de absorción de glucosa para el sistema de páncreas artificial.

### 6.3 Análisis Dinámico del Observador

El funcionamiento del estimador de perturbación (6.14) se basa en la correcta estimación de la componente  $\mathbf{z}$ , correspondiente a una función lineal del estado original del sistema. Así, la dinámica del error del observador queda expuesta en (6.29).

$$\mathbf{e}_k = \mathbf{T}\mathbf{x}_k - \mathbf{z}_k \quad (6.29)$$

Es posible desarrollar la expresión anterior al reemplazar las dinámicas de transición de estado originales  $\mathbf{x}$  y reducidos  $\mathbf{z}$  antes descritas y reescritas en (6.30) y (6.31).

$$\mathbf{x}_k = \mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{G}\mathbf{h}_{k-1} \quad (6.30)$$

$$\mathbf{z}_k = \mathbf{F}\mathbf{z}_{k-1} + \mathbf{L}\mathbf{y}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{G}\hat{\mathbf{h}}_{k-1} \quad (6.31)$$

Así, la dinámica del error de estimación se puede desarrollar como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned}
\mathbf{e}_k &= \mathbf{T}\mathbf{x}_k - \mathbf{z}_k \\
&= \mathbf{T}(\mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{G}\mathbf{h}_{k-1}) - (\mathbf{F}\mathbf{z}_{k-1} + \mathbf{L}\mathbf{y}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{G}\hat{\mathbf{h}}_{k-1}) \\
&= \mathbf{T}\mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{G}\mathbf{h}_{k-1} - \mathbf{F}\mathbf{z}_{k-1} - \mathbf{L}\mathbf{y}_{k-1} - \mathbf{T}\mathbf{B}\mathbf{u}_{k-1} - \mathbf{T}\mathbf{G}\hat{\mathbf{h}}_{k-1} \\
&= \mathbf{T}\mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} - \mathbf{F}\mathbf{z}_{k-1} - \mathbf{L}\mathbf{y}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{G}(\mathbf{h}_{k-1} - \hat{\mathbf{h}}_{k-1})
\end{aligned} \tag{6.32}$$

Para simplificar la expresión anterior es necesario considerar características específicas del proceso de diseño del observador. Así, se tiene que  $\mathbf{F}$  corresponde a los valores propios de la matriz observable  $\mathbf{A} - \mathbf{K}\mathbf{C}$  y  $\mathbf{T}$  sus vectores propios respectivos por la izquierda, tal que  $\mathbf{T}(\mathbf{A} - \mathbf{K}\mathbf{C}) = \mathbf{F}\mathbf{T}$ , y que la ganancia de la medición fue escogida como  $\mathbf{L} = \mathbf{T}\mathbf{K}$ . Si se considera además la ecuación de medición, la dinámica del error puede resumirse como sigue:

$$\begin{aligned}
\mathbf{e}_k &= \mathbf{T}\mathbf{A}\mathbf{x}_{k-1} - \mathbf{F}\mathbf{z}_{k-1} - \mathbf{L}\mathbf{y}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{G}(\mathbf{h}_{k-1} - \hat{\mathbf{h}}_{k-1}) \\
&= (\mathbf{F}\mathbf{T} + \mathbf{T}\mathbf{K}\mathbf{C})\mathbf{x}_{k-1} - \mathbf{F}\mathbf{z}_{k-1} - (\mathbf{T}\mathbf{K})(\mathbf{C}\mathbf{x}_{k-1}) + \mathbf{T}\mathbf{G}(\mathbf{h}_{k-1} - \hat{\mathbf{h}}_{k-1}) \\
&= \mathbf{F}\mathbf{T}\mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{K}\mathbf{C}\mathbf{x}_{k-1} - \mathbf{F}\mathbf{z}_{k-1} - \mathbf{T}\mathbf{K}\mathbf{C}\mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{G}(\mathbf{h}_{k-1} - \hat{\mathbf{h}}_{k-1}) \tag{6.33} \\
&= \mathbf{F}(\mathbf{T}\mathbf{x}_{k-1} - \mathbf{z}_{k-1}) + \mathbf{T}\mathbf{G}(\mathbf{h}_{k-1} - \hat{\mathbf{h}}_{k-1}) \\
&= \mathbf{F}\mathbf{e}_{k-1} + \mathbf{T}\mathbf{G}(\mathbf{h}_{k-1} - \hat{\mathbf{h}}_{k-1})
\end{aligned}$$

Aquí, debido a que  $\mathbf{F}$  corresponde a una matriz estable, se observa que el estimador  $\mathbf{z}_k$  convergerá a la función lineal del estado con una velocidad proporcional a la magnitud de los valores propios asociados sí y solo si la estimación de la perturbación es convergente o bien es de respuesta finita en el tiempo.

En consecuencia, es necesario analizar la convergencia del estimador de perturbación propuesto. Así, en la expresión (6.14) se utiliza un procedimiento semejante

al anterior donde se utilizan las expresiones (6.28) y (6.29) para hallar una expresión simplificada para el segundo estimador como se muestra a continuación:

$$\begin{aligned}
 \hat{\mathbf{h}}_{\mathbf{k}} &= \gamma(\mathbf{W}\mathbf{y}_{\mathbf{k}} - \mathbf{N}\mathbf{z}_{\mathbf{k}}) \\
 &= \gamma(\mathbf{N}\mathbf{T}\mathbf{C}^{\dagger}\mathbf{y}_{\mathbf{k}} - \mathbf{N}\mathbf{z}_{\mathbf{k}}) \\
 &= \gamma\mathbf{N}(\mathbf{T}\mathbf{x}_{\mathbf{k}} - \mathbf{z}_{\mathbf{k}}) \\
 &= \gamma\mathbf{N}\mathbf{e}_{\mathbf{k}} = \gamma(\mathbf{T}\mathbf{G})^{\top}\mathbf{P}\mathbf{e}_{\mathbf{k}}
 \end{aligned} \tag{6.34}$$

De esta expresión es posible notar que el segundo estimador también depende directamente de la misma expresión de error del observador expuesta inicialmente en (6.29). Luego, al utilizar el resultado de (6.34) en (6.33) se obtiene la dinámica completa del error.

$$\mathbf{e}_{\mathbf{k}} = (\mathbf{F} - \gamma(\mathbf{T}\mathbf{G})^{\top}\mathbf{P})\mathbf{e}_{\mathbf{k}-1} + \mathbf{T}\mathbf{G}\mathbf{h}_{\mathbf{k}-1} \tag{6.35}$$

Esta última expresión ya no es reducible en tanto la perturbación  $h_k$  es desconocida *a priori*. Se destaca que la convergencia del error a un valor nulo, y por tanto la correcta estimación de estados y perturbación, depende de dos factores.

El primero de ellos corresponde a la estabilidad de la matriz  $(\mathbf{F} - \gamma(\mathbf{T}\mathbf{G})^{\top}\mathbf{P})$ , que puede asegurarse al fijar sus valores propios en función de  $\gamma$ . No obstante, se debe considerar maximizar la magnitud de los valores propios, dentro de los límites de estabilidad, para permitir un mayor rango dinámico y, por tanto, el seguimiento de perturbaciones de alta frecuencia.

Como segundo factor se tiene el comportamiento de la perturbación, frente al cual se mencionó que el proceso real debe tener una respuesta a ingestas finita en el tiempo. Si bien no se cuenta con mayor información previa sobre el proceso de absorción de glucosa, esto sí se conoce y encuentra garantizado por las características fisiológicas del sistema digestivo y de dinámica de glucosa tanto en el proceso real

como en el simulado, según lo visto anteriormente en el cuarto capítulo.

#### 6.4 Aplicación con Identificación Adaptiva

La utilización del observador de perturbaciones expuesto bajo identificación adaptiva del sistema de páncreas artificial presenta variadas dificultades en su operación, pero también características que es posible explotar en beneficio del sistema completo.

Por un lado, la identificación de un modelo ARX (5.15) descrito en espacio de estados según las ecuaciones (5.25) a (5.27) permite simplificar el proceso de diseño generalizado del observador. Esto se debe a que la transformación de un sistema autoregresivo de dimensiones  $(n_a, n_b, n_k)$  expresado en espacio de estados corresponde siempre a un sistema en SCB de dimensiones  $(k_a^-, k_a^0, k_a^+, k_b, k_c, k_d) = (n_a - 1, 0, 0, 0, 0, 1)$ .

La representación anterior indica que el sistema se compone por  $n_a - 1$  ceros finitos e invariantes, correspondientes a retardos puros, y 1 cero infinito de orden 1 del que se obtiene directamente la medición y que, además, es controlable y observable.

Así, el diseño del observador se puede formular en etapas especializadas para el problema de páncreas artificial:

1. Transformación de la tripleta  $(\mathbf{A}, \mathbf{G}, \mathbf{C})$  a *Special Coordinate Basis* para obtener el sistema reducido descrito por las matrices de sistema  $(\bar{\mathbf{A}}, \bar{\mathbf{G}}, \bar{\mathbf{C}})$  y de transformación  $(\mathbf{■}_s, \mathbf{■}_o, \mathbf{■}_i)$ .

$$\bar{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} A_{aa}^- & L_{ad}^- C_d \\ B_d E_{da}^- & A_{dd} \end{bmatrix} \quad \bar{\mathbf{G}} = \begin{bmatrix} 0 \\ B_d \end{bmatrix} \quad \bar{\mathbf{C}} = \begin{bmatrix} 0 & C_d \end{bmatrix} \quad (6.36)$$

2. Estructuración de un par  $(A_{dd}, C_d)$  observable a través de una matriz de ga-

nancia  $K_d$  definida como  $K_d = (A_{dd} - \alpha I)C_d^{-1}$  tal que  $\hat{A}_{dd} = A_{dd} - K_d C_d$  es estable con un polo en  $\alpha$  de magnitud menor a  $1/T_s$ .

Luego, la matriz completa de ganancias y el sistema observable se forman como sigue:

$$\bar{\mathbf{K}} = \begin{bmatrix} L_{ad}^- \\ K_d \end{bmatrix} \Rightarrow \bar{\mathbf{A}} - \bar{\mathbf{K}}\bar{\mathbf{C}} = \begin{bmatrix} A_{aa}^- & 0 \\ B_d E_{da}^- & \alpha \end{bmatrix} \quad (6.37)$$

3. Dada la estructura descrita de la transformación SCB del modelo ARX, todos los valores propios asociados a  $\lambda(A_{aa}^-)$  son nulos al corresponder a retardos puros, lo que implica que el sistema es estable en tiempo discreto pero la matriz  $A_{aa}^-$  es no-invertible. No obstante, los estados asociados a esta matriz no aportan información extra que no haya sido previamente medida.

Así, dado que  $\hat{A}_{dd}$  es estable e invertible, puede ser utilizada para observar  $k_d$  combinaciones lineales del estado del sistema original. Por ello, las matrices de transición de estado reducido y transformación son definidas como se expone en (6.38).

$$\bar{\mathbf{F}} = \begin{bmatrix} \lambda(\hat{A}_{dd}) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha \end{bmatrix} \quad \bar{\mathbf{T}} = \begin{bmatrix} V_{ad}^- & V_{dd} \end{bmatrix} \quad (6.38)$$

Como se indicó,  $\bar{\mathbf{F}}$  es una matriz diagonal con los valores propios de  $\hat{A}_{dd}$  y  $\bar{\mathbf{T}}$  tiene por filas los vectores propios por la izquierda asociados a estos valores propios, pero del sistema general  $\bar{\mathbf{A}} - \bar{\mathbf{K}}\bar{\mathbf{C}}$ .

Por último, la ganancia de las mediciones se obtiene al igual que antes, de donde se obtiene  $\bar{\mathbf{L}} = \bar{\mathbf{T}}\bar{\mathbf{K}} = V_{ad}^- L_{ad}^- + V_{dd} K_d$ .

4. La matriz de covarianza de estimación  $\mathbf{P}$  se reduce a solo uno de sus componentes,  $\mathbf{P}_d$ , la que corresponde a la solución de la ecuación discreta de

Lyapunov para  $\bar{\mathbf{F}}_d^T = \bar{\mathbf{F}} = \lambda(\hat{A}_{dd})$  y cualquier matriz positiva definida  $Q_d$ .

$$\bar{\mathbf{F}}^T \mathbf{P} \bar{\mathbf{F}} - \mathbf{P} + Q_d = 0 \quad (6.39)$$

Aquí, dado que  $\lambda(\hat{A}_{dd}) = \alpha$ , la matrix de covarianzas se puede obtener en forma directa como  $\mathbf{P} = Q_d/(1-\alpha^2)$ . Como ambos valores son parámetros de diseño, solo basta definir  $Q_d/(1-\alpha^2) = Q_\alpha$  como un número positivo. Luego, se obtiene la matriz  $\bar{\mathbf{N}} = (\bar{\mathbf{T}}\bar{\mathbf{G}})^T \mathbf{P}$  de estimación en SCB

5. Se transforman al espacio original las matrices obtenidas según:

$$\mathbf{F} = \bar{\mathbf{F}} \quad \mathbf{T} = \bar{\mathbf{T}}_{\mathbf{s}}^{-1} \quad \mathbf{L} = \bar{\mathbf{L}}_{\mathbf{o}}^{-1} \quad \mathbf{N} = \mathbf{I}_i^{-T} \bar{\mathbf{N}} \quad (6.40)$$

6. Por último, debido a que se cuenta con información sobre de las mediciones previas del sistema, se tiene conocimiento completo sobre el estado originales  $\mathbf{x}_k$ . Por tanto, la ecuación general del estimador de perturbación se modifica para incorporar esta información según (6.41)

$$\hat{\mathbf{h}}_k = \gamma \mathbf{N}(\mathbf{T}\mathbf{x}_k - \mathbf{z}_k) \quad (6.41)$$

Esta modificación del observador evita la pérdida original de información en que se incurre al estimar el estad original a través de la expresión  $\mathbf{C}^\dagger \mathbf{y}_k$ , puesto que se debe obtener una pseudo-inversa de la matriz  $\mathbf{C}$  y el proceso no es biyectivo.

Con estas consideraciones, el proceso de estimación se ve simplificado al aprovechar la estructura del modelo a identificar y, además, reduce el tiempo de procesamiento y la cantidad de parámetros a  $\gamma$  y  $Q_\alpha$ , de los cuales  $Q_\alpha$  no posee mayor incidencia en el proceso. Esto último se refiere a que, dado que la estimación es finalmente escalar según la ecuación (6.41), el valor de  $Q_\alpha$  se puede incorporar en

el parámetro  $\gamma$ .

Sin embargo, además del proceso de diseño anterior, la operación de este observador bajo influencia de un identificador adaptivo acarrea dificultades que impiden la estimación apropiada de la perturbación.

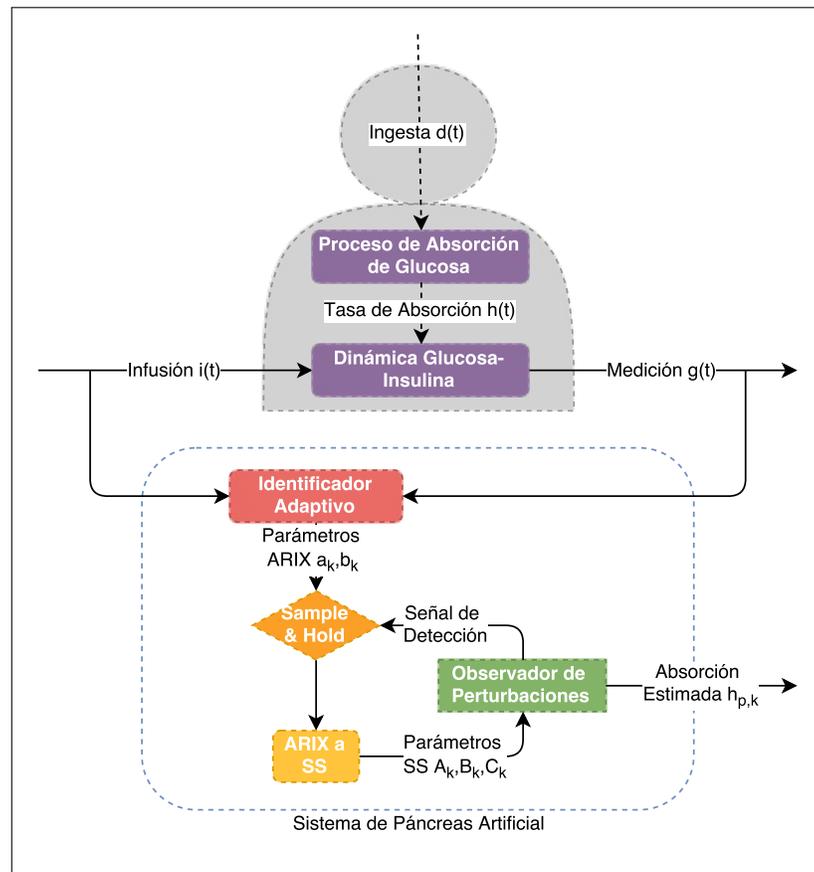


Figura 6.1: Lazo de páncreas artificial con observador de perturbaciones

La problemática principal que surge de esta interacción es que, frente a un evento de ingesta, el modelo identificado, que desconoce el proceso de ingesta y absorción, se adaptará y modificará la dinámica percibida de la glucemia. Por tanto, el proceso de absorción queda enmascarado en el modelo identificado y no es posible realizar una estimación precisa. Para evitar esto, se propone utilizar un lazo de retroalimentación interno al observador que realice un *sampling & hold* de los parámetros del modelo al ser excitado.

En detalle, el observador de ingesta utiliza el modelo identificado recursivamente mientras la perturbación estimada se encuentre bajo un umbral, llámese  $h_{\Theta}$ , cercano al valor nulo. En cuanto supera este valor, se detecta que existe un evento de ingesta y utiliza un modelo identificado en estado estable  $n_d$  instantes atrás para comparar las glucemias esperadas con las medidas y reconocer la magnitud y forma de la perturbación mientras esta supere dicho umbral.

No obstante, el retardo  $n_d$  necesario puede variar en función de la tasa de aparición de glucosa. Así, existe un *trade-off* entre una estimación precisa y una detección temprana de la ingesta. Dado que ambos aspectos son altamente importantes en el tratamiento de la T1DM, el criterio escogido para obtener un retardo óptimo surge del análisis de la respuesta del sistema en lazo cerrado, como se verá más adelante.

Finalmente, la incorporación del observador en el sistema de páncreas artificial se expone en la Figura 6.1. Aquí, se detalla que el observador de perturbación considera una representación en espacio de estado del modelo identificado como una de sus entradas, en conjunto con las mediciones del sensor glucómetro para la estimación del proceso de absorción de glucosa.

## 7. PREDICCIÓN DE INGESTA

El estimador de perturbaciones antes propuesto permite aproximar la magnitud y forma de la absorción de glucosa, en tiempos pasados, para el caso de un sistema de páncreas artificial. Si bien este es un logro muy interesante, no es completamente útil en términos de aplicación de una ley de control si no es factible predecir la perturbación futura. En consecuencia, en esta tercera etapa se formula un predictor especializado en este tipo de perturbaciones.

### 7.1 Estructura del Predictor

Para este sistema la principal perturbación con la que se trabaja corresponde a la absorción de glucosa, la cual es el resultado de un proceso gastrointestinal descrito por (4.9) frente a una ingesta por parte del paciente.

Si bien son variados las representaciones propuestas para el modelamiento del proceso estomacal, la tasa de aparición de glucosa o curva de absorción no cuenta con una expresión explícita ni existe posibilidad de realizar una medición directa y continua del proceso. Sin embargo, para el caso de una única ingesta, al incorporar conocimiento previo sobre el perfil de absorción de glucosa es posible obtener predicciones sobre esta perturbación en instantes futuros.

En la literatura se registran diversos esfuerzos por hallar una expresión explícita para el perfil de absorción. Sin embargo, como expone Man *et al.* (2006) en su estudio comparativo, el proceso real es más complejo que lo que se puede representar por distribuciones exponenciales (Elashoff *et al.*, 1982) o de Rayleigh (Chen y Tsai, 2010), pero se puede considerar como un proceso cuasi-lognormal. Otra opción corresponde a utilizar distribuciones gamma (Shapira *et al.*, 2010), pero mayores diferencias no han sido encontradas.

Al asumir una estructura base para describir el perfil de absorción de glucosa, es

posible realizar predicciones sobre esta perturbación al ajustar una curva, en este caso lognormal, a los datos estimados por el observador. La principal ventaja de utilizar una representación probabilística para la absorción radica en la posibilidad de separar la forma de la absorción de la magnitud directa de la ingesta que depende de las características físicas de cada alimento.

De esta forma, una ingesta  $d(t)$ , tal como fue expuesta en (4.10), se puede caracterizar en base a cuatro parámetros: su carga glucémica  $D$ , el instante de inicio de la absorción  $k_0$  y su forma de absorción dada por la dupla  $(\mu, \sigma)$ . En general, existe cierta correlación entre el último par y la carga glucémica pero esta no se encuentra actualmente definida. Se destaca que esta representación permite distribuir la carga glucémica  $D$  de una comida completa en un proceso continuo y equivalente.

$$\tilde{\mathbf{h}}_{\mathbf{k}}(D, k_0, \mu, \sigma) = \begin{cases} \frac{D}{(k - k_0)\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln(k - k_0) - \mu)^2}{2\sigma^2}} & k > k_0 \\ 0 & k \leq k_0 \end{cases} \quad (7.1)$$

Con esta representación, para cada instante de tiempo se considera una ventana de estimaciones previas de tamaño  $N_e$  que son utilizadas para realizar un ajuste a la función (7.1) según el método LAR (*Least Absolute Residuals*).

El método LAR utilizado minimiza la función objetivo (7.2) que, si bien no siempre cuenta con una única solución, se caracteriza por entregar una respuesta de alta robustez. Aquí, por robusto se entiende que desprecia *outliers* en el conjunto de datos a utilizar en la regresión, lo que permite suplir posibles errores de estimación en el observador de perturbaciones.

$$J_k(D, k_0, \mu, \sigma) = \sum_{i=k-N_e+1}^k \left| \hat{\mathbf{h}}_i - \tilde{\mathbf{h}}_{i-\mathbf{k}+\mathbf{N}_e-1}(D, k_0, \mu, \sigma) \right| \quad (7.2)$$

Para realizar la minimización se considera que la curva lognormal a ajustar posee

su origen en el instante  $(k - N_e + 1)$ , que corresponde al comienzo de la ventana de datos utilizados para la regresión. Este desplazamiento facilita la búsqueda de una solución al problema de optimización debido a que desplaza el espacio de soluciones a uno centrado en el origen temporal ( $k = 0$ ).

Además, para minimizar el espacio de búsqueda de soluciones, se definen límites inferiores y superiores para el conjunto de parámetros  $(D, k_0, \mu, \sigma)$  correspondientes a  $(0, 0, 0, 0)$  y  $(600, 200, 30, 10)$ , respectivamente. Por un lado, los valores de los límites inferiores están dados por definición: los parámetros de media y desviación de la distribución son positivos para una distribución lognormal, es imposible realizar una ingesta de masa negativa de carbohidratos y se consideran solo tiempos de ingesta posteriores al comienzo del monitoreo del sensor. Por otro, los límites superiores son escogidos en forma arbitraria, según las magnitudes del proceso, debido a que realmente no existe una cota máxima en la ingesta más que la alimentación saludable que se espera en la dieta de pacientes con DM.

Con lo anterior, para cada instante de muestreo se obtiene un conjunto  $(\hat{D}, \hat{k}_0, \hat{\mu}, \hat{\sigma})$ , según las estimaciones del observador, que define una curva de absorción de glucosa  $\tilde{\mathbf{h}}_{i-k+N_e-1}(\hat{D}, \hat{k}_0, \hat{\mu}, \hat{\sigma})$ . Así, dado que se cuenta con una descripción explícita de la curva de absorción, se obtienen predicciones de la absorción futura de glucosa con el fin de realizar una mejora del proceso de control convencional.

Para esto, se considera una ventana de  $i = (k + 1) \dots (k + N_p)$  predicciones a calcular en cada instante  $k$ , las que se obtienen por evaluación directa de la curva de absorción obtenida a través de la regresión.

## 7.2 Modo de Operación

La configuración del módulo predictor en el sistema de páncreas artificial propuesto queda expuesta en la Figura 7.1. En esta se observa que el predictor solo requiere de las estimaciones del observador para poder operar y que, en conjunto con el mo-

delo ARIX identificado, las predicciones son el segundo elemento necesario para establecer un controlador predictivo que rechace ingestas.

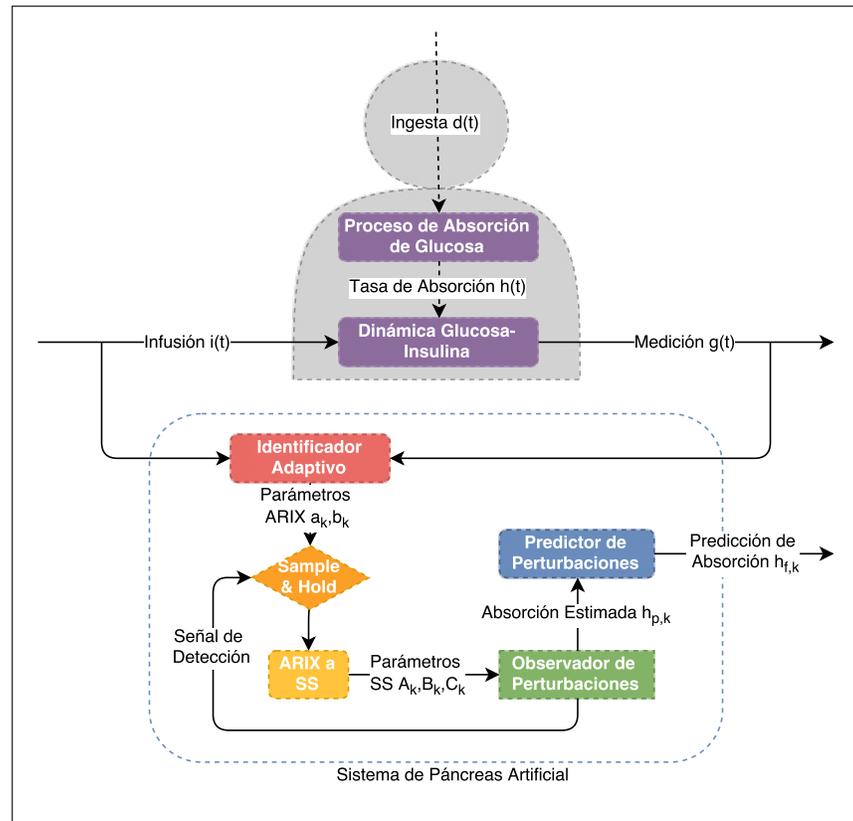


Figura 7.1: Lazo de páncreas artificial con predictor de ingestas

Sin embargo, cabe destacar que para evitar la generación de inestabilidades en el control en lazo cerrado, ciertas precauciones deben tomarse respecto del modo de operación del predictor de ingestas. Primeramente, se incluye una señal de *on-off* desde el estimador que permite activar la predicción solo cuando una perturbación ha superado un umbral predefinido, es decir, al detectar una ingesta.

Esta señal puede interpretarse como que el páncreas artificial funciona como una máquina de dos estados, uno de operación normal o estable y otro de operación bajo ingestas. Así, una vez detectada una ingesta se realiza la transición del estado estable al estado de ingesta en que el estimador detecta el perfil de absorción, a través de la retención de modelos descrita en el capítulo anterior, y el predictor

comienza a predecir el resto del proceso en base a las estimaciones.

En segundo lugar, la predicción en sí debe pasar por un proceso de verificación donde es descartada si no se encontró una curva lognormal que tuviera una bondad de ajuste superior al 85% de los datos, según el coeficiente de determinación  $R^2$ . Con esto, es posible evitar inestabilidades producto de la incorporación de ruido en el proceso o mediciones y garantizar que el control que rechaza ingestas corresponde a una mejora, puesto que de fallar las predicciones y ser descartadas, el control opera como en caso convencional.

## 8. CONTROLADOR

Para concluir el diseño del sistema de páncreas artificial propuesto es necesario derivar una ley de control que permita incorporar los aspectos antes vistos, esto es, tasa de absorción de glucosa estimada y predicha, en la determinación de infusiones de insulina óptimas para estabilizar la glucemia en torno al nivel óptimo de  $100 \text{ mg/dl}$  con un rango de operación saludable de  $[80, 130] \text{ mg/dl}$ .

Para la síntesis del controlador se ha optado por uno con capacidad predictiva y basado en modelos, específicamente un controlador predictivo generalizado (GPC). Esto no solo porque permite calcular infusiones óptimas de insulina para alcanzar el nivel basal objetivo con cambios suaves y en función del comportamiento actual de la planta y el esperado a futuro, sino que también porque su estrategia de control incluye integración de ruido, a diferencia del método de control dinámico de matrices (DMC).

Cabe destacar que, si bien esta técnica no corresponde necesariamente a la mejor opción para la terapia automatizada de insulina, si permite exponer en forma directa los beneficios de la utilización de la información inferida sobre la tasa de absorción de glucosa para mejorar el control de la glucemia.

Así, para el análisis y comparación del sistema propuesto se configuran dos controladores GPC. Primeramente, uno convencional con una ley de control que explicita las dosis a aplicar en función de las mediciones de glucemia, la dinámica de la planta identificada y la referencia a seguir. En segundo lugar, uno que además incluye las predicciones de absorción de glucosa en el cómputo de la dosis óptima.

### 8.1 Controlador Predictivo Convencional

Este primer controlador incorpora únicamente aspectos de la dinámica propia de la planta  $A(z)$  y efecto de los controles  $B(z)$  según el modelo identificado (4.13). En forma general, para estos controladores GPC la función objetivo de optimización

(8.1) considera el seguimiento de una referencia  $r_k$  por parte de las mediciones predichas  $\hat{g}_k$ , en  $N_p$  instancias de tiempo futuras, mientras se minimiza el cambio en las infusiones en  $N_u$  instancia futuras.

$$J(N_p, N_u) = \sum_{j=1}^{N_p} [\hat{g}_{k+n_k+j|t} - r_{k+n_k+j}]^2 + \sum_{j=1}^{N_u} \lambda_j [\Delta i_{k+j-1}]^2 \quad (8.1)$$

Para el diseño de este controlador se utiliza como base el trabajo de Clarke *et al.* (1987) y se considera además que el modelo de la planta corresponde a uno ARIX (8.2), según lo estudiado a partir del *STAR3 dataset*, donde  $n_a = 13$ ,  $n_b = 12$ ,  $n_k = 2$ .

$$(1 + a_1 z^{-1} + \dots + a_{n_a} z^{-n_a}) g_k = (b_0 + b_1 z^{-1} + \dots + b_{n_b-1} z^{n_b-1}) i_{k-n_k-1} + \frac{w_k}{1 - z^{-1}} \quad (8.2)$$

Así, al considerar la entrada exógena  $i_k$  como la variable manipulada, se trabaja con un modelo CARI dado por (8.3), donde  $\tilde{A}(z) = \Delta A(z)$  y el modelo está en función del control en forma incremental.

$$\tilde{A}(z) g_k = B(z) \Delta i_{k-n_k-1} + w_k \quad (8.3)$$

Como se observa en (8.1), este tipo de controlador requiere de calcular las predicciones óptimas, las que se pueden obtener de resolver la ecuación diofántica asociada a la dinámica natural de la planta  $\tilde{A}(z)$  dada por:

$$1 = E_j(z) \tilde{A}(z) + z^{-j} F_j(z) \quad (8.4)$$

Aquí,  $E_j(z)$  y  $F_j(z)$  son polinomios únicamente definidos por  $\tilde{A}(z)$  y el intervalo de predicción  $N_p$ . Así,  $E$  corresponde a una matriz, con los coeficientes de los polinomios  $E_j$ , de dimensiones  $N_p \times N_p$  y  $F$ , de la misma forma, a una de dimensiones  $N_p \times n_a$ . Estas matrices pueden obtenerse en forma recursiva, con valores iniciales

$E_1 = 1$  y  $F_1 = z(1 - \tilde{A}(z))$ , según (8.5) y (8.6).

$$E_{j+1}(z) = E_j(z) + e_{j+1,j}z^{-j} \quad (8.5)$$

$$f_{j+1,i} = f_{j,i+1} - f_{j,0}\tilde{a}_{i+1} \quad (8.6)$$

Para entender cómo se obtienen las predicciones, se multiplica la ecuación (8.3) por  $E_j z^j$ , de lo que se obtiene:

$$E_j(z)\tilde{A}(z)g_{k+j} = E_j(z)B(z)\Delta i_{k-n_k+j-1} + E_j(z)w_{k+j} \quad (8.7)$$

Al sustituir en esta última ecuación la expresión (8.4) y considerar que  $E_j(z)$  es un polinomio de orden  $j - 1$  y no existe información previa sobre los ruidos y perturbaciones futuras, se obtiene (8.8) donde  $G_j(z) = E_j(z)B(z)$ .

$$\hat{g}_{k+j|t} = G_j(z)\Delta i_{k-n_k+j-1} + F_j(z)g_k \quad (8.8)$$

Adicionalmente, al multiplicar la ecuación anterior por  $z^{n_k}$  es posible eliminar el retardo de los controles considerando un desplazamiento en la ventana de predicción, lo que permite hallar los controles óptimos  $i_{k+j-1}$  para  $j > 0$  (Gomma y Owens, 1998).

$$\hat{g}_{k+n_k+j|t} = G_j(z)\Delta i_{k+j-1} + F_{j+n_k}(z)g_k \quad (8.9)$$

Para aplicar lo anterior, se debe conocer  $G_j(z)$ , el cual también puede derivarse recursivamente según:

$$G_j(z) = E_j(z)B(z) = (E_{j-1}(z) + f_{j-1,0}z^{-(j-1)})B(z) = G_{j-1}(z) + f_{j-1,0}z^{-(j-1)} \quad (8.10)$$

El conjunto coeficientes de los polinomios  $G_j(z)$  forman la matriz de efectos de los controles  $G_d$ , de dimensiones  $N_p \times (N_p + n_b)$ . A partir de esta matriz es posible ar-

mar dos matrices subsecuentes, correspondientes a la respuesta a impulsos futuros  $G \in \mathbb{M}_{N_p \times N_u}$  y efecto de controles pasados  $G_p \in \mathbb{M}_{N_p \times n_b}$  al separar los incrementos de control futuros  $\hat{i}$  de los pasados  $\tilde{i}$  como sigue:

$$\begin{aligned}\hat{i} &= \begin{bmatrix} \Delta i_k & \Delta i_{k+1} & \cdots & \Delta i_{k+N_u-1} \end{bmatrix}^\top \\ \tilde{i} &= \begin{bmatrix} \Delta i_{k-1} & \Delta i_{k-2} & \cdots & \Delta i_{k-n_b} \end{bmatrix}^\top\end{aligned}\quad (8.11)$$

Análogamente para la variable controlada, tras considerar el retardo  $n_k$ , se tiene:

$$\begin{aligned}\hat{g} &= \begin{bmatrix} \Delta g_{k+n_k+1} & \Delta g_{k+n_k+2} & \cdots & \Delta g_{k+n_k+N_p} \end{bmatrix}^\top \\ \tilde{g} &= \begin{bmatrix} \Delta g_{k-1} & \Delta g_{k-2} & \cdots & \Delta g_{k-n_a} \end{bmatrix}^\top\end{aligned}\quad (8.12)$$

Con todo lo anterior, el vector de predicciones futuras  $\hat{g}$  queda definido matricialmente en función de  $G$ ,  $G_p$  y  $F_{n_k}$ , el vector de incremento en controles futuras  $\hat{i}$ , las mediciones anteriores  $\tilde{g}$  de la planta y los incrementos en controles pasados  $\tilde{i}$ .

$$\hat{g} = G\hat{i} + F_{n_k}\tilde{g} + G_p\tilde{i} = G\hat{i} + f \quad (8.13)$$

Aquí,  $F_{n_k}$  es una matriz tal que sus filas corresponden a los vectores  $F_j$  de la solución diofántica para  $j = 1 + n_k \cdots N_p + n_k$ . Luego, al reemplazar la ecuación (8.13) en la función objetivo (8.1), esta se reduce a:

$$J = (G\hat{i} + f - r)^\top (G\hat{i} + f - r) + \lambda \hat{i}^\top \hat{i} \quad (8.14)$$

Luego, para obtener el conjunto  $\hat{i}$  de cambios futuros en los controles que minimizan la función objetivo (8.13), se procede a hallar el mínimo de  $J$ . Respecto de esto, se destaca que esta corresponde a una función cuadrática en  $\hat{i}$ , lo que se puede

observar al desarrollar la expresión mencionada como sigue:

$$J = \hat{i}^\top (G^\top G + \lambda \mathcal{J}) \hat{i} + \hat{i}^\top G^\top (f - r) + (f - r)^\top G \hat{i} + (f - r)^\top (f - r) \quad (8.15)$$

De aquí, el mínimo de la forma cuadrática es sencillo de obtener mediante cálculo variacional vectorial.

$$\frac{dJ}{d\hat{i}} = \hat{i}^\top \cdot 2(G^\top G + \lambda \mathcal{J}) + 2(f - r)^\top G = 0 \quad (8.16)$$

Así, la solución de este problema de minimización corresponde a la ley de controles incrementales dada por (8.17).

$$\hat{i}^* = (G^\top G + \lambda \mathcal{J})^{-1} G^\top (r - f) \quad (8.17)$$

Finalmente, dada una referencia futura  $w$  y mediciones e incrementos en controles pasados es posible encontrar el incremento de control necesario para alcanzar la referencia en forma óptima según (8.1). Se destaca que la estrategia de control a utilizar es deslizante, por lo que sólo se aplica el primer incremento y luego se recalcula la solución óptima para incorporar mediciones subsiguientes.

Lo anterior también se realiza debido a que la planta es identificada en tiempo real, por lo que las matrices  $A(z)$  y  $B(z)$  son variantes en el tiempo.

Se destaca que, si bien la glucemia óptima es un valor fijo correspondiente a  $100 \text{ mg/dl}$ , como referencia se considera una oscilación en torno a este valor basal óptimo saludable con una amplitud menor al rango de tolerancia previamente expuesto.

Esto debido a que si la referencia fuera una constante, entonces el identificador adaptivo acabaría por estimar un vector  $B(z)$  nulo, lo que implica que el sistema

no sería controlable y el GPC aquí diseñado consideraría que la infusión a aplicar debiera ser nula, puesto que cualquier gasto sería un desperdicio. Así, una referencia correspondiente a un tren de pulsos de baja magnitud,  $\pm 5 \text{ mg/dl}$ , es utilizada para mantener excitado el módulo identificador y, al mismo tiempo, regular el sistema en torno a la glucemia basal. Esto aplica tanto para operación *in silico* como operación *in vivo*.

## 8.2 Controlador Predictivo de Ingestas

Este segundo controlador, desarrollado específicamente para el sistema propuesto de páncreas artificial, incorpora, en forma adicional al convencional, el proceso de absorción de glucosa según el modelo (8.18). Esta nueva expresión corresponde a un modelo lineal autoregresivo con dos entradas exógenas, una correspondiente a la infusión de insulina y la otra a la absorción gastrointestinal de glucosa.

$$A(z)g_k = B(z)i_{k-n_k-1} + h_k + \frac{w_k}{\Delta} \quad (8.18)$$

Debido a que la componente relativa a la ingesta no es manipulable, la función objetivo de optimización corresponde a la misma del control convencional explicitada en (8.1).

Al obtener la solución diofántica asociada a la componente dinámica  $A(z)$  en forma idéntica a lo antes descrito se obtienen las mismas componentes  $E(z)$  y  $F(z)$  debido a que la dinámica autoregresiva de la planta no ha cambiado. Así, se procede de igual forma a multiplicar la ecuación (8.18) por  $E_j z^j$  y simplificar, con lo que se obtiene la expresión (8.19).

$$E_j(z)\tilde{A}(z)g_{k+j} = E_j(z)B(z)\Delta i_{k-n_k+j-1} + E_j(z)\Delta h_{k+j} + E_j(z)w_{k+j} \quad (8.19)$$

Nuevamente se sustituye en (8.19) la expresión (8.4). Si bien aún se descarta el

término asociado a ruidos, pues  $E_j(z)$  es un polinomio de orden  $j - 1$ , esta vez se asume que si se cuenta con información futura sobre la perturbación  $h_k$ . Así, al considerar además  $G_j(z) = E_j(z)B(z)$ , se obtiene la ecuación general (8.20) para las predicciones de glucemia.

$$\widehat{g}_{k+j|t} = G_j(z)\Delta i_{k-n_k+j-1} + E_j(z)\Delta h_{k+j} + F_j(z)g_k \quad (8.20)$$

Finalmente, al agregar el desfase temporal de  $n_k$  unidades para eliminar el retardo de los controles, se obtiene la forma útil de la ecuación de predicción según la función objetivo a minimizar.

$$\widehat{g}_{k+n_k+j|t} = G_j(z)\Delta i_{k+j-1} + E_{j+n_k}(z)\Delta h_{k+j} + F_{j+n_k}(z)g_k \quad (8.21)$$

Aquí, adicionalmente a las representaciones vectoriales de los controles y mediciones expresadas en (8.11) y (8.12), se incluye una representación vectorial (8.22) de la ingesta separada entre predicción y estimación actual.

$$\begin{aligned} \widehat{h} &= \begin{bmatrix} \Delta h_{k+1} & \Delta h_{k+2} & \cdots & \Delta h_{k+N_p} \end{bmatrix}^\top \\ \widetilde{h} &= \begin{bmatrix} \Delta h_k \end{bmatrix}^\top \end{aligned} \quad (8.22)$$

Luego, se separan los controles e ingestas pasadas de las futuras a través de las matrices  $G_p$ ,  $G$ ,  $H_p$  y  $H$ , respectivamente, donde se considera  $E_{n_k}$  y  $F_{n_k}$  como matrices cuyas filas corresponden a  $E_j$  y  $F_j \forall j = 1 + n_k \cdots N_p + n_k$ . Así, se redefine la respuesta no forzada del sistema según (8.23):

$$f = G_p(z)\widetilde{u} + F_{n_k}(z)\widetilde{y} + E_{n_k}(z)\widetilde{h} + \widehat{h} \quad (8.23)$$

Cabe destacar que las matrices asociadas a la ingesta se obtienen de igual forma que las asociadas a los controles al considerar  $B$  como el vector elemental  $e_1 \in \mathbb{R}^{N_e}$

donde  $N_e$  es un parámetro que indica la cantidad de componentes autoregresivos estimados que describen la ingesta.

Además, dado que todas las variables incluidas en (8.23) son constantes para un instante de tiempo  $k$ , la estructura de la solución al problema de optimización es exactamente la misma que la del control convencional dada por (8.17). Sin embargo, la principal diferencia es que en esta expresión se incluye tanto el efecto de la ingesta predicha como el de la estimada a través de la respuesta no forzada  $f$ .

### 8.3 Dinámica Completa del Páncreas Artificial

Por último, se resumen las principales ecuaciones que describen la dinámica de cada componente del algoritmo de páncreas artificial propuesto. Claramente, estas no son suficientes para comprender el funcionamiento del mismo y, por ello, han sido descritas en detalle en los capítulos anteriores.

- Modelo de Identificación:

$$A(z)g_k = B(z)i_{k-n_k-1} + \frac{w_k}{\Delta}$$

- Identificador Adaptivo:

$$\mathbf{H}_k = \frac{\mathbf{P}_k \phi_k}{\phi_k^T \mathbf{P}_k \phi_k + \sigma^2}$$

$$\mathbf{P}_{k+1} = \mathbf{P}_k (1 - \phi_k \mathbf{H}_k^T) + \mathbf{Q}$$

$$\hat{\theta}_{k+1} = \hat{\theta}_k + \mathbf{H}_k (\Delta g_k - \phi_k^T \hat{\theta}_k)$$

- Observador de Perturbación:

$$z_k = \mathbf{F}z_{k-1} + \mathbf{L}y_{k-1} + \mathbf{T}B u_{k-1} + \mathbf{T}G \hat{h}_{k-1}$$

$$\hat{h}_k = \gamma (\mathbf{T}G)^T \mathbf{P} (\mathbf{T}x_k - z_k)$$

- Predictor:

$$\tilde{h}_k(D, k_0, \mu, \sigma) = \begin{cases} \frac{D}{(k - k_0)\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln(k - k_0) - \mu)^2}{2\sigma^2}} & k > k_0 \\ 0 & k \leq k_0 \end{cases}$$

$$J_k(D, k_0, \mu, \sigma) = \sum_{i=k-N_e+1}^k \left| \hat{h}_i - \tilde{h}_{i-k+N_e-1}(D, k_0, \mu, \sigma) \right|$$

- Controlador Predictivo:

$$f = \mathbf{G}_p \tilde{i} + \mathbf{F}_{n_k} \tilde{g} + \mathbf{E}_{n_k} \tilde{h} + \hat{h}$$

$$\hat{i}^* = (\mathbf{G}^T \mathbf{G} + \lambda \mathbf{I})^{-1} \mathbf{G}^T (r - f)$$

La estructura final en que se configuran los componentes diseñados para el sistema de páncreas artificial autónomo, con inclusión del controlador, se encuentra expuesta en la Figura 8.1.

En esta figura se observa que el controlador predictivo incorpora toda la información del sistema para determinar la dosis de infusión a incorporar en el organismo del paciente. Esta información comprende el modelo ARIX identificado, las estimaciones de la absorción de glucosa, las predicciones del perfil de absorción y la medición del sensor glucómetro.

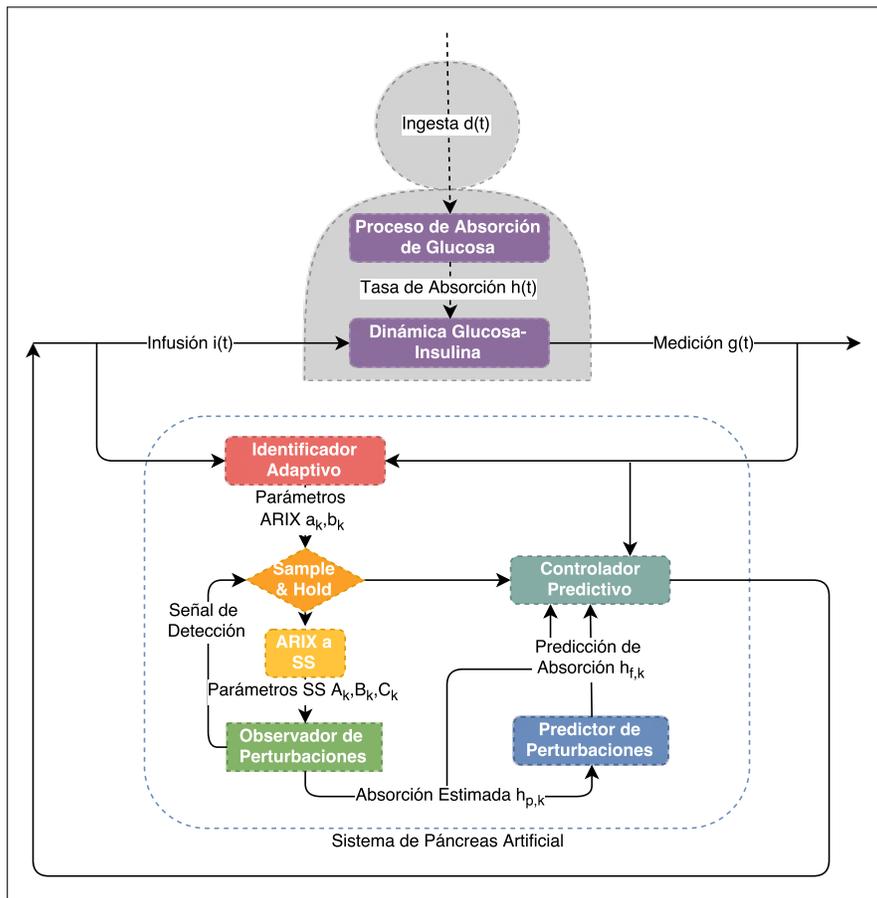


Figura 8.1: Lazo cerrado del sistema propuesto completo de páncreas artificial

## 9. RESULTADOS

La evaluación del sistema propuesto para terapia de T1DM a través de páncreas artificial se realiza a través de simulación de los modelos y algoritmos expuestos. Aquí, se considera que el sistema correspondiente al paciente opera en tiempo continuo mientras que el páncreas artificial es un dispositivo que funciona inherentemente en forma discreta con tiempo de muestreo de  $T_s = 5$  minutos.

En esta descripción, un paciente específico queda definido por un conjunto de valores asignados a los parámetros expuestos en la Tabla 4.1, donde estos últimos corresponden a la esperanza de una amplia muestra de sujetos (Mythreyi *et al.*, 2014; Chen y Tsai, 2010) y serán utilizados en la mayor porción de los experimentos.

En forma semejante, cada ingesta se representa por la cantidad de carbohidratos ingeridos y un conjunto de parámetros del modelo gastrointestinal que dependen de la fisiología del paciente y el tipo de alimento. En las simulaciones siguientes, se considera una ingesta de 60 g de hidratos de carbono correspondiente a un almuerzo o cena completa para un paciente con T1DM.

Esta ingesta se puede traducir en una carga glucémica promedio aproximada de  $200 \text{ mg/dt}$  para una comida balanceada. En la literatura, este proceso ha sido analizado y se han obtenido curvas de absorción promedio mediante ajuste de curvas exponenciales, como es la distribución de Rayleigh (Chen y Tsai, 2010). Aquí, dado que se considera que el proceso de aparición de glucosa en el torrente sanguíneo debido a una ingesta no posee una representación explícita, se ha ajustado el modelo gastrointestinal para obtener perfiles semejantes a los ya conocidos.

En la Figura 9.1 se exponen ambos perfiles de absorción de glucosa, aquel obtenido de la literatura y el aquí expuesto y utilizado, para la carga glucémica indicada producto de una ingesta en el instante  $t = 500$  minutos. De aquí, destaca la versatilidad del modelo gastrointestinal pues es posible generar una amplia gama de curvas de absorción en fun-

ción de los parámetros de su cadena lineal de tres componentes asociados a degradación estomacal sólida y líquida, y absorción intestinal.

Se observa, además, que el modelo gastrointestinal escogido presenta una acción residual más prolongada frente a una ingesta. Esto se debe a que esta representación incluye diversas dinámicas que es difícil de representar a través de una función explícita de absorción, pero que, como es descrito por Man *et al.*, se asemejan de mejor forma al proceso real.

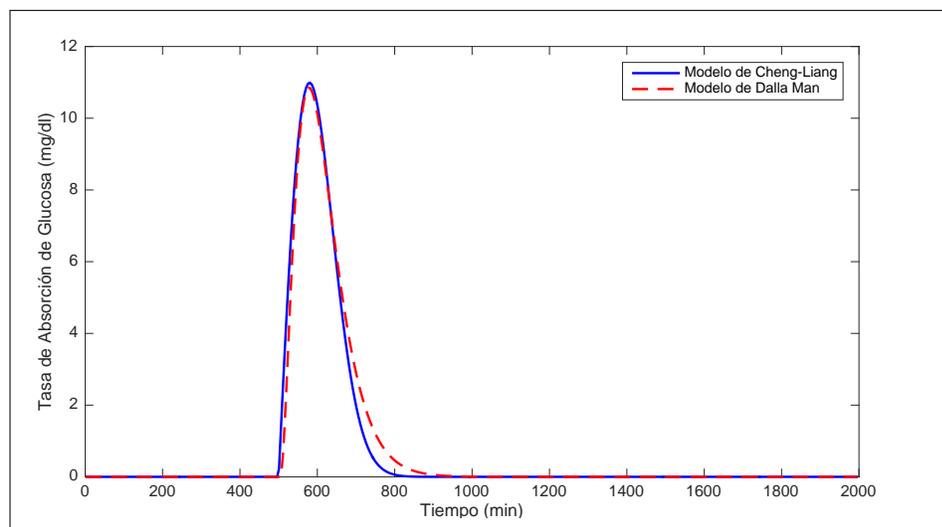


Figura 9.1: Perfiles de absorción para una carga glucémica de  $200 \text{ mg/dl}$

Otras perturbaciones, como en la transición de estado o variabilidad en las mediciones del sensor, no se consideran en la presente investigación, y por tanto en los siguientes experimentos, pues este corresponde a un primer análisis de la posibilidad de inferir información de ingesta a partir de la glucemia e incorporarla en un lazo de control para mejorar el tratamiento de la diabetes. En consecuencia, tras verificar la factibilidad de lo anterior, se espera que desarrollos futuros se enfoquen en la robustez del controlador para enfrentar contextos de aplicación real.

## 9.1 Evaluación en Lazo Abierto

Antes de evaluar el desempeño del sistema completo propuesto, se realizó un análisis en lazo abierto de cada uno de los elementos que componen al sistema de páncreas artificial con el fin de corroborar el buen funcionamiento de cada uno en forma independiente.

### 9.1.1 Terapia de Infusión Basal

Como fue descrito a lo largo de este trabajo, el sistema de páncreas artificial opera en función de una única variable manipulada, correspondiente a la infusión de insulina, para controlar la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo del paciente. Esta infusión posee dos componentes, una infusión basal que permite suplir las actividades fisiológicas básicas del cuerpo y otra en bolo para contrarrestar las alzas producidas por la ingesta.

Según la ley de control (8.17), los bolos de insulina inyectados durante las comidas son determinados en forma autónoma e incremental. Para que esto sea efectivo, debe existir un valor de operación para el sistema, correspondiente a una infusión basal, que estabilice el sistema en torno al objetivo de  $100 \text{ mg/dl}$ .

Esta infusión basal de equilibrio, para los parámetros del paciente promedio del modelo ultradiano expuestos en la Tabla 4.1, se encontró que posee el valor de  $i_{eq} = 7,105 \text{ mU/dl} \cdot T_s$ .

Así, se realizó una simulación únicamente con esta infusión basal y la ingesta antes descrita, de  $200 \text{ mg/dl}$  de carga glucémica y en un instante  $t = 500$  minutos, como entradas. Cabe mencionar que se considera una operación ideal del modelo de absorción gastrointestinal, esto es, sin variabilidad en el proceso de absorción según fue antes descrito.

El resultado de glucemia se presenta en la Figura 9.2, donde se observa que una

terapia con infusión basal constante efectivamente permite estabilizar el sistema en torno a la glucemia objetivo, pero es incapaz de controlar las alzas tras las ingestas ni de recuperar el estado estable en el corto plazo, lo que causa episodios prolongados de hiperglucemia.

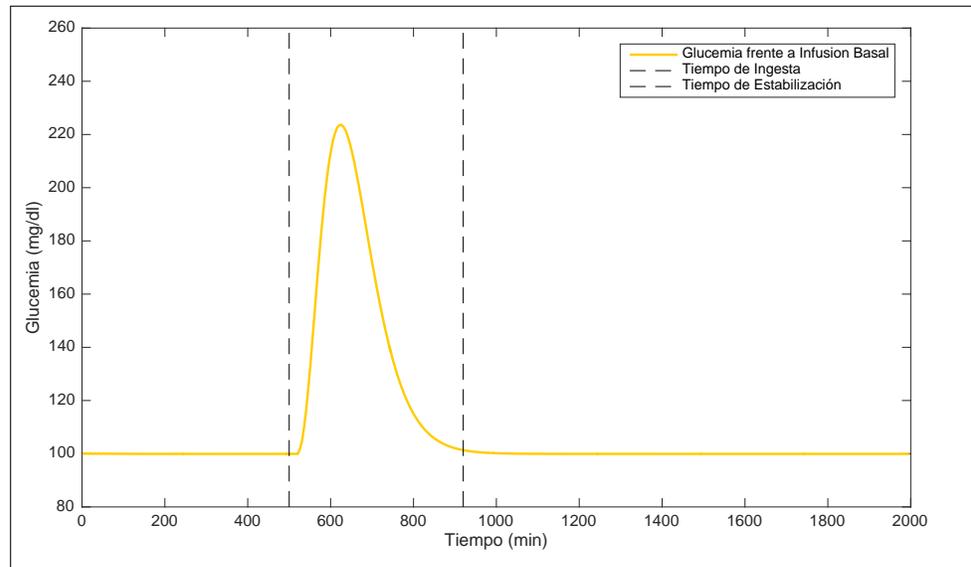


Figura 9.2: Respuesta de glucemia a una terapia de infusión basal

Lo anterior se percibe cuantitativamente con un disparo de  $\sim 220 \text{ mg/dl}$  y un extenso tiempo de estabilización cercano a los 420 minutos, lo que corresponde a 7 horas. Esta terapia es claramente ineficiente en tanto ingestas como la considerada son realizadas por un paciente con lapsos cercanos a  $4 \sim 5$  horas. Por tanto, el organismo ya debiera encontrarse en un nivel estable tras este período. Esto también se percibe al observar la glucemia postprandial, usualmente medida 2 horas tras la ingesta, de  $212 \uparrow \text{ mg/dl}$  (en aumento), lo cual también se condice con una hiperglucemia en tanto se espera que este valor no supere los  $180 \text{ mg/dl}$ .

Como consecuencia de todo lo anterior, se hace necesaria la acción de un control más activo que permita inyectar bolos de alta concentración de insulina para contrarrestar en forma rápida las hiperglucemias y mantener el sistema en un estado estable en base al cual el paciente puede mantener una rutina de alimentación

normal.

### 9.1.2 Desempeño del Identificador

El primer componente a evaluar, bajo la condición de equilibrio con terapia de infusión basal descrita, corresponde al identificador de modelo ARX adaptivo y recursivo. Este subsistema cuenta con 3 parámetros de configuración: la covarianza de la medición  $R$ , la covarianza de la transición de estado de los estimadores  $Q$  y un factor de olvido  $1/\mu$ .

Anteriormente se especificó la covarianza de medición como  $R = \sigma^2$ , donde  $\sigma$  es un valor dependiente de la tecnología utilizada y corresponde a  $5 \text{ mg/dl}$  para sensores glucómetros convencionales. De los parámetros restantes,  $Q$  no afecta mayormente el desempeño del sistema y puede definirse como cualquier matriz definida positiva, mientras que el factor de olvido sí es capaz de modificar el funcionamiento del identificador y, por tanto, del páncreas artificial completo.

Así, el inverso del factor de olvido se fijó mediante análisis experimental como  $\mu = 1,5$ . Este valor es mayor a la unidad para garantizar una estimación suave con baja susceptibilidad a ruido, pero tampoco mucho mayor en magnitud para permitir que el modelo pueda adaptarse en forma libre frente a cambios importantes en la dinámica fisiológica del paciente o a diversos sujetos.

En adición, el estado inicial de los parámetros del modelo se determinaron mediante identificación estática *a posteriori* al excitar la planta de un paciente promedio con un tren de pulsos binarios aleatorios (PRBS). Con todo lo anterior, el funcionamiento del identificador fue simulado en paralelo al sistema del paciente en lazo abierto, según el diagrama de la Figura 5.1, con una entrada de dos eventos de ingesta como el previamente descrito, en los instantes 650 y 1350 minutos y magnitudes de 200 y 300  $\text{mg/dl}$  de carga glucémica, respectivamente.

Los resultados de estimación para cada parámetro del modelo ARIX objetivo, de dimensiones  $n_a = 13$ ,  $n_b = 12$  y  $n_k = 2$ , obtenido a través de transformación directa del modelo ARX identificado, se presentan en las Figuras 9.3 y 9.4, donde las curvas continuas corresponden a la estimación recursiva en tiempo real y las segmentadas al estado inicial obtenido a través de identificación estática. En la primera de estas figuras se ha omitido la componente  $a_{13}$  por motivos de espacio y puesto que su comportamiento es semejante al resto de elementos de la regresión.

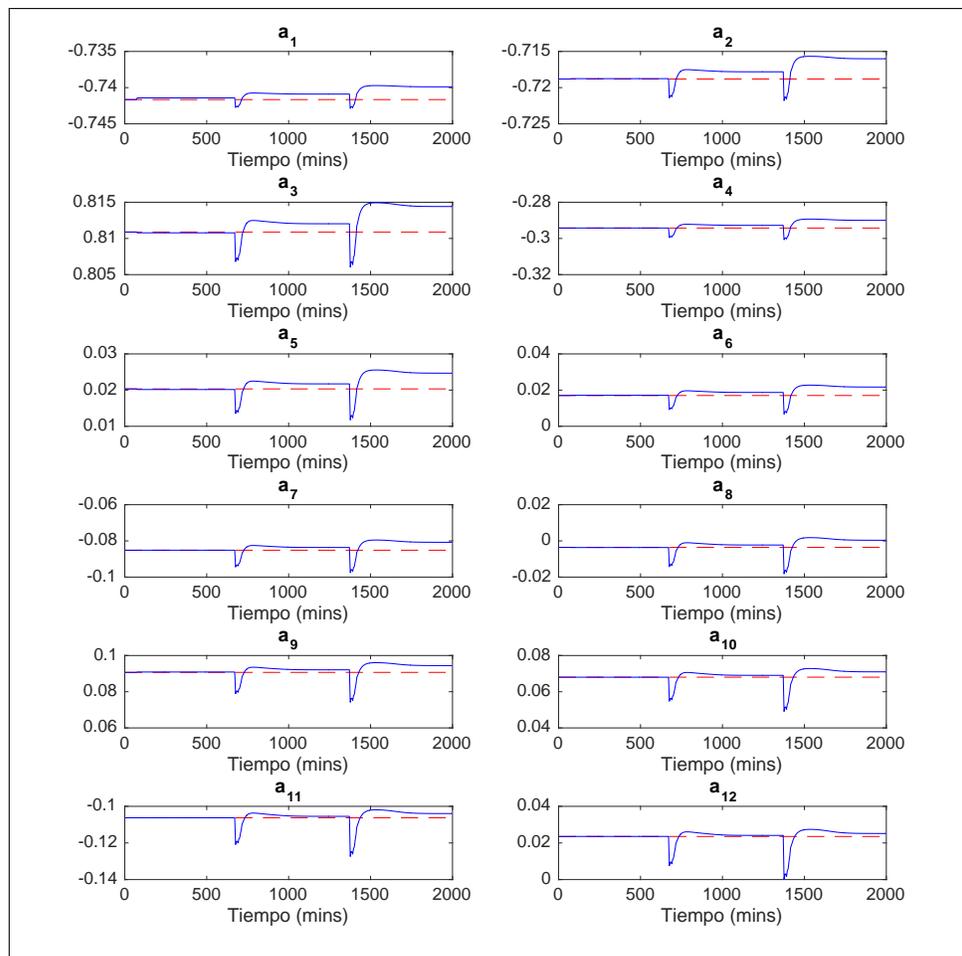


Figura 9.3: Estimación de los parámetros  $a_i$  asociados a glucemias

De estos resultados se observa que el identificador adaptivo es estable, incluso frente a la inclusión de perturbaciones no descritas en el modelo, y opera en torno a los valores promedio del modelo, por lo que la identificación recursiva es efectiva.

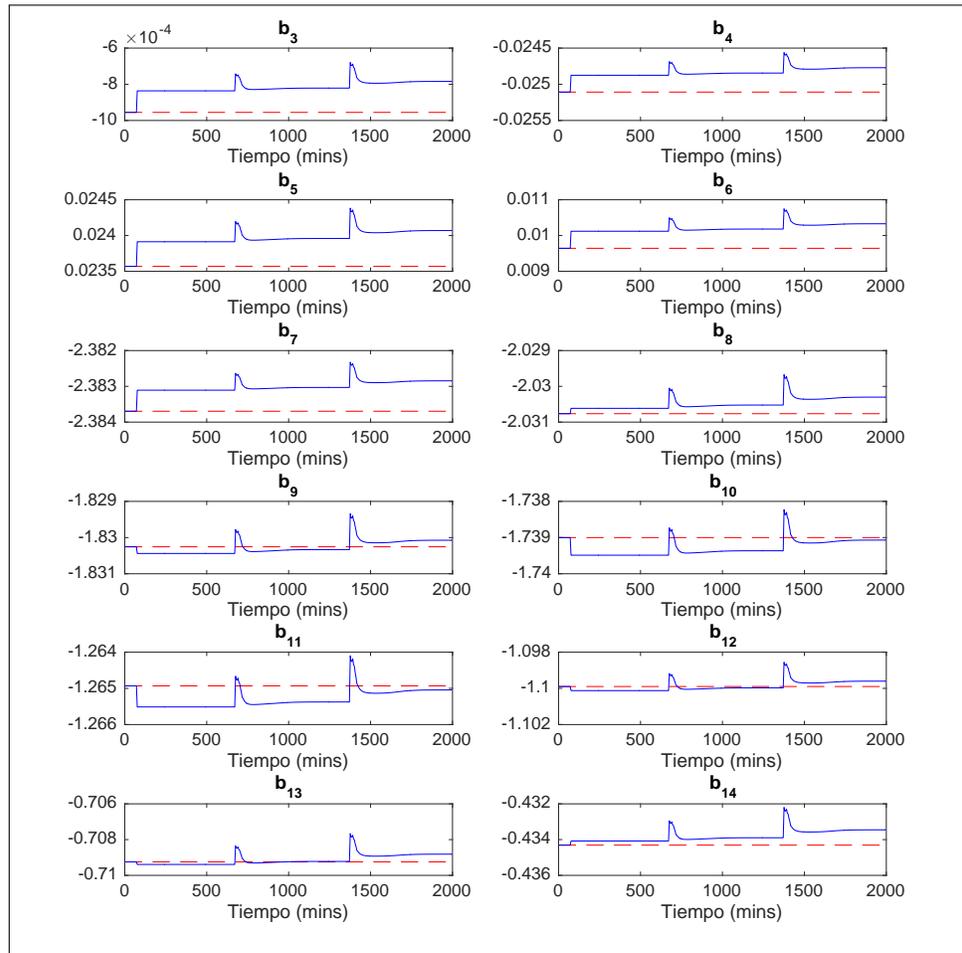


Figura 9.4: Estimación de los parámetros  $b_i$  asociados a infusiones

Más importante aún, en respuesta a eventos desconocidos como son las ingestas, el modelo identificado varía en forma explícita. Esto es una primera señal positiva de que, además de ser posible estimar la dinámica desconocida del organismo de un paciente, este método de identificación expone información necesaria, y posiblemente suficiente, para detectar y estimar el proceso de absorción de glucosa asociado a la ingesta.

### 9.1.3 Desempeño del Observador

Anteriormente se mencionó que el modelo obtenido instantáneamente por el identificador no es efectivo para operar en forma directa con el observador y el contro-

lador en tanto enmascara el efecto de la ingesta al alterar las componentes autoregresivas del modelo como se vio en las Figuras 9.3 y 9.4. Por ello, se estableció incluir una etapa de *sampling & hold* con retardo de los parámetros del modelo para su posterior uso.

Este proceso es simple y consiste en alimentar el resto de componentes del páncreas artificial, como es el caso del observador, con el modelo identificado  $n_d$  iteraciones antes y retenerlo en caso de detectar una perturbación superior a un umbral  $h_\theta$  hasta que el efecto de esta haya cesado. Experimentalmente, se encontró que un retardo de  $n_d = 3$  muestras es el mínimo necesario para garantizar el buen funcionamiento del sistema completo de páncreas artificial sin comprometer mayormente la detección de la ingesta o su estimación, como se verá a continuación. Se destaca, además, que este retardo, en término de número de muestras correspondientes, es completamente independiente tanto del tiempo de muestreo como de la magnitud de la ingesta.

Para analizar el funcionamiento del observador de perturbaciones en específico, se realizaron dos simulaciones. La primera corresponde a un evento único de ingesta, definida al inicio de este capítulo, y la segunda a uno más complejo, con múltiples ingestas y solapamiento entre sus curvas de absorción. Adicionalmente, ambas consideran un estado inicial estable del paciente  $x_0$ , mediante terapia de infusión basal en lazo abierto, y un estado inicial del observador correspondiente a  $z_0 = \mathbf{T}x_0$ . Los resultados se exponen en las Figuras 9.5 y 9.6, respectivamente.

Respecto del primer caso de estudio, se presenta en forma conjunta la tasa real de absorción de glucosa hacia el torrente sanguíneo producto de la alimentación, la tasa estimada por el observador y el período de tiempo que el sistema logra reconocer como la duración de la ingesta. De aquí, se debe analizar el comportamiento de la detección y la estimación en forma independiente.

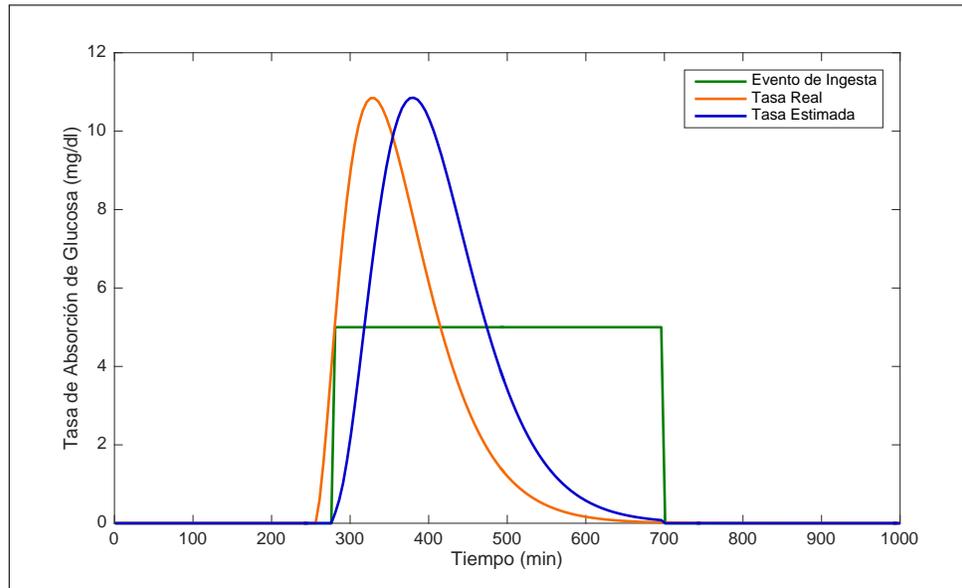


Figura 9.5: Estimación de un evento único de ingesta

Por un lado, en relación a la detección de la ingesta, el retardo de 3 muestras, equivalente a 15 minutos, se manifiesta directamente en la perturbación estimada. No obstante, este retardo, en términos temporales, depende del período de muestreo que podría variar entre 3 ~ 5 minutos según los glucómetros disponibles en el mercado actual. Así, el atraso en la detección se podría reducir a tan solo 9 minutos lo que, en comparación con el estado del arte (Dassau *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2014; Cameron *et al.*, 2009), se encuentra en el límite de los avances en detección de ingesta y destaca, además, por su capacidad de escalar con el avance de la tecnología.

Por otro lado, la estimación en tiempo real corresponde a una buena aproximación, insesgada, tanto de la magnitud como de la distribución temporal del proceso de aparición de glucosa en la sangre. Si se ignora el retardo de detección, el ajuste de la estimación a la absorción real tiene un error RMS de  $0,846 \text{ mg/dl}$  para la ingesta de  $200 \text{ mg/dl}$  de carga glucémica.

Si bien el valor anterior corresponde a un bajo error debido a que el perfil de

absorción es aproximado de buena forma por el observador, se destaca que este posee una dinámica más compleja de la que se percibe en una primera revisión. En específico, previo al *peak* la estimación tiende a retrasarse en el tiempo respecto de la absorción, mientras que después de ocurrido el máximo esta se corrige para calzar con el término de la absorción.

Lo anterior trae tanto consecuencias positivas como negativas. Por un lado, el retraso en el *peak* puede dificultar la implementación de un rechazo más efectivo de hiperglucemias tras la ingesta. Por otro lado, el calce con el fin de la absorción puede ayudar a evitar sobredosis de insulina que conlleven eventos riesgosos de hipoglucemias.

Sobre la implementación del observador, como es discutido en el trabajo de Xiong y Saif (2003), este tiene una alta capacidad para realizar un seguimiento efectivo de la forma o distribución temporal de una o más perturbaciones, pero puede fallar al momento de estimar en forma precisa sus magnitudes. Si bien la ganancia  $\gamma$  de estimación de perturbaciones puede fijarse arbitrariamente, en general este valor escalar no permite disminuir el error en todas las perturbaciones en forma simultánea. No obstante, para el sistema de páncreas artificial la ingesta es la única o más relevante perturbación considerada y, por tanto, este parámetro de diseño se puede ajustar en forma específica para calibrar la estimación.

En el segundo caso de estudio del observador se consideró variados eventos de ingesta de cargas glucémicas de 200, 300 y 100  $mg/dl$ . Adicionalmente, uno de estos eventos ocurre en forma aislada mientras que otros dos ocurren con un menor intervalo de tiempo tal que generan procesos de absorción que se superponen temporalmente.

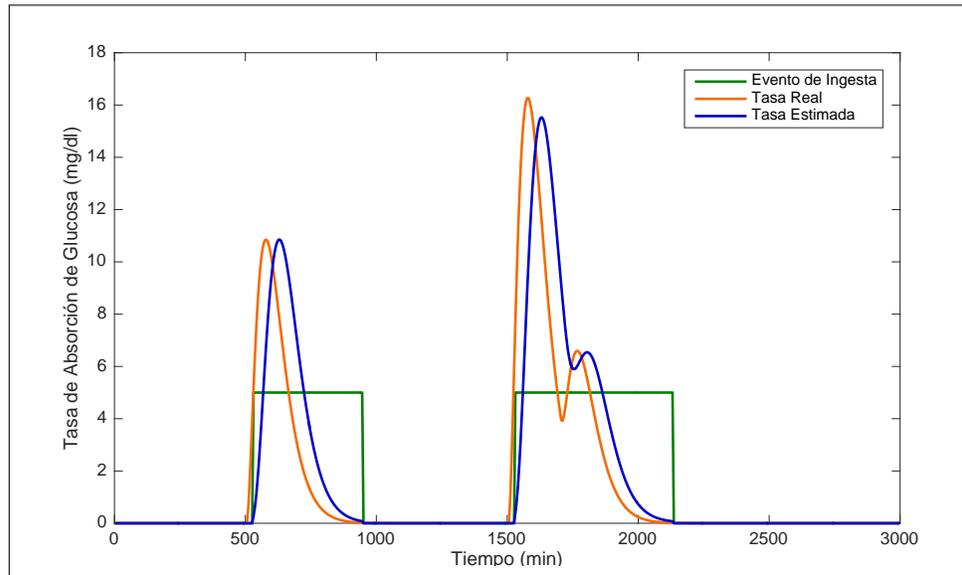


Figura 9.6: Estimación de un conjunto de eventos de ingesta

De este experimento se desprenden dos resultados. Primero, tras una ingesta y una vez terminado su proceso de absorción, el observador es capaz de volver a un estado estable incesgado para la detección de nuevos eventos de alimentación. Segundo, cuando un paciente consume alimentos en forma muy seguida, la estimación no se deteriora ni imposibilita sino que resulta en el efecto de superposición de ambos procesos de absorción.

Por último, cabe mencionar que todos estos resultados son muy importante debido a que permiten incorporar en un sistema de páncreas artificial información de ingesta y hábitos del paciente sin la necesidad de la intervención constante de este, lo que no solo facilita un control saludable de la T1DM sino también una mejor calidad de vida para el usuario.

#### 9.1.4 Desempeño del Predictor

En el análisis del funcionamiento del predictor, correspondiente al último elemento del páncreas artificial sin considerar el controlador, se considera la misma ingesta de  $200 \text{ mg/dl}$  de carga glucémica ya desarrollada y que el predictor cuenta con

información secuencial sobre las estimaciones del proceso de absorción de glucosa como muestra el diagrama de la Figura 7.1.

En específico, el predictor se configura con una ventana de datos de estimación de  $N_e = 30$  muestras a considerar para realizar la regresión lognormal a través de optimización LAR. Cabe recordar que la predicción se realiza en cada iteración del funcionamiento del dispositivo, por lo que el resultado varía a medida que se cuenta con una cantidad mayor de estimaciones de la perturbación. Así, la respuesta del predictor frente a las entradas descritas se presenta, para dos instantes de tiempo representativos, en la Figura 9.7.

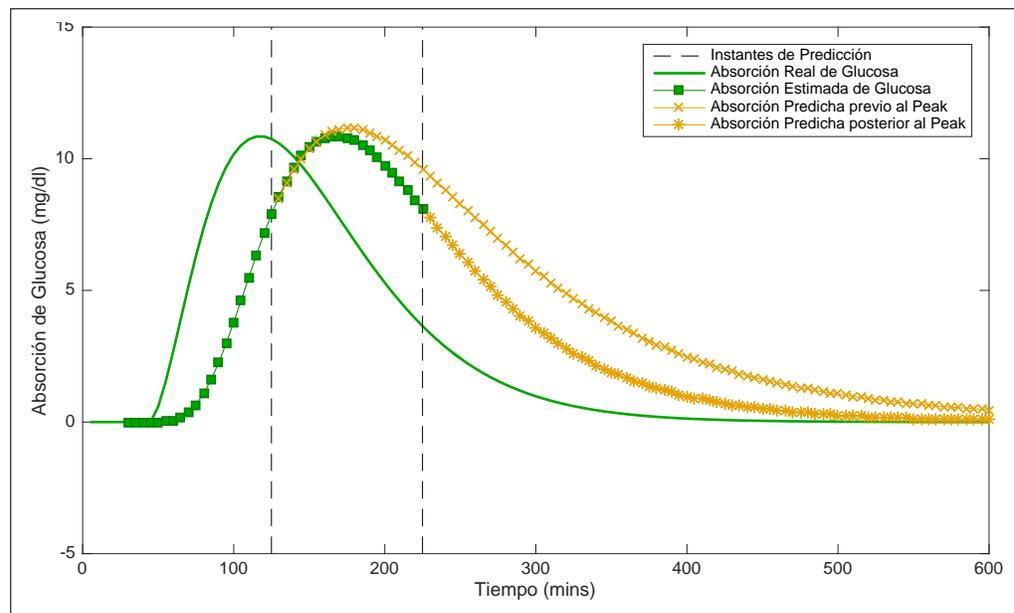


Figura 9.7: Predicción de absorción de glucosa en diversos instantes del proceso. Con estos resultados, se resalta el hecho de que las predicciones resultantes dependen del tiempo transcurrido desde la detección de la ingesta, un motivo más para minimizar este retardo. Adicionalmente, el predictor requiere al menos 8 estimaciones no nulas de ingesta para realizar una predicción efectiva tanto en magnitud como en distribución del perfil de absorción. En específico, se tienen tres casos.

Primero, antes de ocurrido el *peak* de absorción la predicción no es tan precisa, con

un error RMS de  $2,604 \text{ mg/dl}$  8 instantes (40 minutos) antes del *peak*, debido a que la información de las estimaciones no es suficiente para determinar en forma precisa el máximo y la duración de la absorción. Por consiguiente, la curva de predicción resultante puede depender del dominio de búsqueda del proceso de optimización.

Segundo, durante la cresta de la curva de absorción se produce el mínimo error de predicción,  $1,920 \text{ mg/dl}$ , debido a que con este valor ya no se requiere estimar la magnitud de la curva, sino solo su forma. Y por último, una vez ocurrido el *peak* la estimación vuelve a degradarse, aunque de menor manera alcanzando un error de  $2,415 \text{ mg/dl}$  8 instantes después, debido a que el perfil original no es precisamente una curva lognormal y, por tanto, no es posible obtener una predicción totalmente perfecta para todos los datos.

Para ejemplificar lo anterior, en la Figura 9.7 se presentaron dos predicciones, realizadas 8 instantes (40 minutos) antes y después de ocurrido el máximo de la estimación del perfil de aparición de glucosa en el torrente sanguíneo. Si bien el predictor puede fallar en estimar el máximo del perfil de absorción previo a que este ocurra, la predicción nunca se desvía mayormente del valor real por lo que la respuesta de este componente tiene solo cambios suaves durante una misma ingesta. Aún así, el alza de la absorción solo corresponde al 25 % de la duración del proceso por lo que los resultados aquí hallados son suficientemente positivos para aportar información valiosa al controlador.

Finalmente, cabe mencionar que, aún cuando el observador puede estimar el efecto de las ingestas en la glucemia cuando estas se superponen temporalmente, el algoritmo de predicción, tal como fue diseñado, es incapaz de realizar predicciones correctas en estas situaciones. Esta complejidad no fue abordada debido a que el trabajo se enfocó, principalmente, en probar la factibilidad de realizar control autónomo en presencia de ingestas que, en primera instancia, corresponden a eventos individuales.

Sin embargo, dado que la absorción total corresponde a la superposición del efecto de las múltiples ingestas, sería posible reconfigurar el observador para detectar nuevas ingestas aún durante la duración de otra. Luego, las predicciones realizadas sobre la primera ingesta, hasta el momento de detección de una segunda, podrían utilizarse para descomponer la superposición de los efectos de ambas en las estimaciones del sistema. Aún así, esta metodología corresponde solo a una sugerencia de entre una amplia gama de técnicas posibles para superar esta problemática.

## **9.2 Evaluación en Lazo Cerrado**

Una vez analizado el funcionamiento componente a componente del sistema diseñado de páncreas artificial, se procede a evaluar el desempeño del conjunto completo en operación simultánea. Para esto, se realiza un análisis comparativo del sistema en lazo cerrado regulado, primero, por un controlador predictivo convencional, y luego por el controlador predictivo de ingestas propuesto.

Cabe mencionar que ambos controladores cuentan con una operación semejante, puesto que ambos provienen de la técnica GPC, y son comparados precisamente para destacar cómo la inclusión de la información inferida sobre la ingesta afecta la regulación de la glucemia, en este caso, a través de las predicciones de su comportamiento natural, o respuesta no forzada, considerada en la ley de control.

### **9.2.1 Desempeño del Control Predictivo Convencional**

En este primer caso, el controlador predictivo en lazo cerrado utiliza el modelo identificado adaptivamente, con una previa transformación a formato ARIX para incorporar un factor integrativo, y una referencia oscilatoria en formato de pulsos cuadrados de  $10 \text{ mg/dl}$  centrados en torno al objetivo de  $100 \text{ mg/dl}$  y con un período ultradiano cercano al tercio de día.

Esta clase de controladores cuenta con 3 parámetros esenciales para su sintoniza-

ción: largo del horizonte de predicción  $N_p$ , largo del horizonte de control  $N_u$ , y una secuencia de pesos para los controles futuros  $\lambda$ . En forma general, dada la baja complejidad del modelo lineal y la estrategia de control deslizante, el controlador no es mayormente sensible al horizonte de control, por lo que este se puede fijar como  $N_u = 1$  para reducir el tiempo de optimización de la ley de control al convertir un proceso de inversión matricial de  $N_u \times N_u$  en una inversión escalar (Clarke *et al.*, 1987). Adicionalmente, esto permite reducir el vector de pesos también a un único valor escalar.

Los parámetros restantes son escogidos en función del funcionamiento del sistema en lazo cerrado. Dado que la respuesta del sistema en lazo cerrado depende tanto del horizonte de predicción como del peso del control, es necesario fijar uno de ellos para determinar el otro. Así, el peso  $\lambda$  se fijó en  $10^6$  para mantener la variable manipulada dentro de un rango de acción razonable y se procedió a analizar la respuesta del sistema frente a una ingesta y en lazo cerrado para diversos horizontes de predicción.

En la Figura 9.8 se observa el resultado del experimento anterior. Por un lado, es posible notar que un horizonte de predicción muy pequeño garantiza una respuesta suave y levemente subamortiguada, sin embargo, su período de estabilización es muy alto. Por otro, al aumentar el horizonte de predicción disminuye a su vez el efecto amortiguamiento, lo que produce respuestas oscilatorias. Esto es positivo, en tanto es necesaria la oscilación de la glucemia para mantener excitado el sistema identificador y, por tanto, el páncreas artificial.

No obstante, lo anterior también genera un sobredisparo negativo producto del control, lo que indica que es posible incurrir en riesgosos eventos de hipoglucemia que pueden comprometer la salud del paciente tanto en el corto como largo plazo. En consecuencia, se escoge un valor intermedio  $N_p = 10$  en virtud del cual la glucemia es capaz de seguir la referencia en el corto plazo sin generar un mayor

episodio de hipoglucemia.

La elección anterior se respalda en base a tres índices de desempeño expuestos en la Tabla 9.1: la glucemia postprandial, el error RMS respecto del valor óptimo de  $100 \text{ mg/dl}$  ( $e_{RMS}$ ), y el error RMS de todos los valores fuera del rango de tolerancia de control de  $[80, 140] \text{ mg/dl}$  ( $e_{b,RMS}$ ) para permitir una comparación más justa dada la referencia oscilatoria. Cabe mencionar que no se consideran horizontes de predicción superiores pues desestabilizan el sistema en lazo cerrado.

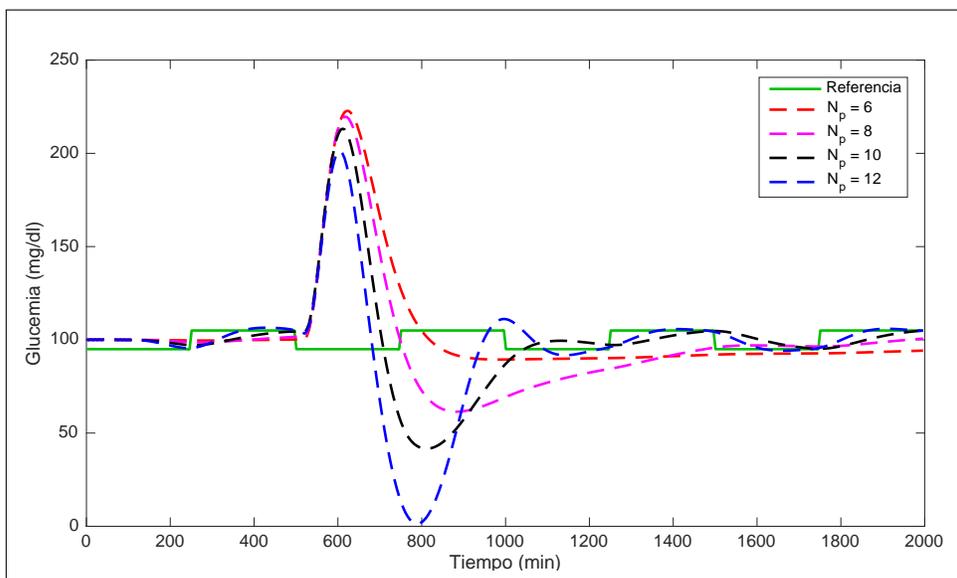


Figura 9.8: Respuesta de glucemia en lazo cerrado para distintos tamaños de ventanas de predicción

Tabla 9.1: Comparación de GPC para distintos valores de  $N_p$

$N_p$	$G_{pp}$ (mg/dl)	$e_{RMS}$ (mg/dl)	$e_{b,RMS}$ (mg/dl)
6	222 ↑	28,883	22,618
8	220 ↓	29,618	23,456
<b>10</b>	213 ↓	<b>28,029</b>	<b>22,513</b>
12	<b>197</b> ↓	31,469	25,279

El tiempo de estabilización no se ha considerado en la evaluación en tanto el con-

trol predictivo convencional es incapaz de superar por si mismo el efecto de la perturbación externa desconocida, al menos hasta que el efecto de esta sobre el sistema ha cesado.

Adicionalmente, en la Figura 9.9 se expone la variación de la variable manipulada durante el experimento de control predictivo en lazo cerrado para los diversos horizontes de control estudiados. Aquí se observa que, mientras más pequeño el horizonte, la infusión tiende al valor basal, mientras que al aumentar esta se asemeja de mayor forma a un único bolo inyectado en un único instante de tiempo, aunque la semejanza no es total debido a que el controlador posee una respuesta suave en el tiempo a diferencia del control manual.

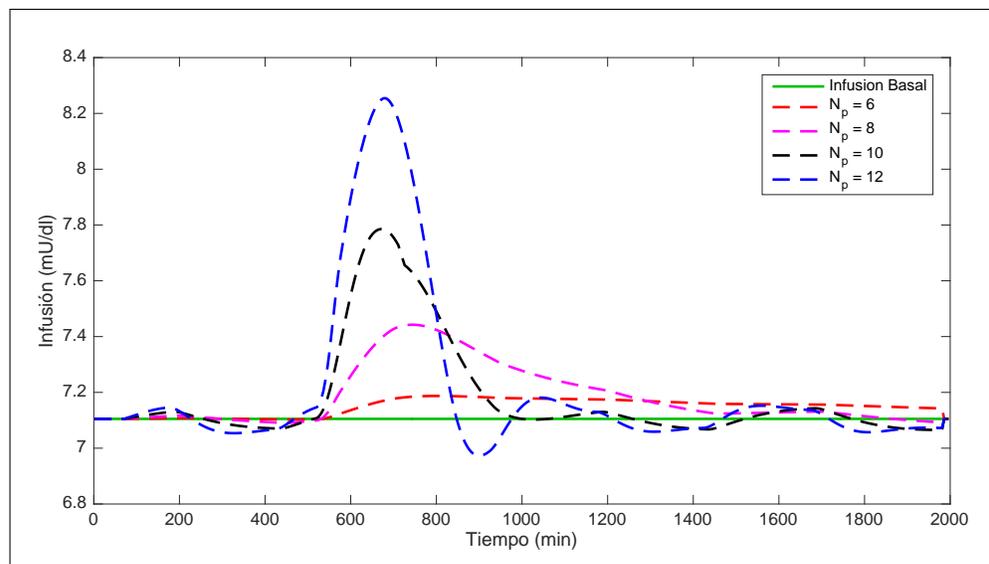


Figura 9.9: Infusión de insulina en lazo cerrado para distintos tamaños de ventanas de predicción

En general, la hipoglucemia observada se debe a que la acción de la infusión de insulina aumenta durante un período muy prolongado de tiempo. Esto se produce puesto que el controlador percibe un cambio en la dinámica de glucosa, producto de la ingesta, a través del modelo identificado pero es incapaz de realizar predicciones precisas pues no tiene conocimiento de la perturbación subyacente. Este

comportamiento corresponde exactamente al que se desea superar con el controlador de perturbaciones propuesto.

Por último, se expone en la Figura 9.10 la respuesta en lazo cerrado de glucemia para el controlador GPC con los parámetros escogidos. En esta, en específico, se puede observar un tiempo de anulación de la ingesta cercano a los 206 minutos, lo que es positivo al disminuir respecto del caso con infusión basal, pero también se cuenta con una sobreoscilación negativa de 340 minutos de duración, lo cual puede ser perjudicial para la salud del paciente.

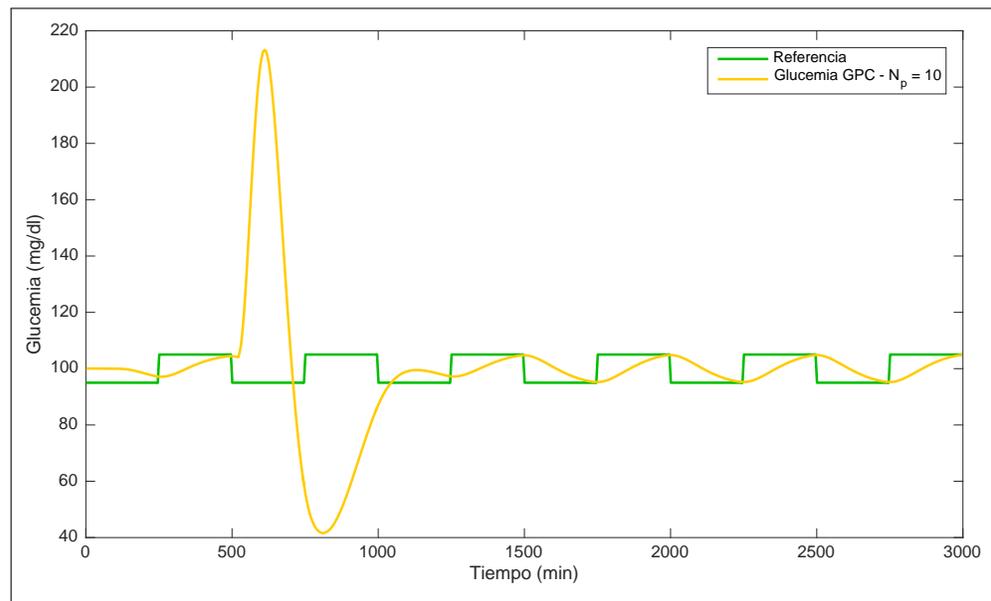


Figura 9.10: Respuesta de glucemia en lazo cerrado con control predictivo generalizado convencional y ventana de predicción de 10 muestras

No obstante, destaca también la capacidad reguladora en ausencia de ingestas, en virtud de la cual la glucemia puede mantener oscilaciones de baja magnitud en forma suave dentro de rango  $[95, 105] \text{ mg/dl}$ . Como se ha mencionado anteriormente, es este modo de operación el que permite excitar al identificador para adaptarse a cambios en la dinámica fisiológica del paciente para obtener un modelo representativo que permita al resto de componentes mantener su correcto funcionamiento.

### 9.2.2 Desempeño del Control Predictivo de Ingestas

En este segundo caso, se utiliza el controlador predictivo robusto para rechazo de ingestas propuesto. Así, a diferencia del caso anterior, la respuesta en lazo cerrado de este nuevo sistema incluye al observador y predictor de ingestas actuando en paralelo al controlador para alimentarlo con información suficiente para mejorar la terapia de insulina.

Respecto de los parámetros de sintonización del GPC, se consideran los mismos parámetros escogidos anteriormente correspondientes a  $(N_p, N_u, \lambda) = (10, 1, 10^6)$  con el fin de realizar una comparación justa entre ambos controladores.

Así, se realizó una simulación semejante al caso previo, con la misma referencia oscilatoria e ingesta como entradas del sistema completo. Como resultado, se expone en la Figura 9.11 ambas respuestas de glucemia en lazo cerrado, con el controlador de ingestas y con el GPC convencional antes analizado.

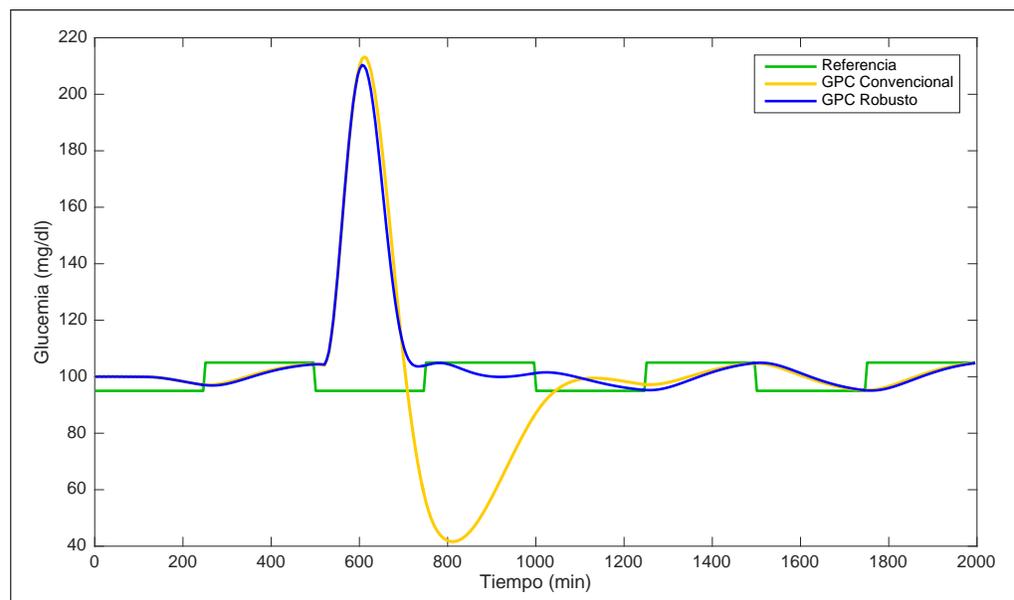


Figura 9.11: Respuesta de glucemia en lazo cerrado para distintos tamaños de ventanas de predicción

El principal resultado positivo de este nuevo controlador corresponde a la capa-

cidad de predecir con mayor precisión el comportamiento futuro del organismo y, por tanto, evitar sobreoscilaciones en el control de glucemia una vez ocurrido el *peak* de absorción de ingesta. Más aún, el tipo de respuesta sobreamortiguada que se genera descarta por completo la posibilidad de un episodio hipoglucémico dañino.

Cuantitativamente, esta respuesta presenta índices de desempeño considerablemente superiores respecto del control convencional, los que se resumen en la Tabla 9.2. Esto se debe, esencialmente, a que el tiempo de estabilización disminuye a un valor de 220 minutos. Esto implica, además, que es posible utilizar este sistema en un individuo con una rutina de dieta realista con comidas cada 4 o 5 horas en promedio.

Tabla 9.2: Comparación entre GPC con predicción de ingesta, llamado robusto, o convencional

GPC	$G_{pp}$ (mg/dl)	$t_{steady}$ (min)	$e_{RMS}$ (mg/dl)	$e_{b,RMS}$ (mg/dl)
Robusto	<b>209</b> ↓	<b>220</b>	<b>21,460</b>	<b>20,853</b>
Convencional	213 ↓	546	28,029	22,513

Sin embargo, se destaca que el sistema continúa sin capacidad de contrarrestar completamente el alza inicial de glucemia generada por la ingesta. En este caso, esto se debe a que previo al máximo de la curva de absorción, no es posible realizar una estimación precisa de la curva completa para predecir correctamente la perturbación futura, por lo que la predicción es descartada inicialmente para evitar desestabilizar el organismo del paciente.

Sobre esto último, queda en evidencia por qué los dispositivos actuales prefieren recurrir a la intervención del paciente para indicar, preferentemente previo a la alimentación, la cantidad de carbohidratos que ingerirán y el bolo de insulina que se debe suministrar como dosis para compensar su sistema. No obstante, como se verá en la siguiente sección, existen técnicas complementarias que pueden apoyar

a contrarrestar las hiperglucemias.

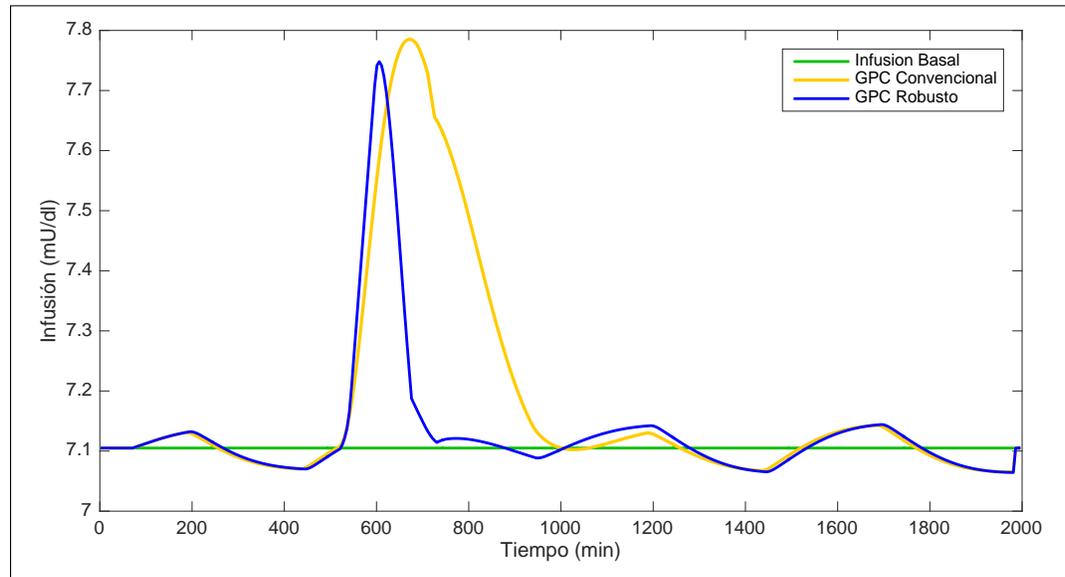


Figura 9.12: Infusión de insulina en lazo cerrado para distintos tamaños de ventanas de predicción

Previo a esto, se muestra en la Figura 9.12 el comportamiento de la infusión de insulina inyectada al paciente según las indicaciones del controlador. En comparación con el control convencional, se percibe que el conocimiento certero de la perturbación futura, que indica alzas de glucemia, permite la infusión de un bolo temprano y de mayor concentración temporal para eliminar, principalmente, el efecto residual de la absorción de glucosa tras su *peak*. Adicionalmente, este nuevo controlador logra una mejor terapia de infusión en base a una menor cantidad de insulina inyectada.

### 9.3 Apoyo Heurístico Complementario

Dados los resultados obtenidos con el controlador predictivo robusto diseñado para rechazar ingestas, queda explícita la posibilidad de minimizar el tiempo de estabilización del organismo del paciente sin incurrir en eventos riesgosos de hipoglucemia. No obstante, también se observa una de las principales limitaciones del problema de estimación y control de ingestas en tiempo real.

El proceso de predicción propuesto requiere una cantidad considerable de estimaciones del proceso de absorción de glucosa son requeridas para obtener predicciones útiles. Esto, al considerar que el tiempo de muestreo es razonablemente alto, se traduce en que el controlador debe esperar un período no menor (30 ~ 50 min) hasta poder oponerse efectivamente al alza de glucemia. Debido a esto, una vez transcurrido el retardo de predicción un gran porcentaje de la ingesta ya se ha absorbido libremente, lo que provoca las situaciones observadas de hiperglucemia.

Aún así, los algoritmos propuestos permiten obtener suficiente información para poder apoyar y mejorar la terapia de insulina. Esto se ha visto y demostrado al incorporarlos en técnicas de control predictivo. No obstante, y como se mencionó previamente, esta no corresponde necesariamente a una estrategia óptima para el control de páncreas artificiales. La información obtenida sobre la ingesta cuenta con un mayor potencial que puede ser explotado mediante otras técnicas no convencionales como control heurístico.

Por ejemplo, en base a experiencia, los pacientes suelen realizar una infusión única de un bolo concentrado de insulina para contrarrestar con antelación el efecto de alza de glucemia producto de una ingesta, una dinámica que es fácilmente replicable en una acción autónoma con los datos que maneja el algoritmo desarrollado mediante la señal de detección de ingesta.

A continuación se describe un ejemplo de la utilización, funcionamiento y combinación de estas técnicas heurísticas con el controlador basado en modelos ya implementado. Así, se establece que, al detectar un evento de ingesta, se ignora temporalmente la ley de control para realizar una infusión en bolo de alta concentración correspondiente a una dosis del 150% de la concentración basal durante el período en que se carece información del predictor con el fin de complementar la terapia de insulina en base a su comportamiento conocido y el esperado.

Cabe destacar que este control heurístico corresponde solamente a un ejemplo, sin mayor fundamento, para destacar que la interacción entre técnicas permite evitar hiperglucemias e hipoglucemias en forma conjunta. La respuesta en lazo cerrado del sistema con este nuevo regulador se muestra en la Figura 9.13 en conjunto con la respuesta con el controlador predictivo de ingestas previamente descrito.

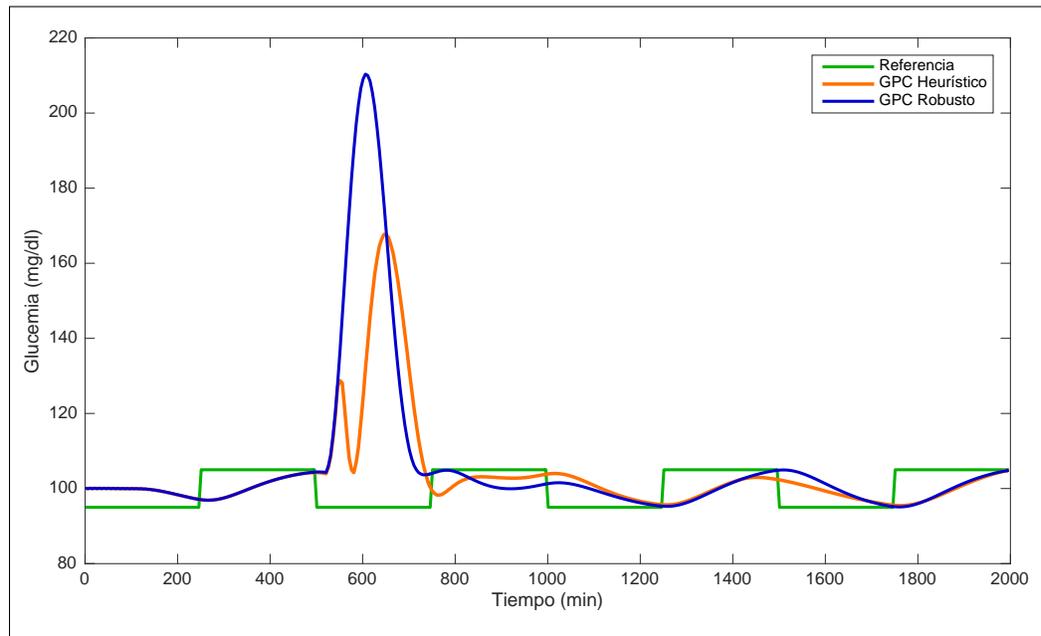


Figura 9.13: Implementación de un control heurístico de apoyo

En la Tabla 9.3 se tiene un resumen del comportamiento de la nueva respuesta en lazo cerrado. De aquí, se desprende que la utilización de una técnica heurística, basada en la experiencia, en conjunto con un control basado en modelos permite obtener claramente lo mejor de ambos si sus acciones son efectivamente configuradas para actuar en los momentos de mayor conveniencia.

Tabla 9.3: Comparación del desempeño del controlador con apoyo heurístico

GPC	$G_{pp}$ (mg/dl)	$G_{peak}$ (mg/dl)	$e_{RMS}$ (mg/dl)	$e_{b,RMS}$ (mg/dl)
Robusto	209 ↓	211	21,460	20,853
Heurístico	<b>148 ↑</b>	<b>168</b>	<b>13,134</b>	<b>11,736</b>

Así, se ve que el *peak* de alza de glucemia logra reducirse drásticamente a un valor

que, si bien aún no está dentro del rango saludable, sí es aceptable en el caso de un paciente con T1DM. Asimismo, se logra una medición postprandial dentro de lo esperado ( $< 180 \text{ mg/dl}$ ) y una clara reducción del error de desviación respecto de la concentración basal de glucosa objetivo.

En consecuencia, si un sistema de páncreas artificial se conforma solo por los dispositivos básicos correspondientes a bomba de infusión y glucómetro, la utilización combinada de técnicas de control ayuda a suplir la falta de información en tiempo real y alcanzar una terapia de insulina más efectiva y veloz, gracias a las técnicas heurísticas, pero a la vez estable, gracias al control basado en modelos. Adicionalmente, se destaca el gran potencial de las estimaciones de absorción de glucosa para mejorar la terapia de infusión.

#### **9.4 Implementación y Consideraciones**

Si bien el algoritmo propuesto para páncreas artificial presenta interesantes y positivos resultados en términos de control completamente automatizado de glucemia frente a eventos desconocidos de ingesta, su implementación en un dispositivo real para utilización en pacientes con T1DM no es directa.

Diversos son los cuidados y consideraciones que deben tenerse en cuenta para configurar un dispositivo que no comprometa la salud e integridad de los pacientes que lo utilicen. Algunos de estos se relacionan con la configuración del sistema propuesto, y otros, con aspectos que no han sido considerados en este estudio por ser una primera aproximación al problema de terapia de diabetes autónoma. Las más importantes de estas consideraciones se detallan a continuación.

##### **9.4.1 Parámetros y Sintonización**

Entre todos los componentes que conforman el algoritmo de control autónomo de páncreas artificial se presentan variados parámetros que deben ser ajustados para

que el sistema pueda funcionar en forma efectiva frente al organismo de pacientes con T1DM.

No obstante, en el desarrollo de estos subsistemas se ha optado por minimizar la complejidad del algoritmo completo. Así, en algunos casos ha sido posible aprovechar las características del problema y la estructura de modelo de identificación utilizado para reducir el efecto de variados parámetros en uno único. En otros, como se verá a continuación componente a componente, existen metodologías y criterios precisas para asignarles valores apropiados.

En primer lugar, sobre el identificador, se mencionó que cuenta con tres parámetros: covarianza de transición de estimación  $Q$ , covarianza de medición  $\sigma^2$  y factor de olvido  $\mu$ . El primero de estos parámetros no tiene mayor incidencia en el funcionamiento del páncreas artificial y solo basta, sin mayores consideraciones, que corresponda a una matriz definida positiva. El segundo parámetro no es libre sino que depende de la tecnología pues se define como la varianza de medición del sensor glucómetro incorporado en el páncreas artificial a utilizar. El último, por otro lado, es el único que debe ser determinado experimentalmente y afecta directamente el funcionamiento de todo el sistema.

Idealmente, para asignar un valor al factor de olvido, será necesario obtener un conjunto de datos correspondientes a mediciones continuas de glucemia de OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*), o test de tolerancia oral a la glucosa, junto con marcas de tiempo que indiquen cuándo se estima que ha cesado la absorción. De esta forma, se podrán utilizar los datos de diversos pacientes reales con el subsistema identificador para sintonizar iterativamente el factor de olvido de modo que se pueda recuperar un modelo estable tras las ingestas. Se destaca, además, que se deberá considerar  $\mu > 1$  para suprimir el efecto del ruido de medición.

En segundo lugar, tras diversas simplificaciones, el observador de ingestas también

cuenta con tres parámetros relevantes: la ganancia de estimación  $\gamma$ , el umbral de detección  $h_\theta$  y un polo  $\alpha$  cuya magnitud determina la velocidad de convergencia de la estimación. Este último parámetro se puede fijar en función de la tecnología de sensor utilizada, tal que  $\alpha = 1/T_s$ , para maximizar el rango de frecuencia en que es posible estimar efectivamente una perturbación.

A su vez, el otro par de parámetros debe sintonizarse en función de la respuesta en lazo abierto del organismo de los pacientes. Para ello, puede utilizarse una base de datos de experimentos de ingesta oral de glucosa, para distintos pacientes, con el fin de calibrar las absorciones estimadas a través de  $\gamma$  dado el ambiente controlado en que realizan las ingestas donde su carga glucémica asociada es conocida.

Sin embargo, en una aplicación real será necesario agregar un mayor grado de complejidad al proceso de filtrado de la estimación debido a la presencia de ruidos y otras perturbaciones que aquí no fueron consideradas. Por tanto, es de esperar que el umbral  $h_\theta$  de detección sea reemplazado por otros elementos y parámetros que definan la dinámica de un nuevo filtro de estimaciones.

En tercer lugar, el predictor cuenta con un único parámetro que, si bien no afecta las predicciones, sí permite agregar un nivel de seguridad para proteger la salud del paciente. Este parámetro es el ajuste mínimo de la regresión lognormal de las estimaciones que es necesario que el subsistema alcance para que sus predicciones sean consideradas como información útil y positiva para mejorar la terapia de control.

Un ajuste superior al 85 % se definió como positivo en este trabajo, mas se destaca que en una aplicación real, donde existen otras perturbaciones, se requerirá una cota más conservadora. Así, será necesario realizar pruebas en lazo cerrado para determinar experimentalmente un valor que permita un rango de operación seguro para los pacientes.

Por último, valores para otros dos parámetros deben ser definidos en el control, uno correspondiente al horizonte de predicción  $N_p$  y otro al peso del cambio en controles  $\lambda$ . Al igual que con el predictor, estos requieren un vasto análisis del sistema en lazo cerrado. Debido a esto, es necesaria una segunda etapa de estudio con pacientes reales, lo que corresponde a un proceso largo en el que se debe realizar una minuciosa elección de los pacientes de prueba y una supervisión activa para evitar comprometer su salud durante la toma de datos.

En suma, el algoritmo de páncreas artificial autónomo aquí desarrollado cuenta, en total, con 6 parámetros que deben ser sintonizados en dos etapas de estudio: una primera en lazo abierto a partir de pruebas de ingesta oral de glucosa y una segunda en lazo cerrado con pacientes reales bajo extrema precaución, cuidado y supervisión.

#### **9.4.2 Manejo de Ruidos**

Una de los principales aspectos no considerados en las simulaciones de este trabajo son otro tipo de perturbaciones aparte de la ingesta. Debido a esto, la aplicación de los algoritmos propuestos frente a mediciones de un organismo real en base a verdaderos dispositivos físicos puede producir diversas inestabilidades u otras problemáticas que, claramente, deben ser prevenidas.

Entre estas, las principales perturbaciones que se encuentran en una aplicación real pueden ser de dos tipos: ruidos en los procesos medición e infusión de insulina, que dependen principalmente de las características de los dispositivos utilizados, y pérdida de datos en el sensor, lo que puede ocurrir por interrupción de su operación al acabarse su vida útil, entre otras situaciones.

No obstante, si se analiza el sistema propuesto, es posible notar que el identificador adaptivo es la principal interfaz de comunicación entre el organismo del paciente y el resto del proceso de control. Por tanto, si se logra una estimación precisa de mo-

delo lineal instantáneo será posible mitigar los errores en el resto de componentes del páncreas artificial producto de estas perturbaciones no deseadas.

Para lograr esto, distintas técnicas pueden utilizarse en cada situación. Por un lado, para el caso de ruidos en los procesos, el Filtro Extendido de Kalman de primer orden utilizado debe ser modificado para estimar tanto parámetros como el estado, correspondiente a los valores reales de glucemia en el organismo, del modelo objetivo. Entre los algoritmos del estado del arte que destacan para esta tarea se tienen las técnicas de SOEKF (*Second Order Extended Kalman Filter*) (Sadeghi y Moshiri, 2007) y UKF (*Unscented Kalman Filter*) (Julier y Uhlmann, 1997), ambas enfocadas tanto en la estimación de parámetros como de estado en sistemas principalmente no lineales.

Por otro lado, la situación de control estable bajo pérdida de mediciones en el sensor ha sido ya ampliamente estudiada en la literatura (Mhaskar *et al.*, 2007; de la Pena y Christofides, 2008) de donde se desprende que es necesario reconfigurar el identificador adaptivo en forma híbrida de forma tal que la corrección de modelo identificado tenga baja ganancia cuando hay pérdida de datos y opere como ya fue descrito en caso contrario.

### **9.4.3 Implementación y Tratamiento del Paciente**

Para la implementación del algoritmo propuesto en un sistema físico de páncreas artificial, se recomienda la utilización de los dispositivos diseñados por la empresa Medtronic Diabetes. La elección de utilizar los productos de Medtronic Diabetes se debe a que esta empresa, a parte de ser pionera y líder en el mercado, es una de las bases y fuentes mas relevantes en la estandarización del funcionamiento de sistemas de páncreas artificial.

Por ejemplo, en función de sus productos de la línea MiniMed<sup>®</sup>, el actuador se encuentra generalmente incorporado al interior del procesador como un dispositivo

único conectado a través de la cánula al costado del vientre del usuario y portado en su bolsillo. Asimismo, la comunicación de sus sensores Enlite<sup>®</sup>, con un tiempo de muestreo por defecto de  $T_s = 5$  minutos, y el procesador se realiza a través de tecnología *Bluetooth*.

Respecto de los elementos que componen el páncreas artificial, cada paciente requiere de un monitor continuo de glucosa, un reservorio y una bomba infusora de insulina, y un elemento procesador, esto es, una minicomputadora dedicada en forma única al apoyo de la terapia de insulina.

La configuración de estos elementos en relación al paciente se describen en el diagrama de la Figura 9.14. Aquí, el actuador corresponde al conjunto formado por la bomba, el reservorio de insulina y la cánula de infusión que se conecta a nivel intramuscular en el paciente. Por otro lado, el sensor corresponde al monitor de glucosa, también conectado a nivel muscular, y el procesador a la microcomputadora que realiza el seguimiento del control y, en este caso, se espera que además decida en forma autónoma la tasa de infusión de insulina en función de los algoritmos desarrollados.

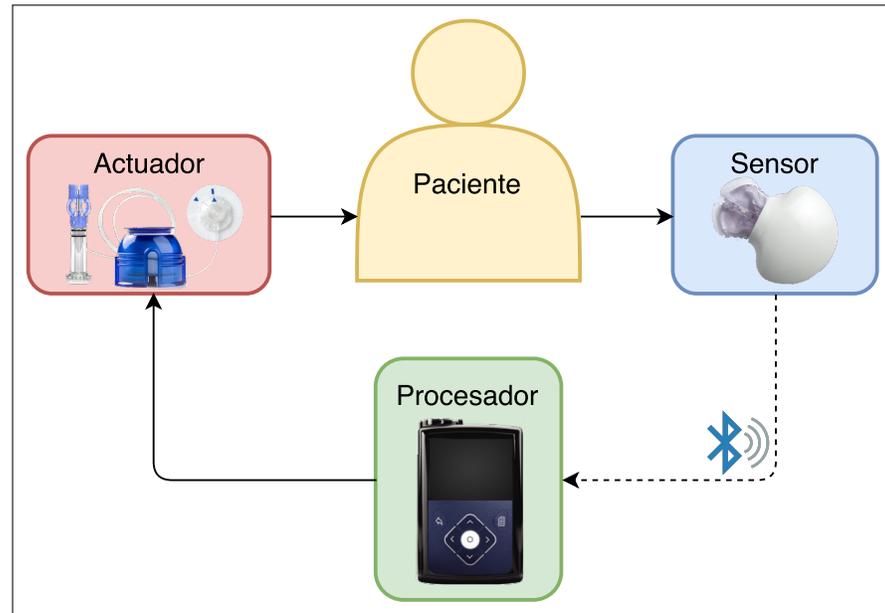


Figura 9.14: Diagrama de conexión de componentes físicos de un sistema de páncreas artificial

Una vez configurado el sistema físico del páncreas artificial se deberá proceder a sintonizar los parámetros en base a las recomendaciones dadas anteriormente. Se destaca que esto corresponde al proceso de validación del funcionamiento del algoritmo y, debido a que involucra experimentación con pacientes reales, tiene una larga duración y requiere de la aprobación de un comité ético supervisor correspondiente. Así, tras realizadas las pruebas en lazo abierto y cerrado, se habrán identificado tanto los valores de los parámetros de sintonización como algunos posibles puntos débiles del algoritmo que será necesario mejorar para, finalmente, alcanzar una aplicación efectiva en contextos con pacientes reales.

Como últimas consideraciones, es necesario que cada paciente que desee utilizar un dispositivo de páncreas artificial completamente autónomo pase por un proceso de inducción y capacitación en el uso, recalibración y supervisión del sistema de control. Este es un proceso que suele durar 1 a 2 semanas con los dispositivos comerciales actuales, pero en este caso, debido a la mayor complejidad y riesgos en juego, la duración de esta etapa podría duplicarse.

Entre los elementos a abordar durante esta capacitación se incluyen:

- Manejo del dispositivo procesador para revisar datos históricos del control de su diabetes.
- Recambio de componentes como la cánula de infusión y el sensor una vez alcanzan su período de vida útil.
- Análisis de alarmas (que deben ser configuradas para activarse en circunstancias de riesgo como hiperglucemias prolongadas o hipoglucemias) y metodologías para superar la situación.
- Hábitos básicos de rutina para la revisión del buen funcionamiento del controlador autónomo como, por ejemplo, observar si el dispositivo detecta en forma efectiva las ingestas.
- Recalibración del sistema para ajustarse a la fisiología específica del organismo del paciente en base a su experiencia propia con el dispositivo.

Finalmente, se destaca que el período de inducción del paciente también debe ser utilizado para evaluar si este puede ser un potencial usuario a largo plazo del dispositivo. Esto debido a que ciertas rutinas de vida pueden no ser compatibles con el sistema autónomo así como también ciertas personalidades, como pacientes poco responsables con su tratamiento. Por tanto, la responsabilidad de velar por la seguridad de todos los potenciales usuarios recae en quién distribuye el producto.

## 10. CONCLUSIONES

En este trabajo se presentó un nuevo algoritmo para automatización de terapias de infusión de insulina en pacientes con T1DM, a través de sistemas de páncreas artificial, capaz de operar en forma adaptiva respecto del organismo del paciente, detectar ingestas y estimar y predecir su proceso de absorción asociado en términos de tasa de aparición de glucosa en el torrente sanguíneo.

Los datos adquiridos en forma autónoma por el sistema contienen información útil para facilitar el desarrollo de estrategias de infusión de insulina que permitan rechazar la perturbación de la glucemia producto de la ingesta. Así, según el sistema propuesto en este trabajo, se incorporó esta información adquirida en una ley de control predictivo para determinar dosis en bolo óptimas de insulina que regulen la glucemia, sin intervención del usuario, frente a eventos de alimentación, con lo que se logró una mejora respecto del control predictivo convencional.

En específico, logra disminuir en un 60% el tiempo de estabilización de la glucemia, respecto del caso de control predictivo convencional, a un período cercano a 3,5 horas. Este resultado permite vislumbrar la posibilidad de aplicar estas técnicas *in vivo* debido a que un período de estabilización menor a 5 horas, tal como fue planteado en los objetivos de esta investigación, es necesario para garantizar que el paciente pueda sostener una rutina de alimentación saludable y, por tanto, una vida normal.

Una de las principales ventajas de esta metodología es que puede ser sintonizada para obtener una respuesta sobreamortiguada en lazo cerrado sin incurrir en un mayor aumento del tiempo de estabilización. Esto implica que el conocimiento del proceso de absorción del paciente permite al sistema planear las dosis a inyectar para estabilizar su glucemia sin riesgos mayores de provocar episodios de hipoglucemia que pueden comprometer su integridad física y fisiológica a corto y largo plazo.

En otro aspectos, se destaca que el observador de perturbaciones que se propuso, especia-

lizado en modelos ARX, mostró un excelente desempeño con un retardo de 15 minutos en la detección, cercano al mínimo del estado del arte (Dassau *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2014; Cameron *et al.*, 2009), al considerar el peor caso correspondiente a un tiempo de muestreo de 5 minutos en el sensor. Asimismo, la estimación es altamente efectiva al momento de determinar el perfil de distribución temporal del proceso de absorción y, en relación a la magnitud de la estimación, se cuenta con un grado de libertad para ajustar esta al proceso real en forma experimental. Como ejemplo, para el caso de una ingesta de carga glucémica promedio de  $200 \text{ mg/dl}$  la estimación presentó un bajo error de  $0,846 \text{ mg/dl}$ , sin considerar el retardo mencionado.

Por otro lado, como se esperaba, las curvas lognormales son una buena aproximación del perfil de absorción de glucosa y su utilización en predicción es ventajosa pues favorece positivamente el control. No obstante, la regresión lognormal requiere de al menos 8 datos no nulos para realizar un ajuste preciso lo que, al sumar el retardo de detección, se traduce en un tiempo cercano a 50 minutos antes de que al controlador se le proporcione información útil para rechazar el alza glucémica. Esto, por tanto, imposibilita la prevención de eventos de hiperglucemia tras la alimentación del paciente, por lo que las mediciones postprandiales con este nuevo sistema no mejoran considerablemente.

Aún así, una segunda ventaja importante del algoritmo propuesto, respecto de metodologías del estado del arte, corresponde al potencial del sistema de escalar progresivamente en eficiencia en función de la tecnología utilizada, principalmente en relación al monitor continuo de glucosa. Esto es, tanto el retardo en la detección de la ingesta, así como también el tiempo transcurrido desde esta hasta el comienzo de las predicciones, disminuyen en forma proporcional al tiempo de muestreo del sensor utilizado en el páncreas artificial.

Adicionalmente, dado que el sistema propuesto es independiente del proceso subyacente, que se considera una caja negra, es posible adaptar en forma autónoma la operación a una amplia gama de pacientes a través de estimación de parámetros específicos de cada uno en un modelo general. Por tanto, el algoritmo es adecuado para futuro desarrollo en

aplicaciones *in vivo*.

Aún más, configuraciones similares pueden ser utilizadas en otros contextos y aplicaciones de detección, estimación, predicción y control de perturbaciones donde el efecto de estas perturbaciones pueda ser descrito *a priori* a través de modelos, siempre y cuando las salidas del sistema sean estabilizables y el proceso tenga una respuesta finita, en el tiempo, frente a la perturbación.

En suma, el algoritmo de páncreas artificial diseñado puede adaptarse a diferentes pacientes e ingestas, es completamente autónomo y no requiere de la intervención del usuario para anunciar su alimentación, tiene una rápida respuesta tanto en detección como estimación de la absorción de glucosa e incorpora esta información en forma efectiva en una ley de control predictivo para mejorar considerablemente el desempeño de la terapia de infusión de insulina. Con todo lo anterior, se comprueba la hipótesis planteada en esta investigación y se satisfacen cada uno de los objetivos planteados.

Finalmente, se destaca que este trabajo corresponde a un primer acercamiento al problema de completa automatización de páncreas artificiales en tanto aborda solo el caso esencial correspondiente a la perturbación a través de ingestas, pero ignora otros eventos como períodos de sueño o actividad física. Por esto, restan bastantes avances que realizar en esta área para alcanzar finalmente una aplicación autónoma en un contexto real. Así, la futura investigación debe enfocarse en tres aspectos principales.

Primero, para un proceso tan complejo como la dinámica de glucosa e insulina en el organismo humano, las técnicas de control en lazo cerrado deberán combinar técnicas basadas en modelos con aspectos heurísticos de apoyo. Por un lado, el control basado en modelos como el aquí expuesto permite regular un sistema a través de un comportamiento previamente definido y configurado para mantener rangos de operación saludables y estrictos en base al conocimiento *a priori* de las dinámicas involucradas.

Por otro lado, las técnicas no convencionales o heurísticas, como sistemas de lógica difusa

o redes neuronales, permiten incorporar en la dinámica del dispositivo comportamientos inferidos a partir de estudio experimental de pacientes y también experiencia y conocimiento del usuario y su médico tratante (González y Cipriano, 2016; Ntaganda *et al.*, 2013; Russell *et al.*, 2014). De esta forma, una interacción entre ambos tipos de control puede lograr a la vez una regulación estable y estructurada en situaciones normales como también una respuesta efectiva frente a eventos no incluidos de forma directa en los modelos, tal como se vio anteriormente en el capítulo de resultados.

Segundo, cada uno de los principales eventos que alteran la dinámica de glucosa e insulina del organismo humano deben ser abordados mediante distintas estrategias que permitan obtener información útil en base a su comportamiento característico. En relación a la ingesta, a modo de ejemplo, sería útil incorporar un algoritmo capaz de aprender las rutinas de alimentación de un paciente, en base a las estimaciones de ingesta, con el fin de validar detecciones futuras.

Respecto de la actividad física y el sueño, existen actualmente algoritmos eficientes capaces de detectar estos eventos y estimar parámetros asociados a ellos en función de mediciones realizadas a través de un dispositivo móvil como un celular. En específico, mediante el uso de un sensor inercial de movimiento para la actividad física y sensor de sonido, información horaria y aprendizaje de rutinas para los ciclos de sueño.

Tercero, si se espera alcanzar una aplicación comercial de páncreas artificial para uso privado y personal, entonces las técnicas aquí desarrolladas, así como también avances futuros, deberán someterse a extensos procesos de prueba y experimentación con individuos de ambos sexos y amplio rango etario. Esto debido a que el contexto real de aplicación cuenta con complejidades que pueden no incluirse en los modelos de simulación. Por ejemplo, en este caso se han omitido otras perturbaciones en los procesos biológicos y se ha considerado, además, rutinas discretas de ingesta.

Lo anterior tiene por fin de validar el funcionamiento del dispositivo completo y poder

garantizar seguridad a sus potenciales usuarios, así como también que el uso de uno de estos dispositivos completamente autónomo mejorará su calidad de vida al liberarlos de gran parte de los cuidados, preocupaciones y miedos que son parte de la terapia manual de insulina.

Así, solo tras conjugar estos últimos dos aspectos será posible desarrollar un dispositivo tecnológico capaz de actuar como reemplazo apropiado, individual y completo del órgano correspondiente al páncreas, para uso en el día a día por pacientes con T1DM. No obstante, debido a los avances actuales y el tiempo que requiere el desarrollo y validación de estos sistema y procedimientos, este futuro no se vislumbra aún en un corto plazo menor a 5 años. En el entretanto, resta la seguridad de que se ha aportado con parte de las primeras piedras en la ruta al desarrollo de órganos artificiales.

## GLOSARIO

### 10.1 Definiciones

**Carga Glucémica** Propiedad de uno o un conjunto de alimentos que indica el nivel de alza de glucemia que provocaría su ingesta, en  $mg/dl$ .

**Hemoglobina Glucosilada** Heteroproteína de la sangre que es producto de la asociación de hemoglobina con glúcidos unidos a cadenas carbonatadas.

**Hiper glucemia** Condición de riesgo en que el plasma sanguíneo presenta una concentración elevada de glucosa por tiempos prolongados. En general, se suele considerar como  $> 140 mg/dl$  en individuos sanos y  $> 180 mg/dl$  en pacientes de T1DM.

**Homeostásis** Regulación y equilibrio alcanzado en forma natural por el organismo a través de interacción de todos sus agentes.

**Hipoglucemia** Condición de riesgo en que el plasma sanguíneo presenta una baja concentración de glucosa. En general, se suele considerar como  $< 80 mg/dl$  en individuos sanos y  $< 70 mg/dl$  en pacientes de T1DM.

**Índice Glucémico** Propiedad intrínseca de los alimentos que indica el porcentaje de carbohidratos que realmente es absorbido por el cuerpo y depende, entre otros aspectos, de la composición química de los alimentos y su tasa de degradación estomacal, esto es, si su digestión es rápida o no.

***In silico*** Dícese de la experimentación a través de simulaciones computacionales.

***In vivo*** Dícese de la experimentación con pacientes vivos.

**Glucemia** Concentración de glucosa en el plasma sanguíneo.

**Postprandial** Generalmente relativo a una medición glucosa, corresponde a aquella realizada aproximadamente 2 *hrs* luego de la ingesta donde se espera el cuerpo haya

regulado la glucemia a un nivel inferior a  $180 \text{ mg/dl}$ .

**Prandial** Relativo a la alimentación o ingesta.

**Sistema propio** Aquel en que la medición no depende de controles presentes o futuros.

**Ultradiano** Período de tiempo menor a las  $24 \text{ hrs}$ . En general, gran mayor de las actividades biológicas del cuerpo poseen rutinas de este tipo.

## 10.2 Acrónimos

**ARIX** Modelo discreto y lineal de series de tiempo con factor integrativo que incluye factores autoregresivos tanto para el estado del sistema como para la entrada exógena.

**ARX** Modelo discreto y lineal de series de tiempo que incluye factores autoregresivos tanto para el estado del sistema como para la entrada exógena.

**CGM** *Continuous Glucose Monitor*. Monitor continuo de glucosa o glucómetro.

**DM** Diabetes Mellitus.

**DMC** *Dynamix Matrix Controller*. Técnica que utiliza conocimiento respuestas al escalón y/o impulso de una planta para realizar un control predictivo para que su salida converga a una trayectoria predefinida.

**EKF** *Extended Kalman Filter*. Corresponde a una versión extendida del clásico Filtro de Kalman para estimación de estados de un sistema no lineal, donde la linealización se realiza en forma iterativa para adecuar la ganancia del filtro a los cambios del sistema.

**GPC** *Generalized Predictive Control*. Técnica de control basado en modelos que consiste en la utilización de un modelo CARIMA para predecir el comportamiento de un proceso y minimizar su error futuro respecto de una trayectoria de referencia previamente definida dado un horizonte de control.

**HbA1C** Test de medición de hemoglobina glucosilada que permite aproximar la glucemia promedio en un período correspondiente a los últimos 3 meses.

**LAR** *Least Absolute Residuales*. Método de optimización que minimiza el error absoluto de una regresión despreciando *outliers* en el conjunto de datos.

**OGTT** *Oral Glucose Tolerance Test*. Es una prueba que busca medir la tolerancia de un organismo a la glucosa y consiste en realizar una ingesta individual de una cantidad conocida de glucosa pura y analizar, a través de mediciones de glucemia, la respuesta del sistema en relación a su máximo disparo y tiempo de estabilización.

**PRBS** *Pseudo-random Binary Sequence*. Señal de tren de pulsos aleatorios utilizada, principalmente, con el fin de excitar sistemas para realizar identificación de parámetros.

**SCB** *Special Coordinate Basis*. Corresponde a una transformación de un sistema en espacio de estados que expone las estructuras de sus ceros finitas e infinitas y las divide según su observabilidad, controlabilidad y relación con entradas y salidas.

**SISO** *Single-Input Single-Output*. Concepto utilizado para describir sistemas compuestos por una única entrada y una única salida.

**SOEKF** *Second-Order Extended Kalman Filter*. Es una versión más avanzada del Filtro Extendido de Kalman donde se utilizan representaciones de segundo orden para estimar simultáneamente estados como parámetros del sistema.

**STAR3** *Sensor-Augmented Pump Therapy for HbA1C Reduction*. Corresponde a una base de datos de Medtronic Diabetes obtenida a través de experimentación con terapia de bomba de insulina y sensores aumentados para reducción del índice de hemoglobina glucosilada en pacientes sin previa experiencia.

**T1DM** Diabetes Mellitus Tipo 1, conocida como insulino-dependencia.

**T2DM** Diabetes Mellitus Tipo 2, conocida como insulino-resistencia

**UKF** *Unscented Kalman Filter*. Es una versión más moderna del Filtro de Kalman que, en vez de utilizar una variable aleatoria para describir las estimaciones y propagar las perturbaciones a través de ella, considera un conjunto altamente representativo de muestras cuya dinámica se propaga en forma simultánea y a partir de las cuales se puede obtener, mediante distintos métodos, la estimación final.

## BIBLIOGRAFIA

Atkinson, F. S., Foster-Powell, K., y Brand-Miller, J. C. (2008). International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. *Diabetes care*, 31(12):2281–2283.

Bergman, R. N. (1989). Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes*, 38(12):1512–1527.

Bergman, R. N., Phillips, L. S., y 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(6):1456.

Cameron, F., Niemeyer, G., y Buckingham, B. A. (2009). Probabilistic evolving meal detection and estimation of meal total glucose appearance. *Journal of diabetes science and technology*, 3(5):1022–1030.

Carrasco, E., Angel, B., Codner, E., García, D., Ugarte, F., Bruzzone, V., Eugenia, M., y Pérez, F. (2006a). Incidencia de diabetes mellitus tipo 1 en santiago de chile: análisis por comunas de la región metropolitana en el período 2000-2004. *Revista médica de Chile*, 134(10):1258–1264.

Carrasco, E., Pérez-Bravo, F., Dorman, J., Mondragón, A., y Santos, J. (2006b). Increasing incidence of type 1 diabetes in population from santiago of chile: trends in a period of 18 years (1986–2003). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 22(1):34–37.

Chase, J. G., Wake, G. C., Lam, Z.-H., Lee, J.-Y., Hwang, K.-S., y Shaw, G. (2002). Steady-state optimal insulin infusion for hyperglycemic icu patients. In *Control, Automation, Robotics and Vision, 2002. ICARCV 2002. 7th International Conference on*, volume 3, pages 1168–1173. IEEE.

Chee, F. y Fernando, T. (2007). *Closed-loop control of blood glucose*, volume 368. Springer Science & Business Media.

Chee, F., Fernando, T. L., Savkin, A. V., y Van Heeden, V. (2003). Expert pid control system for blood glucose control in critically ill patients. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 7(4):419–425.

Chen, B. (2013). *H<sub>∞</sub> Control and Its Applications*. Lecture Notes in Control and Information Sciences. Springer London.

Chen, C.-L. y Tsai, H.-W. (2010). Modeling the physiological glucose–insulin system on normal and diabetic subjects. *Computer methods and programs in biomedicine*, 97(2):130–140.

Clarke, D. W., Mohtadi, C., y Tuffs, P. (1987). Generalized predictive control?part i. the basic algorithm. *Automatica*, 23(2):137–148.

Consoli, A., Kennedy, F., Miles, J., y Gerich, J. (1987). Determination of krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man. *Journal of Clinical Investigation*, 80(5):1303.

Corless, M. y Tu, J. (1998). State and input estimation for a class of uncertain systems. *Automatica*, 34(6):757–764.

Dassau, E., Bequette, B. W., Buckingham, B. A., y Doyle, F. J. (2008). Detection of a meal using continuous glucose monitoring implications for an artificial  $\beta$ -cell. *Diabetes care*, 31(2):295–300.

de la Pena, D. M. y Christofides, P. D. (2008). Output feedback control of nonlinear systems subject to sensor data losses. *Systems & Control Letters*, 57(8):631–642.

Doodnath, A., Kong, A., y Sastry, M. (2009). Optimal linear control of blood glucose. In *Computer Science and Information Engineering, 2009 WRI World Congress on*, volume 5, pages 377–381. IEEE.

Elashoff, J., Reedy, T., y Meyer, J. (1982). Analysis of gastric emptying data. *Gastroenterology;(United States)*, 83(6).

Eren-Oruklu, M., Cinar, A., Rollins, D. K., y Quinn, L. (2012). Adaptive system identification for estimating future glucose concentrations and hypoglycemia alarms. *Automatica*, 48(8):1892–1897.

Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., y Jameson, J. (2008). Harrison: Principios de medicina interna. 17 a edición.

Finan, D. A., Doyle, F. J., Palerm, C. C., Bevier, W. C., Zisser, H. C., Jovanovič, L., y Seborg, D. E. (2009). Experimental evaluation of a recursive model identification technique for type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*, 3(5):1192–1202.

Foster-Powell, K., Holt, S. H., y Brand-Miller, J. C. (2002). International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American journal of clinical nutrition*, 76(1):5–56.

Furler, S. M., Kraegen, E. W., Smallwood, R. H., Chisholm, D. J., *et al.* (1985). Blood glucose control by intermittent loop closure in the basal mode: computer simulation studies with a diabetic model. *Diabetes care*, 8(6):553–561.

Gomma, H. y Owens, D. (1998). Delayed generalized predictive control. In *Control'98. UKACC International Conference on (Conf. Publ. No. 455)*, volume 1, pages 793–797. IET.

González, R. y Cipriano, A. (2016). An insulin infusion fuzzy controller with state estimation for artificial pancreas systems. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI*, 13(4):393–402.

György, A., Szalay, P., Benyó, Z., Benyó, B., Kovács, A., y Kovács, L. (2010). Anfis regulated type 1 diabetic model for different glucose absorption scenarios. In *Proceedings*

of the 14th international conference on Intelligent engineering systems, pages 302–307. IEEE Press.

Julier, S. J. y Uhlmann, J. K. (1997). New extension of the kalman filter to nonlinear systems. In *AeroSense'97*, pages 182–193. International Society for Optics and Photonics.

Lehmann, E. y Deutsch, T. (1992). A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *Journal of biomedical engineering*, 14(3):235–242.

Liu, X., Chen, B. M., y Lin, Z. (2005). Linear systems toolkit in matlab: structural decompositions and their applications. *Journal of Control Theory and Applications*, 3(3):287–294.

Maleki, A. y Geramipour, A. (2011). Continuous control of blood glucose in tidm using fuzzy logic controller in insulin pump: A simulation study. In *Control, Instrumentation and Automation (ICCIA), 2011 2nd International Conference on*, pages 122–127. IEEE.

Man, C., Camilleri, M., y Cobelli, C. (2006). A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 53(12):2472–2478.

Mansouri, M., Tolouei, H., y Shoorehdeli, M. A. (2011). Identification of hammerstein-wiener armax systems using extended kalman filter. In *Control and Decision Conference (CCDC), 2011 Chinese*, pages 1110–1114. IEEE.

Mhaskar, P., Gani, A., McFall, C., Christofides, P. D., y Davis, J. F. (2007). Fault-tolerant control of nonlinear process systems subject to sensor faults. *AIChE Journal*, 53(3):654–668.

Mythreyi, K., Subramanian, S. C., y Kumar, R. K. (2014). Nonlinear glucose–insulin control considering delays-part ii: Control algorithm. *Control Engineering Practice*, 28:26–33.

Ntaganda, J. M. *et al.* (2013). Fuzzy logic strategy for solving an optimal control problem of glucose and insulin in diabetic human. *Open Journal of Applied Sciences*, 3(07):421.

Okada, S., Tokutake, H., y Sunada, S. (2009). Disturbance prediction and its application to h? flight control. In *ICCAS-SICE, 2009*, pages 3217–3221. IEEE.

Ortiz-Vargas, M. y Puebla, H. (2005). A cascade control approach for a class of biomedical systems. In *Conference proceedings:... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*, volume 1, pages 4420–4423.

Patek, S. D., Breton, M. D., Chen, Y., Solomon, C., y Kovatchev, B. (2007). Linear quadratic gaussian-based closed-loop control of type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*, 1(6):834–841.

Poretsky, L. (2010). *Principles of Diabetes Mellitus*. Lecture notes in control and information sciences. Springer US.

Rizza, R. A., Gerich, J. E., Haymond, M. W., Westland, R. E., Hall, L. D., Clemens, A. H., y Service, F. J. (1980). Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion, and intensified conventional insulin therapy. *New England Journal of Medicine*, 303(23):1313–1318.

Russell, S. J., El-Khatib, F. H., Sinha, M., Magyar, K. L., McKeon, K., Goergen, L. G., Balliro, C., Hillard, M. A., Nathan, D. M., y Damiano, E. R. (2014). Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 371(4):313–325.

Sadeghi, B. y Moshiri, B. (2007). Second-order ekf and unscented kalman filter fusion for tracking maneuvering targets. In *2007 IEEE International Conference on Information Reuse and Integration*, pages 514–519. IEEE.

Shapira, G., Yodfat, O., HaCohen, A., Feigin, P., y Rubin, R. (2010). Bolus guide: a novel insulin bolus dosing decision support tool based on selection of carbohydrate ranges. *Journal of diabetes science and technology*, 4(4):893–902.

Turksoy, K., Quinn, L., Littlejohn, E., y Cinar, A. (2014). Multivariable adaptive identification and control for artificial pancreas systems. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 61(3):883–891.

Wahren, J., Felig, P., y Hagenfeldt, L. (1978). Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus. *Diabetologia*, 14(4):213–222.

Wang, B. y Chen, B. M. (2012). Structural analysis of a helicopter dynamic model using the special coordinate basis decomposition. In *Control Conference (CCC), 2012 31st Chinese*, pages 279–284. IEEE.

Wang, Q., Molenaar, P., Harsh, S., Freeman, K., Xie, J., Gold, C., Rovine, M., y Ulbrecht, J. (2014). Personalized state-space modeling of glucose dynamics for type 1 diabetes using continuously monitored glucose, insulin dose, and meal intake an extended kalman filter approach. *Journal of diabetes science and technology*, 8(2):331–345.

Weinzimer, S. A., Steil, G. M., Swan, K. L., Dziura, J., Kurtz, N., y Tamborlane, W. V. (2008). Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes care*, 31(5):934–939.

Welsh, J., Kannard, B., Nogueira, K., Kaufman, F., y Shah, R. (2010). Insights from a large observational database of continuous glucose monitoring adoption, insulin pump usage and glycemic control: the carelink? database. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 7:413–416.

Xiong, Y. y Saif, M. (2003). Unknown disturbance inputs estimation based on a state functional observer design. *Automatica*, 39(8):1389–1398.

**ANEXOS**

**Anexo A**

**Título:** Control Difuso con Estimador de Estados para Sistemas de Páncreas Artificial.

**Autor:** Rodrigo González, Aldo Cipriano.

**Presentación:** XXI Congreso ACCA 2014 (Asociación Chilena de Control Automático).

**Publicación:** Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial 13 (2017) 393-402.

**Páginas:** 10.

**Descripción:** Este *paper* corresponde a una primera investigación que dio origen y sentó las bases de la presente tesis. En este trabajo se abordó la automatización de terapias de insulina con páncreas artificial a través de métodos heurísticos de lógica difusa. Así, se buscó plasmar el conocimiento y experiencia autoadquirida por cada paciente y su médico tratante en un controlador reconfigurable en base a reglas lógicas sencillas con variables similares a las que cada paciente considera en su control manual.



ELSEVIER



CrossMark

ScienceDirect

Disponible en [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



[www.elsevier.es/RIAI](http://www.elsevier.es/RIAI)

Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial 13 (2016) 393–402

## Control Difuso con Estimador de Estados para Sistemas de Páncreas Artificial

Rodrigo González<sup>a,\*</sup>, Aldo Cipriano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ingeniería Eléctrica, Escuela de Ingeniería Civil, Pontificia Universidad Católica de Chile  
Av. Vicuña Mackenna 4860, Santiago, Chile.

### Resumen

Se propone la utilización de un controlador difuso sobre un modelo de estados mínimos con el fin de alcanzar un control de infusión de insulina continuo y eficiente en pacientes con T1DM. El sistema se apoya con un Filtro Extendido de Kalman para suplir las deficiencias de los dispositivos físicos actuales y estimar insulina remanente en el organismo con el fin de predecir su comportamiento futuro. El controlador sintonizado logra una respuesta restringida entre  $[80, 140]$   $\text{mg}/\text{dl}$ , con una media de  $117,6$   $\text{mg}/\text{dl}$  y desviación estándar de  $11,3$   $\text{mg}/\text{dl}$  sobre un conjunto de 365 realizaciones de 24 horas de control con 4 ingestas diarias. Estos resultados muestran que es posible diseñar controladores de baja complejidad que son fácilmente sintonizables por usuarios experimentados o médicos, con un nuevo enfoque de revisión en lazo cerrado. Además, la combinación de técnicas heurísticas con aquellas basadas en modelos permite sintetizar un controlador robusto frente al contexto real de aplicación y, también, administrar en forma eficiente el gasto de insulina. Aún así, la aplicación de un sistema completamente automatizado en un ser humano requerirá modelos de mayor dimensión para ajustarse a diferentes situaciones, un controlador de alta robustez y amplia adaptabilidad al organismo de cada paciente y su rutina de ingestas.

### Palabras Clave:

Control biomédico, Control difuso, Filtros Extendidos de Kalman, Sistemas médicos, Sistemas no lineales

### 1. Introducción

Un sistema de páncreas artificial corresponde a un conjunto de sensores, actuadores y algoritmos de control configurados para trabajar en forma simultánea y regular los niveles de glucosa e insulina en el plasma sanguíneo. Esta tarea es realizada en forma natural por el páncreas, no obstante, existen diversos trastornos, clasificados como diabetes, que deterioran esta acción de autorregulación.

En este caso, nos enfocamos particularmente en suplir las deficiencias de individuos con Diabetes Mellitus, conocida también como Tipo 1, que se caracteriza por una insuficiente o nula secreción de insulina en el páncreas.

Como es ampliamente conocido, la insulina es responsable del transporte de glucosa del torrente sanguíneo a gran parte de las células del organismo. Este proceso es la base de la síntesis de ATP y, en consecuencia, de la producción de energía en el cuerpo humano. Por tanto, su regulación es esencial para garantizar la salud de pacientes diabéticos.

Actualmente, los principales dispositivos comerciales a disposición de los pacientes son bombas de infusión y sensores de

glucosa, como aquellos de la Fig. 1.

Aunque estos dispositivos proveen suficiente ayuda para un control simple, no existen sistemas completamente autónomos para esta tarea de regulación biológica pues todos aquellos disponibles requieren constante intervención del paciente, ya sea para ingresar información de sus comidas, rutinas de ejercicio o, en muchos casos, también indicar cuándo y cuánta insulina se debe aplicar.

En contraposición, la necesidad de una alternativa a una enfermedad que aumenta en densidad poblacional y los avances en medicina y teoría de control han permitido una creciente cantidad de investigaciones relativas a la aplicación de controladores en lazo cerrado.

Sin embargo, resolver este problema no es una tarea sencilla debido a los riesgos y responsabilidades éticas que conlleva la toma autónoma de decisiones que involucran la salud y bienestar de seres humanos.

Las principales dificultades por resolver incluyen no solo un control de glucosa estable y preciso sino también completa automatización, esto es, operación sin intervención del paciente, mínimo uso de insulina y adaptabilidad de parámetros al organismo de cada individuo, entre otros.

\* Autor en correspondencia.

Correos electrónicos: [ragonz11@uc.cl](mailto:ragonz11@uc.cl) (Rodrigo González),  
[aciprian@ing.puc.cl](mailto:aciprian@ing.puc.cl) (Aldo Cipriano)

## 2. Estado del Arte

En la actualidad, se ha alcanzado un progreso concreto tanto en modelamiento, identificación y estimación de modelos como en configuración de diversos tipos de controladores.

En relación al modelamiento, existen formas básicas para describir la dinámica de la glucosa como el Modelo de Estados Mínimos de Bergman et al. (1981) y sus variantes, que ha sido ampliamente utilizado aún hasta hoy por su buen ajuste al proceso real pese a su simplicidad. No obstante, estudios más recientes escalan en complejidad al utilizar vectores de estado de mayores dimensiones (Tolić et al. 2000; Khan et al. 2013; Mythreyi et al. 2014), lo que permite representar en forma más precisa el funcionamiento del organismo en términos de cantidad de variables involucradas y procesos no lineales relacionados. En detalle, estos modelos nuevos incorporan la dinámica oscilatoria ultradiana que relaciona la insulina y la glucosa (Sturis et al. 1991).

En adición, otros procesos relativos al control de glucemia han sido vastamente analizados. Destaca entre estos la ingesta de alimentos, que corresponde a la principal perturbación del sistema, y la cual se caracteriza en función de la carga glucémica asociada a los alimentos (Foster-Powell et al. 2002) y la tasa de absorción intestinal de la glucosa contenida (Lehmann y Deutsch 1992). Combinando ambos aspectos es posible modular el proceso continuo y exógeno de absorción de glucosa producto de un evento puntual ingesta con el fin de poner a prueba los algoritmos de control en condiciones de operación realistas.

No obstante, independiente del avance en modelos, todos ellos cuentan con parámetros que son específicos del organismo de cada paciente. En una aplicación real, estos deben ser identificados previamente, tal como Furler et al. (1985) realiza sobre un amplio grupo de pacientes para hallar valores promedio. Aún así, algunos parámetros como la sensibilidad a la insulina pueden variar en el tiempo, por lo que una identificación adaptativa y en tiempo real como Turksoy et al. (2014) sugiere a través de un estimador recursivo permite evitar reconfiguraciones manuales durante el uso del sistema.

Respecto de la investigación en el área de control, esta presenta dos tipos de acercamientos: controladores basados en modelos y heurísticos. Por un lado, los primeros son la tendencia actual de estudio, en tanto permiten predecir condiciones futuras y derivar leyes explícitas de control que se pueden sintonizar para garantizar robustez en un entorno real. Como expone Bondia et al. (2010), la estrategia PID y sus variaciones ha sido la más estudiada, con mayor evidencia clínica y aplicación comercial (Steil et al. 2006; Atlas et al. 2010); la segunda de estas y actual foco de desarrollo es el control predictivo (Zarkogianni et al. 2007; Mythreyi et al. 2014), de donde se busca explotar las ventajas del manejo retardos y fijación de trayectorias de referencia para una óptima dosificación de insulina.

Por otro lado, variados estudios incorporan controladores heurísticos, principalmente de lógica difusa, para evitar desajustes resultantes de la estructuración de un modelo dinámico rígido para emular el sistema biológico. La configuración de estos controladores difiere entre los trabajos: Maleki y Gerami-pour (2011) presenta una estructura básica con un único contro-

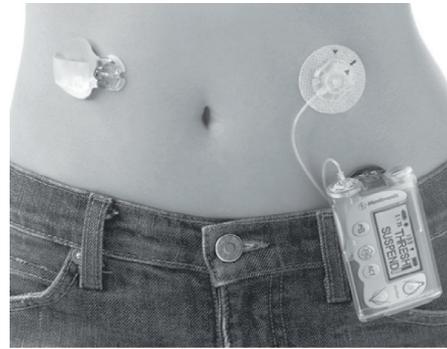


Figura 1: El sistema de monitoreo continuo de glucosa MiniMed® consiste de un sensor de glucosa o glucómetro (izquierda) y una bomba de infusión de insulina (derecha).

lador difuso; Al-Fandi et al. (2012) propone una combinación lineal entre controladores PI y PD difusos; Campos-Delgado et al. (2006) utiliza un control en dos etapas donde el primero calcula la dosis de infusión y el otro su rango de saturación; y Khan et al. (2013) formula un modelo en espacio de estados con entradas y salida difusas que admite soluciones óptimas de control inverso (Ismail et al. 2009).

Como menciona Nimri y Phillip (2014), el control lógico difuso es un acercamiento clínico al problema de automatización de infusión de insulina que comprende el razonamiento común de pacientes diabéticos y el conocimiento médico en un lenguaje de fácil interpretación. Al incorporar la toma de decisiones diaria que realiza un paciente en una base de reglas de fácil configuración, estos sistemas se convierten en una forma eficiente y adaptable de regulación de glucemia.

Así, en este trabajo se presenta un estudio con enfoque en la síntesis de un sistema de lógica difusa para regular el organismo de un paciente con T1DM. Se propone un controlador único que, al igual que las metodologías anteriores, considera la glucemia y su tasa de cambio como entradas mínimas. No obstante, se computa una media móvil de la última para obtener una tendencia suavizada del cambio de glucemia, lo que minimiza el efecto de ruidos del proceso en el control.

Además, a diferencia de los estudios previos, la glucemia utilizada por el controlador no corresponde directamente a las mediciones del glucómetro sino a una estimación del estado real del paciente a partir de estas. Con ello, se busca superar las perturbaciones en el funcionamiento de los dispositivos que componen el páncreas artificial y generar un controlador capaz de operar en un contexto real. Asimismo, se estima el nivel de insulina plasmática para predecir el comportamiento futuro de la glucosa, minimizar las infusiones y reducir el gasto de insulina. Este nuevo formato para el cuidado de la diabetes propone un cuidado especial en la exposición prolongada a niveles de alta o baja insulina plasmática pues esto compromete la salud a largo plazo del paciente y su sensibilidad a esta enzima.

En esta línea, se utiliza un Filtro Extendido de Kalman (EKF) para estimar las condiciones del sistema. Con esta técnica, a partir de modelos simples se estiman y predicen comportamientos que son luego interpretados en forma difusa con el fin de in-

cluirlos en el lazo de retroalimentación. Es más, como se mencionó, esto permite incluir efectos de todo tipo de perturbaciones (de infusión, de medición y oscilaciones biológicas) lo que favorece la síntesis de un controlador robusto que compense las limitaciones de la tecnología y pueda operar en condiciones no ideales.

Otros trabajos han relacionado previamente algoritmos de control basado en modelos con diversas técnicas heurísticas, principalmente utilizando las últimas como complemento de las primeras. Por ejemplo, Russell et al. (2014) utiliza un sistema de interpretación difusa para incorporar datos exógenos ingresados por el paciente en el lazo de control mientras que Zarkogianni et al. (2007) configura una red neuronal para ajustar el proceso subyacente del organismo y aplicar un control predictivo no lineal. Sin embargo, aquí se presenta un control esencialmente heurístico de lógica difusa que potencia sus funcionalidades mediante apoyo de filtros y estimadores basados en modelos.

En suma, el controlador propuesto queda definido por tres variables de entrada de fácil interpretación estimadas a partir de las mediciones: glucemia, su tendencia e insulina remanente en el organismo; y una variable de salida correspondiente a la infusión a inyectar. Con estas variables, se espera capturar el conocimiento auto-adquirido por cada paciente en un controlador con una calibración simple e intuitiva, aún para aquellos sin mayores conocimientos de medicina o ingeniería.

### 3. Modelamiento

En general, todos los sistemas biológicos abarcan elementos fuera de aquellos fácilmente identificables y posibles de incorporar en modelos, independiente de su dimensión. En consecuencia, dado que la finalidad del controlador es ser usado en pacientes reales, este debe considerar estos aspectos con una respuesta robusta.

Para lograr esto, no solo se debe usar un modelo preciso para la dinámica de la glucosa, sino también para el dispositivo de medición y las perturbaciones asociadas a cada uno. Todos estos aspectos se describen a continuación.

#### 3.1. Modelo de Estados Mínimos

El clásico modelo de estados mínimos de Bergman et al. (1981) es utilizado por su gran relación entre simplicidad y ajuste al proceso biológico real. Este modelo no lineal considera un vector de estados  $\mathbf{x} = (G \ X \ I)^T$  con dinámicas dadas por:

$$\dot{\mathbf{x}} = \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \begin{pmatrix} -G(t)X(t) + h(t) \\ -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_B) \\ -p_4I(t) + \frac{i(t)}{V_L} \end{pmatrix} + \mathbf{v}_x \quad (1)$$

donde  $G(t)$  ( $mg/dl$ ) es la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo o glucemia,  $X(t)$  ( $l/min$ ) es una variable de estado generalizada proporcional a la concentración intersticial de insulina,  $I(t)$  ( $mU/dl$ ) es la concentración plasmática de insulina,  $h(t)$  ( $mg/dl$ ) es una perturbación conocida de ingesta,  $i(t)$  ( $mU/min$ )

es la infusión de insulina,  $I_B$  es el nivel basal de insulina plasmática,  $V_L$  es el volumen de distribución de la insulina y  $p_i$  son parámetros de distribución y absorción. Adicionalmente, una perturbación  $\mathbf{v}_x$  se asume en la transición de estados.

El vector de control se considera como  $\mathbf{u} = (i \ h)^T$ , donde el primer elemento es la variable manipulada y el segundo es un proceso conocido. Igualmente, una perturbación aditiva  $\mathbf{v}_u$  se considera en la dinámica de estas variables.

#### 3.2. Equilibrio Dinámico

El principal objetivo del control de glucemia es la regulación en torno a una concentración de glucosa  $G_B$ , llamada basal, que en un sujeto sin diabetes corresponde al nivel de equilibrio homeostático.

Dado el modelo descrito en (1), en ausencia de ingesta es posible mantener dicho nivel de glucemia a través de una infusión constante  $i^*$ . Esta situación equilibrio queda descrita por:

$$\mathbf{x}^* = \begin{pmatrix} G^* \\ X^* \\ I^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G_B \\ 0 \\ I_B \end{pmatrix} \quad \mathbf{u}^* = \begin{pmatrix} i^* \\ h^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} p_4 I_B V_L \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2)$$

De esto, se destaca que la infusión de equilibrio, o basal, que la bomba de insulina debe inyectar a cada paciente es función de sus características físicas y fisiológicas.

Para el sistema a configurar, se considerará que la infusión de insulina posee dos componentes, una basal y correspondiente al valor de equilibrio, y una incremental a determinar por el controlador para mantener la concentración basal de glucosa frente a eventos de ingesta. Así, el controlador emula el tratamiento manual de pacientes sin bomba de infusión donde se hace uso de insulina de acción lenta diaria y ultrarrápida al ingerir alimentos.

#### 3.3. Parámetros

En base al estudio de Furler et al. (1985), se cuenta con los valores promedios de la Tabla 1, obtenidos considerando un amplio grupo de individuos con T1DM, para los parámetros específicos de cada paciente del modelo de Bergman.

Parámetro	Valor
$G_B$	100 ( $mg/dl$ )
$I_B$	1,5 ( $mU/dl$ )
$V_L$	120 ( $dl$ )
$p_2$	$20 \cdot 10^{-3}$ ( $l/min$ )
$p_3$	$13 \cdot 10^{-6}$ ( $l/min$ )
$p_4$	$5/54$ ( $l/min$ )

Tabla 1: Parámetros del modelo de estados mínimos.

Aquí, el valor del volumen de distribución implícitamente asume un paciente masculino promedio de 70 kg.

#### 3.4. Modelo de Medición

Respecto de las variables medidas, para coincidir con la tecnología actual de páncreas artificial, la única posible medición

se considera sobre la glucemia. Por tanto, el vector de mediciones  $\mathbf{z}$  se define como:

$$\mathbf{z} = G(t) + \mathbf{w} \quad (3)$$

en donde  $\mathbf{w}$  es ruido en la medición del sensor glucómetro.

### 3.5. Perturbaciones

Distintos tipos de perturbaciones y ruidos se han definido en conjunto con el modelo del sistema. Todos estos, con la excepción de la ingesta  $h(t)$ , se consideran ruidos blancos, aditivos y gaussianos.

En primer lugar, el proceso de transición de estados y las perturbaciones de los controles se han caracterizado con matrices de covarianza expuestas en 4 y 5, respectivamente. Los valores relativos a los estados y la ingesta se han escogido en forma arbitraria para representar pequeñas oscilaciones biológicas no incluidas en los modelos usados, mientras que en el caso de las infusiones se considera que las realizaciones se hallarán dentro de un rango de  $\pm t^* \cdot 10\%$  alrededor del objetivo. Este criterio corresponde a la segunda cota más conservadora del estudio experimental de Jahn et al. (2013) donde, en promedio para tres distintas bombas de insulinas, un 78,2% de las dosis individuales se encuentra dentro de este rango, y un 90,03% para dosis promedio horarias.

$$\mathbb{E}\{\mathbf{v}_x \mathbf{v}_x^T\} = \Sigma_x = \begin{bmatrix} (3 \cdot 10^{-1} \text{ mg/dl})^2 & 0 & 0 \\ 0 & (5 \cdot 10^{-5} \text{ }^1/\text{min})^2 & 0 \\ 0 & 0 & (1 \cdot 10^{-4} \text{ mg/dl})^2 \end{bmatrix} \quad (4)$$

$$\mathbb{E}\{\mathbf{v}_u \mathbf{v}_u^T\} = \Sigma_u = \begin{bmatrix} (2 \cdot 10^{-1} \text{ mU/min})^2 & 0 \\ 0 & (25 \cdot 10^{-3} \text{ mg/dl})^2 \end{bmatrix} \quad (5)$$

En segundo lugar, la medición se caracteriza a su vez por:

$$\mathbb{E}\{\mathbf{w} \mathbf{w}^T\} = \Sigma_z = (5 \text{ mg/dl})^2 \quad (6)$$

Esta covarianza da cuenta de la baja precisión de la mayoría de los sensores utilizados actualmente, una de las principales dificultades que estos controladores deben superar. Este valor considera que el 93,3% de las mediciones se encuentran en un rango  $\pm 15$  (mg/dl), lo que es levemente menos conservador que el estándar de 95% establecido para estos sistemas (ISO 15197 2003).

Se destaca, por último, que cada perturbación mencionada se ha considerado independiente del resto.

### 3.6. Estimación de Estados

Dado que solo es posible, en la práctica, medir la glucemia del paciente, se ha implementado un observador lineal para estimar los otros dos estados del sistema, particularmente la concentración de insulina plasmática dada su relevancia al configurar el controlador.

Se utiliza un Filtro Extendido de Kalman en forma recursiva para estimar los estados del sistema. Para ello, el sistema es considerado en formato de estados linealizado:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A} \mathbf{x} + \mathbf{B} \mathbf{u} + \mathbf{G} \mathbf{v} \quad (7)$$

$$\mathbf{z} = \mathbf{C} \mathbf{x} + \mathbf{D} \mathbf{u} + \mathbf{H} \mathbf{v} + \mathbf{w} \quad (8)$$

con  $\mathbf{v} = (\mathbf{v}_x^T \ \mathbf{v}_u^T)^T$  y matrices jacobianas dadas por:

$$\left. \frac{\partial \dot{\mathbf{x}}}{\partial \mathbf{x}} \right|_{\mathbf{x}^*, \mathbf{u}^*} = \mathbf{A} = \begin{bmatrix} -X^* & -G^* & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ 0 & 0 & -p_4 \end{bmatrix} \quad (9)$$

$$\frac{\partial \dot{\mathbf{x}}}{\partial \mathbf{u}} = \mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \\ \frac{1}{V_L} & 0 \end{bmatrix} \quad (10)$$

$$\frac{\partial \dot{\mathbf{x}}}{\partial \mathbf{v}} = \mathbf{G} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \frac{1}{V_L} & 0 \end{bmatrix} \quad (11)$$

$$\frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \mathbf{x}} = \mathbf{C} = [1 \quad 0 \quad 0] \quad (12)$$

$$\frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \mathbf{u}} = \mathbf{D} = [0 \quad 0] \quad (13)$$

$$\frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \mathbf{v}} = \mathbf{H} = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0] \quad (14)$$

Para que este filtro sea capaz de estimar correctamente los estados del sistema es necesario que cumpla con la condición de rango máximo de observabilidad. La matriz de observabilidad asociada para un punto de linealización genérico se expone en (15).

$$\text{Obsv} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -X^* & -G^* & 0 \\ (X^*)^2 & X^* G^* + p_2 G^* & -p_3 G^* \end{bmatrix} \quad (15)$$

Dado que en la práctica la glucosa plasmática jamás caerá a cero, se deduce que la matriz de observabilidad tendrá rango completo en todo punto de operación. Debido a esto, los tres estados serán observables.

Ahora bien, para garantizar la estabilidad del observador se recurre a las condiciones suficientes expuestas por Karvonen (2014):

- Todas las matrices de covarianza poseen cotas superiores e inferiores, puesto a que son matrices invariantes como se describe en (16) y (17)
- Las no linealidades del modelo (1) admiten aproximaciones de Taylor de primer orden con error acotado por una función de orden cuadrático.
- La linealización de la transición de estados genera una matriz  $\mathbf{A}$  invertible y su determinante  $|\mathbf{A}| = -p_2 p_4 X^*$  se encuentra naturalmente acotado por la capacidad biológica del organismo de cada paciente.

En las condiciones anteriores se ha considerado que la concentración de insulina intersticial tampoco decaerá a cero en la práctica, lo que garantizará la estabilidad del observador de Kalman. Así, el filtro podrá operar en forma estable y el error de

estimación convergerá con media acotada en forma exponencial y estocásticamente acotado.

Finalmente, para la corrección de las predicciones, las matrices  $Q$  y  $R$ , que representan la covarianza de la transición de estados y de las mediciones, se definen como:

$$\mathbb{E}\{\mathbf{v}\mathbf{v}^T\} = Q = \begin{bmatrix} \Sigma_x & 0_{3 \times 2} \\ 0_{2 \times 3} & \Sigma_u \end{bmatrix} \quad (16)$$

$$\mathbb{E}\{\mathbf{w}\mathbf{w}^T\} = R = \Sigma_z \quad (17)$$

donde las perturbaciones del sistema, actuador y sensor han sido previamente caracterizadas. Si alguno de los últimos dispositivos cambia, estas matrices, al igual que los modelos de perturbaciones, deben ser corregidas.

Además, un período de muestreo de  $T_s = 5 \text{ min}$  es utilizado para discretizar el proceso debido a que coincide con la tasa de muestreo de los sensores comerciales.

En este caso, el sistema es simulado en forma continua debido a que el proceso real, correspondiente al organismo del paciente, opera de esta forma. No obstante el estimador, y también el controlador expuesto adelante, se configuran en forma discreta debido a que la bomba de insulina y el glucómetro del páncreas artificial operan mediante eventos puntuales.

### 3.7. Modelo de Absorción de Glucosa

La ingesta es la principal causa de perturbaciones en la glucemia. Si bien esta corresponde a eventos generalmente discretos en el tiempo, la absorción de la glucosa contenida en los alimentos ingeridos hacia el torrente sanguíneo no ocurre de esta forma sino gradualmente.

Como se describió previamente, la dinámica de la absorción de glucosa no es un proceso completamente independiente sino que tiene directa relación con la magnitud de carbohidratos ingeridos, el tipo de alimento y el proceso de carga y vaciado de estos en el estómago (Man et al. 2006).

Si bien son variados los modelos propuestos para el proceso estomacal (Elashoff et al. 1982; Lehmann y Deutsch 1992), la tasa de aparición de glucosa o curva de absorción resulta, en la mayor parte de los casos, en un proceso cuasi-lognormal.

De esta forma, por simplicidad, en este trabajo se ha considerado la utilización directa distribuciones lognormales, como la expuesta en la ecuación (18), para simular la tasa de aparición de glucosa en el plasma sanguíneo. Otra opción suele ser la utilización de distribuciones gamma, como muestra Shapira et al. (2010), pero mayores diferencias no son encontradas pues no hay un modelo explícito que explique completamente la dinámica de la absorción por sí misma.

$$h(t; GL, \mu, \sigma) = GL \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma t} e^{-\frac{(\ln(t) - \mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (18)$$

Esta representación cuenta con dos parámetros,  $\mu$  y  $\sigma$ , que permiten definir el tiempo medio de absorción de glucosa y su velocidad con el fin de caracterizar la distribución del proceso de aparición de glucosa en el plasma sanguíneo. Si bien esto

puede variar entre alimentos y pacientes, valores promedios se escogen para probar el sistema propuesto.

También, para definir la magnitud de la ingesta, se cuenta con la carga glucémica  $GL$  como la propiedad representativa de los alimentos, en vez de su contenido en carbohidratos, pues incorpora tanto cantidad de carbohidratos ingeridos como calidad de influencia de estos en la respuesta de glucemia del organismo (Foster-Powell et al. 2002).

Así, frente a un evento de ingesta se define una curva de absorción, como la expuesta en (18), que describe como se perturba la glucemia a través de la aparición de glucosa según (1).

## 4. Síntesis del Controlador

La función principal del controlador es determinar las dosis de insulina que deben aplicarse al sistema para contrarrestar rápidamente el alza de glucemia debido a ingesta de alimentos, mientras se mantiene la glucosa plasmática dentro de los rangos [80, 140] ( $\text{mg/dl}$ ) sin incurrir en sobredosis de insulina.

Claramente, como fue expuesto, un control alrededor de una infusión basal, dada por el punto de equilibrio  $i^* = p_4 I_B V_L$ , es preferible.

Para esta tarea, se ha diseñado un controlador difuso tipo Mamdani debido a la simpleza en la transcripción de las reglas básicas que los pacientes diabéticos utilizan para determinar sus dosis de insulina. Sin embargo, un conjunto más amplio de reglas lógicas se ha introducido debido a la información adicional suministrada por el estimador de estados.

### 4.1. Variables

En el desarrollo de un set eficiente de reglas, el vector  $m = (G \ \dot{G} \ I)^T$  se define como la entrada del controlador, donde las variables usadas son la glucemia  $G(t)$ , su tendencia  $\dot{G}(t)$  y la concentración de insulina plasmática  $I(t)$  obtenidas a través del estimador. A su vez, la variable de salida corresponde a la infusión de insulina  $i(t)$ .

Respecto a las entradas, es claro que la glucemia es esencial para cuantificar directamente la infusión necesaria. No obstante, su tasa de cambio también se incorpora para permitir al controlador prevenir eventos de hipoglucemias e hiperglucemias. Asimismo, el nivel de insulina plasmática se incluye pues es útil para detectar sobredosis y permite mantener un seguimiento de las dosis previamente aplicadas dado el retardo entre su inyección, absorción y dispersión. En conjunto, estas últimas dos variables permiten al controlador predecir aproximadamente las condiciones futuras y evitar aquellas poco favorables.

Se destaca que este controlador difuso no utiliza una retroalimentación directa de los estados estimados por el Filtro de Kalman. En este caso, en vez de utilizar el estado  $X(t)$  se utiliza la tendencia de la concentración de glucosa. Esto se escoge puesto que el estado mencionado es una variable de difícil interpretación tanto para médicos como pacientes, pues corresponde a una variable generalizada proporcional a la insulina intersticial, y en consecuencia su utilización dificulta el establecimiento de reglas de comprensión directa y sencilla sintonización.

#### 4.2. Clases Lingüísticas

Cada una de las variables mencionadas, en función de su valor real, es asignada dentro de un conjunto de clases lingüísticas para tomar valores difusos. Estas clases se presentan a continuación junto a sus respectivos rangos:

##### 1. Glucemia:

- Hipoglucemia:  $[0, G_B]$  ( $mg/dl$ )
- Normal:  $[0,65 \cdot G_B, 1,35 \cdot G_B]$  ( $mg/dl$ )
- Alto:  $[G_B, 2,2 \cdot G_B]$  ( $mg/dl$ )
- Hiperglucemia:  $[1,5 \cdot G_B, \infty]$  ( $mg/dl$ )

##### 2. Tasa de Cambio de Glucemia:

- Decremento Rápido:  $[-\infty, -0,05]$  ( $mg/dl \cdot min$ )
- Decremento Normal:  $[-0,12, 0]$  ( $mg/dl \cdot min$ )
- Lento:  $[-0,05, 0,05]$  ( $mg/dl \cdot min$ )
- Incremento Normal:  $[0, 0,12]$  ( $mg/dl \cdot min$ )
- Incremento Rápido:  $[0,05, \infty]$  ( $mg/dl \cdot min$ )

##### 3. Insulina Plasmática:

- Normal:  $[0, 1,5 \cdot I_B]$  ( $mU/dl$ )
- Alto:  $[I_B, 2 \cdot I_B]$  ( $mU/dl$ )
- Riesgosa:  $[1,5 \cdot I_B, \infty]$  ( $mU/dl$ )

##### 4. Infusión de Insulina:

- Nula:  $[0, 0,15 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )
- Baja:  $[0,1 \cdot i^*, 0,9 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )
- Basal:  $[0,5 \cdot i^*, 1,5 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )
- Media:  $[1,2 \cdot i^*, 4,2 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )
- Alto:  $[2 \cdot i^*, 8 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )

#### 4.3. Funciones de Pertenencia

Para generar un controlador con una respuesta relativamente suave, funciones en base a sigmoideas y diferencias de estas son usadas para las funciones de pertenencia de las clases lingüísticas en los casos de encontrarse en los bordes de su rango o no, respectivamente.

#### 4.4. Conjunto de Reglas Lógicas

Se desarrolló y definió, en forma suave, un conjunto de sesenta reglas lógicas para relacionar las variables de entrada y salida. Estas reglas fueron sintonizadas iterativamente, mediante ensayo y error, con enfoque en el análisis de la respuesta en lazo cerrado del sistema para eliminar transiciones que producen estancamiento o comportamientos inadecuados u oscilatorios, tal como un médico hace en las visitas de sus pacientes.

Se colocó especial atención en la suavidad del control, en tanto una alta desviación durante períodos estables puede causar decaimiento a largo plazo de la sensibilidad de las células y dañar así la salud del paciente irremediablemente.

Las Tablas 2 a 4 resumen las reglas desarrolladas y se encuentran adjuntos en el Apéndice A.

#### 4.5. Configuración en Lazo Cerrado

En el último paso del diseño del controlador, previo a su implementación, algunas de sus entradas y su salida son escaladas para sintetizar un controlador independiente de las referencias de concentración basal de glucosa e insulina plasmáticas,  $G_B$  e  $I_B$ , y la infusión de equilibrio  $i^*$ .

En consecuencia, el controlador puede ser calibrado sin considerar parámetros específicos de cada individuo, como su sensibilidad y absorción de insulina, en tanto las referencias, especialmente la infusión de equilibrio, pueden ser escaladas en forma independiente para compensar valores del modelo que pudieran no ajustarse a algunos pacientes.

Como resultado, el sistema operando en estado óptimo produce un vector de entrada  $[G_B \ 0 \ I_B]$  que escala a  $[1 \ 0 \ 1]$ . Con esto, el controlador indica una infusión escalada de 1, correspondiente a la infusión de equilibrio  $i^*$  del individuo.

El esquema final de configuración se presenta en la Fig. 2.

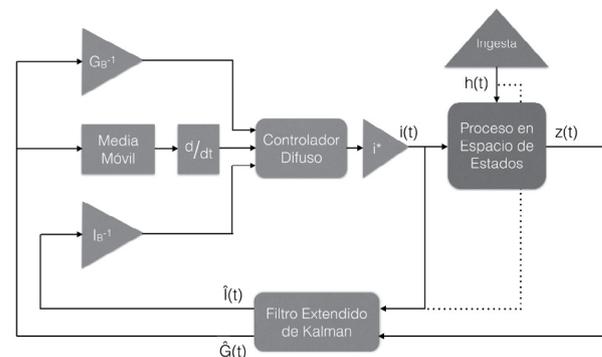


Figura 2: Configuración final del sistema en lazo cerrado

En esta, además, la tasa de cambio de glucemia es filtrada a través de una media móvil de cinco muestras (aproximadamente media hora) con el fin de disminuir oscilaciones en la infusión a causa de las constantes correcciones en el Filtro de Kalman y las perturbaciones del sistema. El valor resultante es mucho más representativo de la tendencia de cambio de la glucosa plasmática y no posee mayor retardo respecto de la señal original.

## 5. Simulación

### 5.1. Respuesta en Lazo Abierto

Antes de verificar el funcionamiento del controlador en lazo cerrado, se ha simulado el sistema de estados mínimos en lazo abierto para exponer la dinámica de la glucosa.

En un primer análisis, se considera una carga glucémica de 50 ( $mg/dl$ ) en una ingesta única, distribuida sobre un período de dos horas y media de absorción. El resultado se observa en la Fig. 3.

La respuesta del sistema, con parámetros ajustados para un individuo diabético, se comporta como es esperado puesto que, teóricamente, un paciente con T1DM no produce insulina naturalmente. Por tanto, la glucosa se acumula en su sangre con el

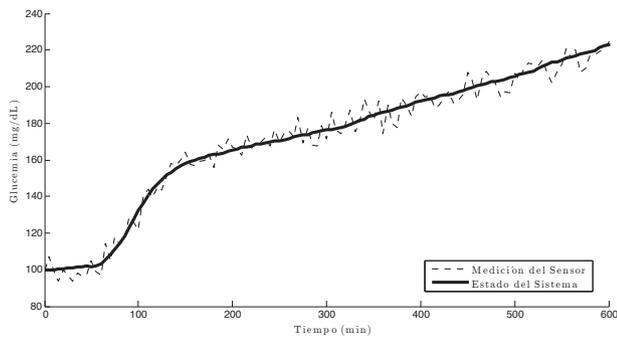


Figura 3: Respuesta de glucemia en lazo abierto.

paso del tiempo  $t_0$ , en otras palabras, el sistema es inestable sin control exógeno.

En un segundo análisis, una infusión constante de equilibrio  $i^*$  se fija como entrada con el fin de probar que el sistema es fácil de estabilizar con un control basal, como se ve en la Fig. 4. Como consecuencia, el controlador ha de enfocarse en una rápida respuesta con bajo sobredisparo mientras suministra una infusión de insulina alrededor del nivel basal, para garantizar la estabilidad.

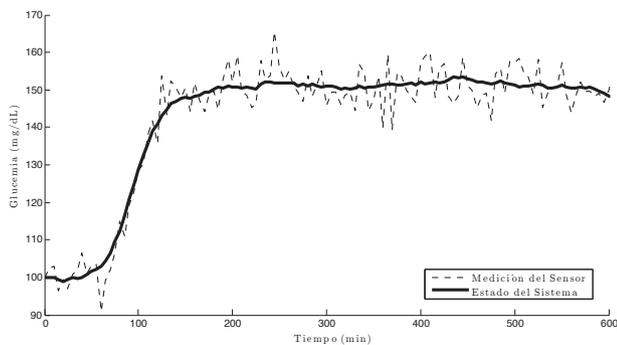


Figura 4: Respuesta de glucemia en lazo cerrado.

## 5.2. Respuesta en Lazo Cerrado

El sistema en lazo cerrado de la Fig. 2 es simulado para obtener su respuesta frente al mismo evento de ingesta descrito en el análisis de lazo abierto.

La Fig. 5 contiene la respuesta de glucosa plasmática del sistema en conjunto con la estimación del Filtro Extendido de Kalman y la medición del glucómetro. El filtro demuestra ser estable y estimar en forma efectiva la glucemia, con escaso error durante los eventos de ingesta y levemente mayores diferencias a lo largo de períodos estables.

Se logra controlar la glucemia en rangos saludables con un máximo disparo cercano a los 138 ( $mg/dl$ ) y un nivel estable igual a la concentración basal  $G_B$ . Además, se destaca que la convergencia se logra en un tiempo cercano a 5,5 horas luego de la

ingesta, lo que es un buen criterio de operación asumiendo que los pacientes cuentan con dietas de 6 ~ 7 horas entre comidas.

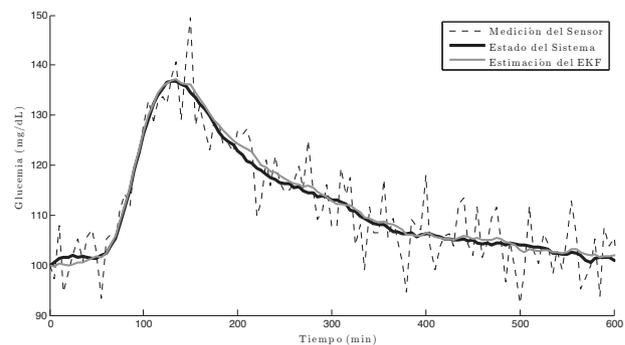
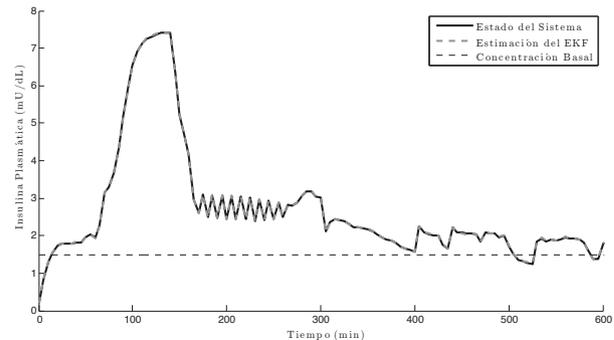


Figura 5: Respuesta de insulina plasmática en lazo cerrado.

Respecto de la respuesta de insulina plasmática, expuesta en la Fig. 6, una rápida acción se percibe para contrarrestar la ingesta de carbohidratos. Luego, el nivel se estabiliza nuevamente cerca de la concentración basal  $I_B$ . Este comportamiento es similar al control manual caracterizado por dosis de alta concentración de insulina rápida previo a las comidas e insulina basal constante para todo el día.

Figura 6: Respuesta de glucemia en lazo abierto con infusión basal  $i^*$ 

## 6. Evaluación

Para evaluar el desempeño del sistema en lazo cerrado se utilizó un ciclo de 24 horas. Durante este período se asumió, para el paciente simulado, una dieta estructurada que considera una ingesta usual de carbohidratos sugerida por prescripción médica, como sigue:

- 07 : 30 - Desayuno - 50 GL.
- 13 : 30 - Almuerzo - 50 GL.
- 19 : 30 - Cena - 50 GL.
- 23 : 30 - Colación - 18 GL.

Adicionalmente, se consideró un conjunto de 365 realizaciones aleatorias e independientes del proceso de control, donde la respuesta promedio fue utilizada para obtener índices estadísticos significativos.

A modo de ejemplo, una realización aleatoria de las 24 horas de simulación del sistema, bajo una dieta estructurada como entrada exógena, se muestra en las Fig. 7 y 8 en el caso de glucosa e insulina plasmáticas, respectivamente.

Estos resultados muestran que, durante un día común, la concentración de glucosa puede controlarse dentro de rangos óptimos evitando hiperglucemias tras la ingesta de alimentos e hipoglucemias durante la noche. En adición, las glucemias preprandiales están siempre controladas en el rango  $[100, 120]$  ( $mg/dl$ ).

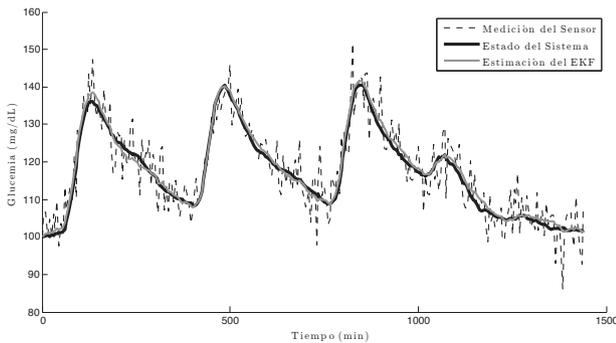


Figura 7: Respuesta diaria de glucemia frente a dieta estructurada.

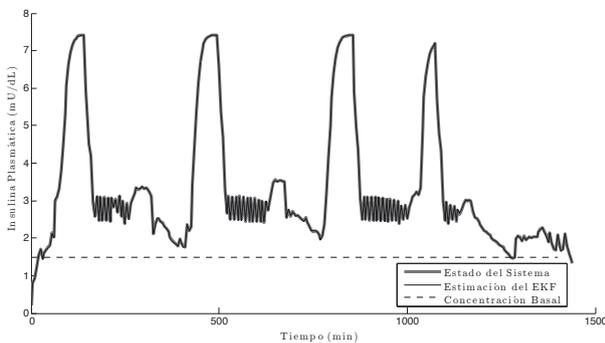


Figura 8: Respuesta diaria de insulina frente a dieta estructurada.

Respecto de la concentración de insulina, esta tiene una respuesta mayormente suave y constante, aún en presencia de variados eventos de ingesta, y logra bajos niveles de infusión durante la noche con el fin de prevenir hipoglucemias. Esta respuesta puede ser calibrada aún más para ajustarse a cada paciente y reducir las oscilaciones de baja magnitud presentes.

### 6.1. Respuesta Promedio del Proceso

Por un lado, respecto del rango saludable de operación definido como  $[80, 140]$  ( $mg/dl$ ) para la glucemia, la respuesta media del proceso, que representa el comportamiento típico del sistema en lazo cerrado, se encuentra debidamente contenida en

estos márgenes debido a la rápida capacidad del controlador de contrarrestar cambios producto de la ingesta, como se muestra en la Fig. 9.

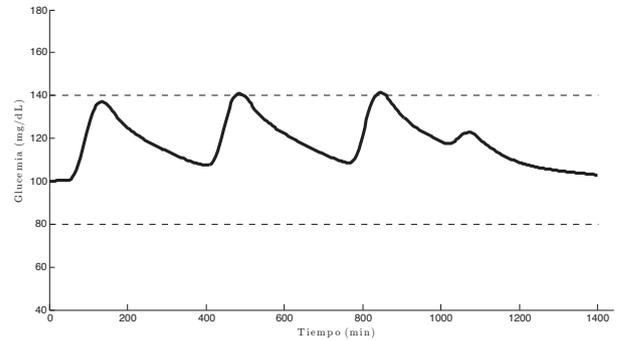


Figura 9: Respuesta promedio de glucemia en lazo cerrado.

El valor medio de la glucemia sobre el rango de tolerancia es de  $140,8$  ( $mg/dl$ ) con tiempo aproximado de  $45$  mins ( $3\%$  del día) fuera del margen. Adicionalmente, el límite inferior jamás es alcanzado producto de un conjunto de reglas enfocadas en evitar hipoglucemias.

Por otro lado, la respuesta completa del sistema tiene una glucemia media de  $117,6$  ( $mg/dl$ ) y una desviación estándar de  $11,3$  ( $mg/dl$ ), con lo que se logra un proceso de control  $2\sigma$  con  $95,5\%$  de las mediciones de glucosa dentro del rango de tolerancia, sin riesgo real de hiperglucemias ( $> 180$  ( $mg/dl$ )) o hipoglucemias ( $< 70$  ( $mg/dl$ )).

Este resultado prueba la factibilidad de utilizar controladores difusos para lograr un control de glucemia efectivo bajo márgenes estrechos durante largos períodos. Es más, la respuesta del controlador puede continuar mejorando, dada una sintonización más exhaustiva, para restringir los sobredisparos en base a los parámetros específicos de sensibilidad a glucosa e insulina del paciente.

### 6.2. Gasto de Insulina

El uso de insulina del sistema en lazo cerrado puede ser considerado como un factor relevante al comparar diferentes controladores, dado que este es aún un producto de lujo, costoso para muchas familias.

En este caso, una integración trapezoidal entre las muestras discretas de infusión entregó un gasto total de  $52,3$   $U$  diarias, lo que es comparable con el tratamiento en lazo abierto de un paciente con dieta rigurosa, donde al menos una cantidad de  $48$   $U$  son inyectadas por día, considerando  $24$   $U$  de insulina basal y  $8$   $U$  de insulina rápida tras cada comida importante.

Las  $4$   $U$  unidades de diferencia pueden entenderse como el costo de una administración y control más saludable de la diabetes. Aún así, esta diferencia corresponde solo a un cartucho de insulina adicional cada 12 o, lo que es lo mismo, apenas uno extra cada 2 meses, aproximadamente.

Ciertamente el controlador difuso propuesto utiliza sus recursos en forma eficiente dados los niveles de concentración de glucosas diarios en lazo cerrado. Esto, sin considerar que la

estimación del gasto por control manual corresponde más probablemente a una cota inferior que una media representativa de todos los tipos de pacientes.

## 7. Discusión

Se ha estudiado en detalle la factibilidad de aplicar un controlador difuso en lazo cerrado en un sistema de páncreas artificial de infusión continua para regular los niveles de glucosa e insulina en el plasma sanguíneo de individuos con T1DM.

Se encontró que este tipo de controladores en base a reglas permiten un control continuo eficiente en torno al objetivo de glucemia basal, con un apropiado tiempo de estabilización frente a ingestas para mantener rutinas promedio de alimentación, y dentro de rangos de tolerancia saludables de operación. Además, su implementación y diseño son sencillos en tanto el conjunto de reglas y los rangos de las diversas clases se encuentran explícitamente definidos. Más aún, su calibración es simple a través de un análisis de la respuesta en lazo cerrado del sistema, tal como un médico debiese ser capaz de realizar en la revisión de un paciente, mediante directa modificación de reglas lógicas hasta alcanzar el comportamiento deseado.

Se ha demostrado también que la conjugación de métodos heurísticos con aquellos basados en modelos, como el estimador de Kalman, permite sintetizar controladores robustos frente al contexto de despliegue final del sistema si las perturbaciones de los dispositivos involucrados se encuentran correctamente caracterizadas e incorporadas a través de las matrices de covarianza del filtro. No obstante, si bien es posible incluir correlaciones en caso de existir en el proceso o entre los dispositivos, solo es posible caracterizar ruidos blancos, aditivos y gaussianos, por lo que otro tipo de perturbaciones podría provocar la inestabilidad del sistema, especialmente si no fuesen de respuesta finita.

Aún más, si los parámetros específicos del paciente, según el modelo (1), no han sido previamente identificados o bien están incorrectamente estimados, entonces es posible que el controlador regule el sistema en torno a niveles que no son los basales y opere fuera del rango de tolerancia o bien pierda su capacidad de control. Por tanto, aún debe realizarse un análisis previo del organismo de cada potencial paciente y una supervisión rigurosa durante un período inicial de prueba para adaptar el sistema a su usuario y garantizar la factibilidad del control estable en lazo cerrado aquí hallada.

Entre otras características de este control, se ha logrado una administración efectiva del recurso de insulina. De esta forma, la terapia con bomba propuesta no hace uso, en promedio, de una cantidad considerablemente mayor de insulina que la que utilizaría un paciente en su control manual. Por ello, a grandes rasgos, la decisión de uso de páncreas artificial no debiera considerar más que el costo fijo de la compra inicial de los dispositivos. Además, aparte de la regulación glucémica, se destaca que el algoritmo opera con insulina plasmática en torno a la concentración basal saludable para el organismo.

Sin embargo, aún existen variados tópicos para realizar avances en esta área. Por ejemplo, puesto que la salud del paciente

es primordial, un modelo más extenso para las dinámicas de la glucosa e insulina debe incluirse con el fin de incorporar una mayor gama de interacciones en el cuerpo humano. En consecuencia, un controlador de mayor orden debe derivarse para actuar apropiadamente sin riesgo de causar daños fisiológicos severos en pacientes reales debido a falta de información en diversas situaciones de complejidad, como es la realización de ejercicio.

Adicionalmente, se ha asumido que el consumo de carbohidratos es conocido, lo que implicaría intervención del paciente en una aplicación real. Respecto de esto, nuevos elementos deben introducirse para reconocer e identificar hábitos de alimentación con el fin predecir y estimar ingestas en tiempo real y, a la vez, reaccionar apropiadamente.

Finalmente, los avances en teoría de control y medicina son una sólida base para el control en lazo cerrado de procesos biológicos. Variadas de estas técnicas se han expuesto en este trabajo, dejando en evidencia la factibilidad teórica de la utilización de páncreas artificiales sencillos y configurables a la medida de cada paciente, mas aún existen obstáculos a superar en el desarrollo de órganos artificiales completamente autónomos.

## English Summary

### An Insulin Infusion Fuzzy Controller with State Estimation for Artificial Pancreas Systems.

#### Abstract

A fuzzy controller for a minimal states model is proposed to achieve a continuous and efficient insulin infusion in patients with Type 1 Diabetes. An Extended Kalman Filter is also applied to supply the deficiencies of the current glucose sensor technologies and estimate residual insulin in the system to predict future behavior. The controller is tuned manually and iteratively, and achieves closed-loop responses of glycemia constrained between  $[80, 140]$  ( $mg/dl$ ), with a mean of  $117,6$  ( $mg/dl$ ) and a standard deviation of  $11,3$  ( $mg/dl$ ) over a whole year ensemble of 24-hour system responses with 4 meal intakes per day. These results show that is possible to design low complexity controllers that are easily tunable by experienced users or physicians focusing on a closed-loop system response analysis. Also, the combination of heuristic and model-based techniques allows to synthesize robust controllers for real application situations and, furthermore, efficiently manage the insulin usage. Nevertheless, the actual application of a closed-loop system on a human being should require higher dimension models to fit different situations, a proven robust controller and wide adaptability to different patients and their meal intake routine.

#### Keywords:

Biomedical control, Extended Kalman Filters, Fuzzy control, Medical systems, Nonlinear systems.

## Agradecimientos

Se agradece al programa Fondecyt por financiar esta investigación dentro del marco de su proyecto 1120047.

## Referencias

- Al-Fandi, M., Jaradat, M. A., Sardahi, Y., 2012. Optimal pid-fuzzy logic controller for type 1 diabetic patients. En: *Mechatronics and its Applications (ISMA)*, 2012 8th International Symposium on. IEEE, pp. 1–7.
- Atlas, E., Nimri, R., Miller, S., Grunberg, E. A., Phillip, M., 2010. Md-logic artificial pancreas system a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 33 (5), 1072–1076.
- Bergman, R. N., Phillips, L. S., 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 (6), 1456.
- Bondia, J., Vehí, J., Palerm, C., Herrero, P., 2010. El páncreas artificial: control automático de infusión de insulina en diabetes mellitus tipo 1. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI* 7 (2), 5–20.
- Campos-Delgado, D. U., Hernández-Ordoñez, M., Femat, R., Gordillo-Moscoso, A., 2006. Fuzzy-based controller for glucose regulation in type-1 diabetic patients by subcutaneous route. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 53 (11), 2201–2210.
- Elashoff, J., Reedy, T., Meyer, J., 1982. Analysis of gastric emptying data. *Gastroenterology* (United States) 83 (6).
- Foster-Powell, K., Holt, S. H., Brand-Miller, J. C., 2002. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American journal of clinical nutrition* 76 (1), 5–56.
- Furler, S. M., Kraegen, E. W., Smallwood, R. H., Chisholm, D. J., et al., 1985. Blood glucose control by intermittent loop closure in the basal mode: computer simulation studies with a diabetic model. *Diabetes care* 8 (6), 553–561.
- Ismail, R., Jusoff, K., Ahmad, T., Ahmad, S., Ahmad, R., 2009. Fuzzy state space model of multivariable control systems. *Computer and Information Science* 2 (2), 19.
- ISO 15197, Mar. 2003. In vitro diagnostic test systems – requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Standard, International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland.
- Jahn, L. G., Capurro, J. J., Levy, B. L., 2013. Comparative dose accuracy of durable and patch insulin infusion pumps. *Journal of diabetes science and technology* 7 (4), 1011–1020.
- Karvonen, T., December 2014. Stability of linear and non-linear kalman filters. Master's thesis, University of Helsinki.
- Khan, I. U., Ahmad, T., Maan, N., 2013. An inverse feedback fuzzy state space modeling (ffssm) for insulin-glucose regulatory system in humans. *Scientific Research and Essays* 8 (25), 1570–1583.
- Lehmann, E., Deutsch, T., 1992. A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *Journal of biomedical engineering* 14 (3), 235–242.
- Maleki, A., Geramipour, A., 2011. Continuous control of blood glucose in tidm using fuzzy logic controller in insulin pump: A simulation study. En: *Control, Instrumentation and Automation (ICCIA)*, 2011 2nd International Conference on. IEEE, pp. 122–127.
- Man, C., Camilleri, M., Cobelli, C., 2006. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 53 (12), 2472–2478.
- Mythreyi, K., Subramanian, S. C., Kumar, R. K., 2014. Nonlinear glucose-insulin control considering delaysápart ii: Control algorithm. *Control Engineering Practice* 28, 26–33.
- Nimri, R., Phillip, M., 2014. Artificial pancreas: fuzzy logic and control of glycemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 21 (4), 251–256.
- Russell, S. J., El-Khatib, F. H., Sinha, M., Magyar, K. L., McKeon, K., Goergen, L. G., Balliro, C., Hillard, M. A., Nathan, D. M., Damiano, E. R., 2014. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine* 371 (4), 313–325.
- Shapira, G., Yodfat, O., HaCohen, A., Feigin, P., Rubin, R., 2010. Bolus guide: a novel insulin bolus dosing decision support tool based on selection of carbohydrate ranges. *Journal of diabetes science and technology* 4 (4), 893–902.
- Steil, G. M., Rebrin, K., Darwin, C., Hariri, F., Saad, M. F., 2006. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 55 (12), 3344–3350.
- Sturis, J., Polonsky, K. S., Mosekilde, E., Van Cauter, E., 1991. Computer model for mechanisms underlying ultradian oscillations of insulin and glucose. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 260 (5), E801–E809.
- Tolić, I. M., Mosekilde, E., Sturis, J., 2000. Modeling the insulin–glucose feedback system: the significance of pulsatile insulin secretion. *Journal of Theoretical Biology* 207 (3), 361–375.
- Turksoy, K., Quinn, L., Littlejohn, E., Cinar, A., 2014. Multivariable adaptive identification and control for artificial pancreas systems. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 61 (3), 883–891.
- Zarkogianni, K., Mougiakakou, S. G., Prountzou, A., Vazeou, A., Bartsocas, C. S., Nikita, K. S., 2007. An insulin infusion advisory system for type 1 diabetes patients based on non-linear model predictive control methods. En: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE. IEEE*, pp. 5971–5974.

## Apéndice A. Conjunto de Reglas Lógicas

Infusión $i(t)$		$dG(t)/dt$				
		DR	DN	L	IN	IR
$G(t)$	Hipo	Nula	Nula	Baja	Baja	Baja
	Norm	Baja	Baja	Baja	Basal	Media
	Alta	Media	Media	Alta	Alta	Alta
	Hiper	Media	Alta	Alta	Alta	Alta

Tabla A.2: Conjunto de reglas - Insulina  $I(t)$ : Normal

Infusión $i(t)$		$dG(t)/dt$				
		DR	DN	L	IN	IR
$G(t)$	Hipo	Nula	Nula	Nula	Baja	Baja
	Norm	Nula	Baja	Baja	Basal	Media
	Alta	Media	Media	Media	Media	Alta
	Hiper	Media	Media	Alta	Alta	Alta

Tabla A.3: Conjunto de reglas - Insulina  $I(t)$ : Alta

Infusión $i(t)$		$dG(t)/dt$				
		DR	DN	L	IN	IR
$G(t)$	Hipo	Nula	Nula	Nula	Baja	Baja
	Norm	Nula	Nula	Baja	Basal	Basal
	Alta	Basal	Media	Media	Media	Alta
	Hiper	Media	Media	Media	Alta	Alta

Tabla A.4: Conjunto de reglas - Insulina  $I(t)$ : Riesgosa

**Anexo B**

**Título:** Glucose Absorption Estimation and Prediction for Artificial Pancreas Meal Intake Rejection.

**Autor:** R. González-Troncoso, A. Cipriano.

**Presentación:** IEEE Transactions on Biomedical Engineering.

**Páginas:** 8.

**Descripción:** Este *paper* abarca el trabajo completo que se ha abordado a lo largo de esta tesis. Presenta el algoritmo propuesto como estrategia de control predictivo con rechazo de ingestas, con descripción de todos sus componentes relevantes, y resume los principales resultados asociados a la detección, estimación y predicción en lazo abierto y el desempeño comparativo del controlador propuesto con el método clásico en lazo cerrado. Adicionalmente, en función de la investigación anterior, se comenta sobre la combinación de métodos heurísticos y basados en modelos para la configuración de leyes de control específicas para infusión de insulina, con el fin de guiar y especular sobre el desarrollo futuro de algoritmos para control autónomo en páncreas artificial.

# Glucose Absorption Estimation and Prediction for Artificial Pancreas Meal Intake Rejection

Rodrigo González-Troncoso, Aldo Cipriano

**Abstract**—A novel meal intake detection, estimation and prediction algorithm for closed-loop insulin infusion control therapy on T1DM patients with artificial pancreas systems is proposed and tested *in silico*. Glucose-insulin dynamics of patients are adaptively identified from input-output data while a disturbance observer detects intakes and estimates its related glucose absorption into blood in real-time. Then, an absorption model is fitted from estimations and incorporated on a predictive control law to improve closed-loop performance. The resulting system does not require user intervention to notify meals nor patient specific tuning. Open-loop analysis yielded a three-sample delay on detection, a state of the art minimum, and high fit of both estimation and prediction to glucose absorption. Closed-loop simulation showed major improvement over classic GPC by reducing stabilization time in 60% to less than 3.5 hours and avoiding insulin overdose that cause hypoglycemia. However, postprandial hyperglycemia could not be prevented since accurate glucose absorption predictions cannot be obtained quickly and so, the use of heuristic techniques is encouraged to exploit the detection and estimation data provided by the observer in the development of specific control laws for insulin infusion therapies. In sum, the feasibility of automating an artificial pancreas to counteract meals has been proven, and both an observer and predictor have been designed to provide new information to refine closed-loop control. Nonetheless, robustness is yet to be tested *in vivo*.

**Index Terms**—Adaptive estimation, Biomedical signal processing, Medical control systems, Nonlinear filters, Predictive Control.

## I. INTRODUCTION

**D**IABETES Mellitus (DM) is a group of metabolic disorders that share the common phenotype of hyperglycemia, i.e., a high level of glucose concentration in blood plasma [1]. Amongst these are Type 1 and Type 2 DM, commonly called insulin-dependent and insulin-resistant diabetes, respectively.

Both disorders are chronic diseases that reduce the amount of glucose transported from the bloodstream to most body cells, causing its accumulation in blood plasma. Without treatment, Diabetes Mellitus may cause fatigue, blurred vision, dry skin and mouth, polyuria, polydipsia, polyphagia and, ultimately, compromise the patient's life due to long-term exposition to hyperglycemia.

However, unlike T2DM, insulin-dependent diabetes can be directly compensated by an exogenous insulin supply since insulin production is the only failing process on the glucose-insulin dynamics. Nowadays, T1DM patients have several instruments and devices, manual or semi-automated, at their

disposal for insulin therapies and glycemia control. These include syringes, pens, insulin pumps and artificial pancreases.

Artificial pancreas systems are a developing technology that aims to serve as a fully automated substitute of the real organ in terms of glucose-insulin homeostasis, more than just an insulin supplier, for T1DM patients. These systems consist, on their most basic structure, of an insulin infusion pump, a continuous glucose monitor (CGM) and a control algorithm.

Yet, to achieve full automation, there are two main problematics to overcome. First, the system should be completely independent of patient specific parameters and capable of adjusting itself to changes in the underlying biological process. Many researches have already addressed this issue by the use of adaptively identified auto-regressive models, such as ARX [2], [3] and ARMAX [4], [5], obtained mainly by least-squares recursive estimation rather than from batch data since it yields better results in terms of fitting and allows for parameter tracking in time [2]. Even though the base problematic seems solved, new researches focus on more complex situations such as dual estimation to simultaneously filter measurement noise [5].

Secondly, the system should also be able to counteract unknown disturbances, produced primary due to food intakes, without the intervention of the patient. Since less research has been done in this particular matter, there is not yet a clear or conclusive solution for disturbance detection, estimation or prediction. Older studies address meal detection by configuring standalone systems, like a voting system between different features extracted from CGM data [6] to detect meal intakes, whereas most recent studies merge detection with real-time disturbance estimation by using measured glycemia to fit previously defined glucose absorption models [3] or glucose absorption profiles obtained from experimental data [7].

In this work, a disturbance observer for detection and real-time estimation along with a predictor are designed together, based on an adaptable auto-regressive model, to provide information on glucose absorption in order to synthesize a predictive controller with meal counteracting capabilities. The proposed algorithm is well-suited for commercial applications since it can adapt to different patients and time-varying parameters and, unlike most previous studies, a sample time equivalent to most common standards of CGMs is considered. Additionally, and more importantly as it constitutes the main difference with past researches, no prior knowledge about the glucose absorption process is assumed for estimation, only for prediction purposes. Finally, the whole system performance is tested in both open and closed-loop and compared with the classic GPC technique. The complete design process is

R. González-Troncoso and A. Cipriano are with the Department of Electrical and Engineering, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, 7820436, Chile, e-mail: ragonz11@uc.cl.

described below.

## II. MODELING

### A. Glucose-Insulin Model

The ultradian oscillations model developed by [8] is used to emulate the glucose-insulin dynamics of a T1DM patient given its fit to the biological process. This model considers a state vector  $\mathbf{x} = [G_p \ G_i \ I_p \ I_i \ G_s \ G_{\hat{p}_2} \ G_{\hat{p}_3} \ I_{\hat{p}_1} \ I_{\hat{p}_2} \ I_{\hat{p}_3}]$  with plasma glucose or glycemia  $G_p(t)$  ( $mg/dl$ ), interstitial glucose  $G_i(t)$  ( $1/min$ ), plasma insulin  $I_p(t)$  ( $mU/dl$ ), interstitial insulin  $I_i(t)$  ( $mU/dl$ ), glucose in sensor  $G_s(t)$  ( $mg/dl$ ), auxiliary variables  $G_{\hat{p}_2}, G_{\hat{p}_3}$  ( $mg/dl$ ),  $I_{\hat{p}_1}, I_{\hat{p}_2}, I_{\hat{p}_3}$  ( $mU/dl$ ) as state variables and state transition functions given by:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \begin{pmatrix} \left( \begin{array}{l} h(t) + HGP(I_{\hat{p}_3})f_1(G_i) - E(G_p) + \dots \\ -U_{ii}(G_p) - k_1G_p + k_2G_i - f_2(G_i) \\ k_1G_p - k_2G_i - \beta U_{id}(G_i, I_i) \end{array} \right) \\ \left( \begin{array}{l} i(t) - m_1I_p + m_2I_i - m_3I_p + \dots \\ + \chi\alpha S(G_{\hat{p}_2}) + \chi(1 - \alpha)S(G_{\hat{p}_3}) \end{array} \right) \\ m_1I_p - m_2I_i - m_4I_i \\ \delta/\tau(G_i - G_s) \\ 1/\tau_2(G_p - G_{\hat{p}_2}) \\ 1/\tau_2 + \tau_3(G_p - G_{\hat{p}_3}) \\ 3/\tau_1(I_p - I_{\hat{p}_1}) \\ 3/\tau_1(I_{\hat{p}_1} - I_{\hat{p}_2}) \\ 3/\tau_1(I_{\hat{p}_2} - I_{\hat{p}_3}) \end{pmatrix} \quad (1)$$

where  $h(t)$  ( $mg/dl \cdot min$ ) is the rate glucose absorption due to meals,  $i(t)$  ( $mU/min$ ) is the insulin infusion rate and the following functions are considered:

- Hepatic glucose production:

$$HGP(I_{\hat{p}_3}) = \frac{160}{1 + \exp(0.29(I_{\hat{p}_3}/V_{ip} - 7.5))}$$

- Pancreatic insulin secretion:

$$S(G_p) = 210(1 + \exp(5.21 - 0.003G_p/V_{gp}))$$

- Insulin-independent glucose utilization:

$$U_{ii}(G_p) = 72(1 - \exp(-G_p/144V_{gp}))$$

- Insulin-dependent glucose utilization:

$$U_{id}(G_i, I_i) = (0.01G_i/V_{gi}) \times \left( 4 + \frac{90}{1 + f_3(I_i)} \right) \\ f_3(I_i) = \exp(-1772 \ln(I_i(1/V_{ii} + m_4/e)) + 7.76)$$

- Renal excretion:

$$E(G_p) = \begin{cases} k_{e1}(G_p(t) - k_{e2}BW) & G_p > k_{e2}BW \\ 0 & G_p \leq k_{e2}BW \end{cases}$$

- Effects of hyperglycemia:

$$f_1(G_i) = \frac{1}{1 + \exp(G_p/200V_{gi} - 2)} \\ f_2(G_p) = 20 + \frac{120}{1 + \exp(-2.4(G_p/1000V_{gp} - 2))}$$

Table I summarizes the nominal values of the patient specific parameters of the ultradian oscillations model considering T1DM patients.

TABLE I  
MEAN PARAMETER VALUES OF THE ULTRADIAN OSCILLATIONS MODEL.

Parameter (unit)	Value	Parameter (unit)	Value
$BW$ (kg)	70	$k_1$ ( $1/min$ )	0.065
$V_{ip}$ (l)	3.15	$k_2$ ( $1/min$ )	0.079
$V_{ii}$ (l)	7	$k_{e1}$	0.0005
$V_{gi}$ (l)	7	$k_{e2}$	339
$V_{gp}$ (l)	8.4	$\chi$	0.3
$\tau$ (min)	3	$e$	0.1361
$\tau_1$ (min)	36	$\delta$	$1/0.17$
$\tau_2$ (min)	10	$\alpha$	0.2
$\tau_3$ (min)	1	$\beta$	0.1
$m_1$ ( $1/min$ )	0.0635	$m_2$ ( $1/min$ )	0.02857
$m_3$ ( $1/min$ )	0.1667	$m_4$ ( $1/min$ )	0.017

### B. Glucose Absorption Model

To describe the main disturbance of the glucose-insulin system, that is, the rate of glucose absorption  $h(t)$  over time, the model proposed by [9] is used. However, one of the proposed modifications made by [10] to describe the glucose transit through the stomach is applied to form a linear chain of three components: stomach solid phase  $q_{sto1}(t)$ , stomach liquid phase  $q_{sto2}(t)$  and intestinal absorption  $q_{gut}(t)$ . The final model is then represented by:

$$\begin{aligned} \dot{q}_{sto1}(t) &= -k_{21} \cdot q_{sto1}(t) + d(t) \\ \dot{q}_{gut}(t) &= -k_{empt} \cdot q_{sto2}(t) + k_{21} \cdot q_{sto1}(t) \\ \dot{q}_{gut}(t) &= -k_{abs} \cdot q_{gut}(t) + k_{empt} \cdot q_{sto2}(t) \\ h(t) &= f \cdot k_{abs} \cdot q_{gut}(t) \end{aligned} \quad (2)$$

where  $d(t)$  corresponds to the meal intake sequence, described as (3), assuming  $I$  meals constituted by a set  $\Theta_i$  of foods.

$$d(t) = \sum_{i \in I} GL_{\Theta_i} \delta(t - t_i) \quad (3)$$

It is worth noting that the glycemic index  $GL$  can be understood as a combination of quantity and quality of a carbohydrate intake and represents the direct increase in the glycemic response of the body to a certain amount and type of food [11], [12].

### C. Adaptive Identification

Even though many models have been developed to describe the glucose-insulin dynamics of a T1DM patient, no matter their complexity, these are simplifications of the biological processes involved and, therefore, may eventually fail to represent the behavior of the human body in given situations. Furthermore, if it is ever expected to achieve *in vivo* application, an artificial pancreas system should be completely independent of patient specific parameters, which tend to increase with model complexity as seen in Table I.

Due to these issues, model-based control with rigid dynamic descriptors are not a feasible option as they lead to control laws that operate effectively only under specific conditions and scenarios. Nonetheless, auto-regressive models are simple descriptors that can be adaptively identified in real-time to fit to the actual dynamics of any given patient through a first-order approximation, which is a closer solution to current commercial applications [2], [3], [4], [5].

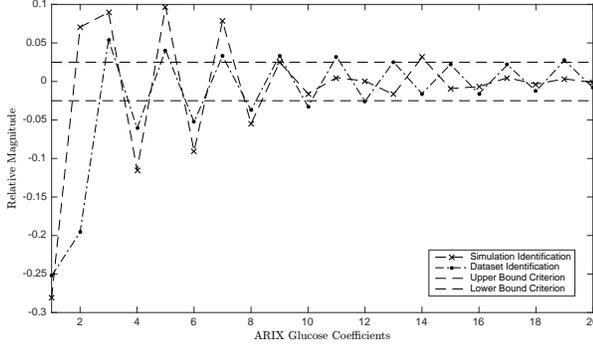


Fig. 1. ARIX blood glucose relative coefficients comparison between database identification and ultradian model identification.

Given this, an auto-regressive integrative model with exogenous input (ARIX), as the one described in (4), is used as a base structure for adaptive identification considering the patient as a single-input and single-output (SISO) black box system.

$$\Delta g_k + \sum_{n=1}^{n_a} a_n \Delta g_{k-n} = \sum_{n=0}^{n_b-1} b_n \Delta i_{k-n_k-1} + w_k \quad (4)$$

Here,  $g_k$  is the measured glycemia,  $i_k$  is the insulin infusion,  $w_k$  is measurement noise,  $(n_a, n_b)$  are the dimensions of the model and  $n_k$  is input delay. Also, it is assumed that the sample time is  $T_s = 5 \text{ min}$ , which is given by usual commercial CGM devices.

First, to determine model dimensions, the STAR3 database from Medtronic Diabetes was studied to comprehend the glucose-insulin dynamics of real patients. This is a large database of artificial pancreas input-output data which includes records of infusions delivered by insulin pumps along with CGM measurements from over 243 different patients, both men and women, of ages between 7 and 70.

From data analysis, an ARIX structure of  $(k_a, k_b, k_d) = (13, 12, 2)$  with a fit close to 90.5% of the data was chosen. The model dimensions were selected by trimming the parameters  $a_n$  and  $b_n$  when their relative contribution was too low, as can be seen in Fig. 1 for the glucose coefficients, and the input delay was easily determined by simple inspection of the mean glucose response of patients to insulin.

More so, Fig. 1 shows that the ultradian model behavior is similar to the one observed from real patients of the STAR3 database in both magnitude and shape of the process as it converges to zero oscillating over time. Hence, the proposed model is an accurate representation of the biological process and useful for *in silico* evaluation.

Secondly, the adaptive identification process is done through an Extended Kalman Filter (EKF), as suggested by [13]. To do this, the ARIX model is represented in space-state form, considering a vector of parameters to estimate as state and present glycemia as measurement, as follows:

$$\Sigma_\theta = \begin{cases} \theta_{k+1} &= \theta_k \\ \Delta g_k &= \phi_k^T \theta_k + w_k \end{cases} \quad (5)$$

where

$$\theta_k = [-a_1 \quad \dots \quad -a_{k_a} \quad b_0 \quad \dots \quad b_{k_b-1}]^T$$

$$\phi_k = [\Delta g_{k-1} \quad \dots \quad \Delta g_{k-n_a} \quad \Delta i_{k-n_k} \quad \dots \quad \Delta i_{k-n_k-n_b}]^T$$

Then, a Kalman gain matrix is obtained by expression (6), where  $\mathbf{P}_k$  is the estimation error covariance matrix and  $\sigma^2$  is the CGM measurement noise variance.

$$\mathbf{H}_k = \frac{\mathbf{P}_k \phi_k}{\phi_k^T \mathbf{P}_k \phi_k + \sigma^2} \quad (6)$$

With this, parameter estimation is recursively updated with every new sensor measurement through expressions (7) and (8). Here,  $\mathbf{Q}$  is any positive definite matrix and  $1/\mu$  is a forgetting factor that allows the model to adapt effectively when the system dynamics change, e.g. when insulin or glucose sensitivity of a patient decay.

$$\hat{\theta}_{k+1} = \hat{\theta}_k + \mathbf{H}_k (\Delta g_k - \phi_k^T \hat{\theta}_k) \quad (7)$$

$$\mathbf{P}_{k+1} = \frac{1}{\mu} (\mathbf{P}_k (1 - \phi_k^T \mathbf{H}_k) + \mathbf{Q}) \quad (8)$$

Finally, the identified ARIX model is transformed into a state-space form and, for disturbance estimation purposes, glucose absorption  $\mathbf{h}_{k-1}$  is included as a second and unknown input such that:

$$\Sigma = \begin{cases} \mathbf{x}_k &= \mathbf{A} \mathbf{x}_{k-1} + \mathbf{B} \mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{G} \mathbf{h}_{k-1} \\ \mathbf{y}_k &= \mathbf{C} \mathbf{x}_k \end{cases} \quad (9)$$

where

$$\mathbf{x}_{k-1} = [\Delta g_{k-1} \quad \dots \quad \Delta g_{k-n_a}]^T \quad \mathbf{y}_k = \Delta g_k$$

$$\mathbf{u}_{k-1} = [\Delta i_{k-n_k-1} \quad \dots \quad \Delta i_{k-n_k-n_b}]^T$$

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -a_1 & \dots & -a_{n_a-1} & -a_{n_a} \\ 1 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & \dots & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad \mathbf{B} = \begin{bmatrix} b_{n_k} & \dots & b_{n_k+n_b-1} \\ 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{C} = [1 \quad 0 \quad \dots \quad 0] \quad \mathbf{G} = [1 \quad 0 \quad \dots \quad 0]^T$$

#### D. Special Coordinate Basis (SCB)

Based on robust control theory, a special coordinate basis is coordinate-free representation that displays explicitly the finite and infinite zero structures of a system and decomposes its controllable and observable structures [14]. Although this representation is useful to synthesize  $H_2$  and  $H_\infty$  controllers, in this work it will be exploited to design a disturbance observer.

As described by [15], for any state-space linear system defined by a set of matrices  $(\mathbf{A}, \mathbf{G}, \mathbf{C})$  exist non-singular state, output and input transformations matrices  $\Gamma_s$ ,  $\Gamma_o$  and  $\Gamma_i$  that take the given system into a special coordinate basis as described by (10). Here, matrix  $\mathbf{B}$  is not considered in the transformation since  $\mathbf{u}_k$  is a known input.

$$\bar{\mathbf{x}} = \Gamma_s^{-1} \mathbf{x} \quad \bar{\mathbf{y}} = \Gamma_o^{-1} \mathbf{y} \quad \bar{\mathbf{u}} = \Gamma_i^{-1} \mathbf{u} \quad (10)$$

The resulting system consists on several components decomposed by stability, as described by [14], [15]. However, it

can be reduced to a simpler representation given the particular characteristics of the adaptive ARIX model obtained from glucose-insulin dynamics identification, which is a stable and causal process and, therefore, corresponds to a strictly proper system in state-space form as previously defined in (9).

Considering this, the identified model in SCB is described by  $n_a - 1$  invariant finite zeros related to stable states and 1 finite zero related to a controllable and observable state [15], so that  $\bar{\mathbf{x}} = [x_a^- \ x_d]^\top$  where  $x_a^- \in \mathbb{R}^{n_a-1}$  and  $x_d \in \mathbb{R}$ .

With this transformation, the resulting system is defined by transition matrices  $(\bar{\mathbf{A}}, \bar{\mathbf{G}}, \bar{\mathbf{C}})$  with the following structure:

$$\bar{\mathbf{A}} = \begin{bmatrix} A_{aa}^- & L_{ad}^- C_d \\ B_d E_{da}^- & A_{dd} \end{bmatrix} \quad \bar{\mathbf{G}} = \begin{bmatrix} 0 \\ G_d \end{bmatrix} \quad \bar{\mathbf{C}} = [0 \ C_d] \quad (11)$$

where  $\bar{\mathbf{A}} = \Gamma_s^{-1} \mathbf{A} \Gamma_s$ ,  $\bar{\mathbf{G}} = \Gamma_s^{-1} \mathbf{G} \Gamma_i$  and  $\bar{\mathbf{C}} = \Gamma_o^{-1} \mathbf{C} \Gamma_s$ .

In consequence, to accomplish a special coordinate basis transformation all three matrices  $(\Gamma_s, \Gamma_o, \Gamma_i)$  that perform the structural decomposition must be constructed. To this end, the step-by-step algorithm developed by [15] may be used, yet this state of the art solution has already been implemented on [16] and is used directly since it is a fast and efficient computation method for real-time applications.

#### E. Disturbance Estimation

Given the adaptively identified model, an explicit predictive control law could be obtained using the Generalized Predictive Control method [17], however, this control would completely ignore meal intake events and their effect on blood glucose. Consequently, it would require intervention of the patient to provide enough information about the meal in order to avoid hyperglycemia.

To achieve full automation, the rate of glucose appearance in blood due to meals must be estimated by the artificial pancreas. For this purpose, as proposed by [18], a reduced-order disturbance observer (12) is designed to estimate the glucose absorption process. This observer estimates both a set of linear independent functions of the states and the unknown disturbance of the system.

$$\hat{\Sigma} = \begin{cases} \mathbf{z}_k & = \mathbf{F} \mathbf{z}_{k-1} + \mathbf{L} \mathbf{y}_{k-1} + \mathbf{T} \mathbf{B} \mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{T} \mathbf{G} \hat{\mathbf{h}}_{k-1} \\ \hat{\mathbf{h}}_k & = \gamma (\mathbf{W} \mathbf{y}_k - \mathbf{N} \mathbf{z}_k) \end{cases} \quad (12)$$

Here,  $\hat{\mathbf{z}}_k$  is an estimated linear combination of the states given by  $\mathbf{T}$  such that  $\mathbf{z}_k = \mathbf{T} \mathbf{x}_k$ ,  $\hat{\mathbf{h}}_k$  is the estimated disturbance,  $\gamma$  is a positive scalar and  $\mathbf{F}, \mathbf{L}, \mathbf{T}, \mathbf{W}$  and  $\mathbf{N}$  are design parameters. However, two conditions must be satisfied for these matrices to exist:

- The rank of matrix  $\mathbf{C} \mathbf{G}$  should equal the rank of matrix  $\mathbf{G}$ , which is guaranteed given that  $\mathbf{C}$  and  $\mathbf{G}$  are the first row and column of the identity matrix, respectively.
- All unstable transmission zeros from the disturbance to the measurements must be unobservable modes, which is also assured because the discrete transfer function  $\mathbf{C}(\mathbf{z} \mathbf{I} - \mathbf{A})^{-1} \mathbf{G}$  from glucose absorption to glycemia has only null zeros corresponding to pure delays.

Then, since it is possible to find values for the parameter matrices, the six-step design algorithm proposed by [18] is used. The procedure is described as follows:

- 1) The system  $(\mathbf{A}, \mathbf{G}, \mathbf{C})$  is transformed to SCB and matrices  $(\bar{\mathbf{A}}, \bar{\mathbf{G}}, \bar{\mathbf{C}})$  are obtained as previously described.
- 2) A gain matrix  $K_d$  is computed such as  $\hat{A}_{dd} = A_{dd} - K_d C_d$  is stable. Since the artificial pancreas operates in discrete time, this requires pole placing inside the unit disk, which can be done by defining  $K_d = (A_{dd} - \alpha I) C_d^{-1}$  with  $\alpha$  of magnitude lesser than  $1/T_s$ . Then, a full gain matrix is structured as follows:

$$\bar{\mathbf{K}} = \begin{bmatrix} L_{ad}^- \\ K_d \end{bmatrix} \Rightarrow \bar{\mathbf{A}} - \bar{\mathbf{K}} \bar{\mathbf{C}} = \begin{bmatrix} A_{aa}^- & 0 \\ G_d E_{da}^- & \alpha \end{bmatrix}$$

- 3) Given the structure of the original  $\mathbf{A}$  matrix, all eigenvalues  $\lambda(A_{aa}^-)$  are equal to zero, which means the system is stable in discrete time but matrix  $A_{aa}^-$  is non-invertible. However, since  $\hat{A}_{dd}$  is stable and invertible it can be used to observe 1 linear combination of the original states. To this end, the reduced-order state transition matrix and the input transformation matrix from (12) are constructed in special coordinate basis as described below:

$$\bar{\mathbf{F}} = [\lambda(\hat{A}_{dd})] = \alpha \quad \bar{\mathbf{T}} = [V_{ad}^- \ V_{dd}]$$

Here,  $\bar{\mathbf{F}}$  is a diagonal matrix with the eigenvalues of  $\hat{A}_{dd}$ . Since these are amongst the eigenvalues of  $\bar{\mathbf{A}} - \bar{\mathbf{K}} \bar{\mathbf{C}}$ , their associated left eigenvectors are used as rows to build matrix  $\bar{\mathbf{T}}$ . Additionally, it should be noted that these eigenvectors have the form  $[V_{ad}^- \ V_{dd}]$  where  $V_{dd}$  is a left eigenvector of  $\hat{A}_{dd}$  associated to the same eigenvalue  $\alpha$ . Then, the gain matrix from (12) in SCB is obtained by  $\bar{\mathbf{L}} = \bar{\mathbf{T}} \bar{\mathbf{K}}$ .

- 4) A Lyapunov matrix  $\mathbf{P}$  is obtained by solving the discrete Lyapunov equation of  $\bar{\mathbf{F}}$  given any positive definite matrix  $\mathbf{Q}_d$ . However, since it is a scalar equation, it can be explicitly solved as  $\mathbf{P} = \mathbf{Q}_d / (1 - \alpha^2)$ . Afterwards, disturbance estimation matrices  $\bar{\mathbf{N}}$  and  $\bar{\mathbf{W}}$ , in SCB, are calculated as  $\bar{\mathbf{N}} = \bar{\mathbf{T}} \mathbf{G} \mathbf{P}$  and  $\bar{\mathbf{W}} = \bar{\mathbf{N}} \bar{\mathbf{T}} \bar{\mathbf{C}}^\dagger$ , where  $\bar{\mathbf{C}}^\dagger$  is the left pseudo-inverse of  $\bar{\mathbf{C}}$ .
- 5) Lastly, all original matrices of the observer are transformed from SCB as follows:

$$\mathbf{F} = \bar{\mathbf{F}} \quad \mathbf{T} = \bar{\mathbf{T}} \Gamma_s^{-1} \\ \mathbf{L} = \bar{\mathbf{L}} \Gamma_o^{-1} \quad \mathbf{N} = \Gamma_i^{-\top} \bar{\mathbf{N}} \quad \mathbf{W} = \Gamma_i^{-\top} \bar{\mathbf{W}} \Gamma_o^{-1}$$

Following this guideline the disturbance observer (12) can be easily synthesized, with tuning parameters  $\alpha$  and  $\mathbf{Q}_d$ . However, to improve glucose absorption estimation, a modified observer (13) where the original system state  $\mathbf{x}_k$  is directly used instead of being estimated through  $\mathbf{C}^\dagger \mathbf{y}_k$ , is proposed.

$$\hat{\Sigma} = \begin{cases} \mathbf{z}_k & = \mathbf{F} \mathbf{z}_{k-1} + \mathbf{L} \mathbf{y}_{k-1} + \mathbf{T} \mathbf{B} \mathbf{u}_{k-1} + \mathbf{T} \mathbf{G} \hat{\mathbf{h}}_{k-1} \\ \hat{\mathbf{h}}_k & = \gamma \mathbf{N} (\mathbf{T} \mathbf{x}_k - \mathbf{z}_k) \end{cases} \quad (13)$$

This structure exploits the fact that all system states are known since they correspond to previous sensor measurements. Therefore, the disturbance estimation can be directly expressed in function of the error of reduced-state estimation  $\mathbf{e}_k = \mathbf{T} \mathbf{x}_k - \mathbf{z}_k$  with the following dynamic:

$$\mathbf{e}_k = (\mathbf{F} - \gamma(\mathbf{T} \mathbf{G}^\top \mathbf{P})) \mathbf{e}_{k-1} + \mathbf{T} \mathbf{G} \mathbf{h}_{k-1} \quad (14)$$

From here, it can be noted that convergence depends on two elements: stability of matrix  $(\mathbf{F} - \gamma(\mathbf{T}\mathbf{G}^T\mathbf{P}))$ , which can be tuned through  $\gamma$ , and finite time response from glucose absorption to meal intakes, which can be regulated through diet.

#### F. Disturbance Detection

The previously described observer is not yet ready to be used along with the proposed adaptive identifier. This because the latter does not contemplate correlated disturbances as glucose absorption in its model and, as response to meal intakes, it will assume changes in the glucose dynamics, that is the  $a_n$  parameters, therefore masking any disturbance.

To overcome this, once a change in disturbance estimation is perceived above a positive threshold, an intake is detected and the currently identified model is sampled and hold up until the rate of change of the disturbance converges to zero, i.e., when the absorption ends and the system goes back to steady-state since intakes have a finite impulse response.

#### G. Disturbance Prediction

From disturbance estimation, prediction becomes possible due to high correlation between disturbance samples. In other words, previous knowledge about its dynamics can be used to predict future behavior with support of past estimations.

For the system concerning the artificial pancreas, considering that the rate of glucose appearance in blood can be understood as a quasi-lognormal distribution process over time, as can be seen in the comparative study done by [10], a lognormal model (15) is used to fit present and past disturbance estimations of model (2) and, once all parameters are obtained, to predict future behavior.

$$\tilde{\mathbf{h}}_k(GL, k_0, \mu, \sigma) = \begin{cases} \frac{GL \cdot e^{-\frac{(\ln(k - k_0) - \mu)^2}{2\sigma^2}}}{(k - k_0)\sigma\sqrt{2\pi}} & k > k_0 \\ 0 & k \leq k_0 \end{cases} \quad (15)$$

This model considers a glycemic load  $GL$  associated to the food intake distributed lognormally with mean and deviation  $\mu$  and  $\sigma$ , respectively, and starting at an instant  $k_0$ .

To find the set of model parameters  $(\widehat{GL}, \widehat{k}_0, \widehat{\mu}, \widehat{\sigma})$  for an instant  $k$ , the Least Absolute Residuals (LAR) optimization method is used to minimize the objective function (16) over a window of  $N_e$  disturbance estimations. Although this method may not result in a unique solution, it is characterized by a robust response. The sense of robustness here refers to a high resistance to outliers in data, which is helpful to reject estimation errors from the disturbance observer.

$$J_k = \sum_{i=k-N_e+1}^k \left| \widehat{\mathbf{h}}_i - \tilde{\mathbf{h}}_{i-k+N_e-1}(GL, k_0, \mu, \sigma) \right| \quad (16)$$

In (16), the lognormal curve used to fit to data is assumed to have its origin at instant  $k - N_e + 1$ , the start of the estimation data window. This helps to reduce the magnitude of the search domain for the optimization method, especially over long periods of operation. So, to prevent parameters such as  $k_0$  to tend to infinity with time, the curve is calculated in relation to

the actual instant  $k$ , as mentioned. Additionally, lower bounds for the parameter optimization are fixed as  $(0, 0, 0, 0)$  since all parameters are defined as non-negative.

Finally, once a set of parameters is determined, an explicit function to describe the glucose absorption is obtained and may be used directly to compute prediction vectors which can greatly help to improve disturbance rejection through predictive controllers.

#### H. Predictive Control

As last component of the proposed algorithm for automated insulin infusion therapy a predictive controller that incorporates disturbance predictions is proposed. It should be noted that this controller is not necessarily the best option for automated insulin therapy, but is used to highlight the benefits of including meal intake information on closed-loop glycemia control.

Based on GPC theory [17], the identified model (4) is used to find an optimal set of infusions that minimize the objective function (17) where  $r$  is a reference trajectory for glycemia and  $\lambda$  a weighting vector for insulin usage.

$$J = \sum_{j=1}^{N_p} [g_{k+n_k+j|t} - r_{k+n_k+j}]^2 + \sum_{j=1}^{N_u} \lambda_j [\Delta i_{k+j-1}]^2 \quad (17)$$

As is widely know, the resulting control law has the structure described in (18) where  $i^*$  is the optimal set of future infusion changes,  $G$  a matrix containing the glucose response to insulin and  $f$  the free glucose response assuming no future changes in infusion.

$$\Delta i^* = (G^T G + \lambda I)^{-1} G^T (r - f) \quad (18)$$

In order to grant the controller a disturbance rejection capability the predicted glucose absorption is added to the future natural glucose response  $f$  as follows:

$$f = G_p \Delta \tilde{i} + F_{n_k} \Delta \tilde{g} + E_{n_k} \Delta \tilde{h} \quad (19)$$

where  $\tilde{i}$  is a vector with past infusion changes,  $\tilde{g}$  a vector with past glycemia measurements changes,  $\tilde{h}$  a vector with future glucose absorption rate changes and matrices  $G_p$ ,  $F_{n_k}$  and  $E_{n_k}$  include the mentioned vectors effect on future glucose, considering delays [19].

### III. RESULTS

The proposed algorithm was tested considering, first, open-loop analysis of its primary components and then closed-loop analysis of the complete system response.

For all scenarios, performance is evaluated *in silico* assuming a patient with nominal values for all model parameters and steady-state operation with an equilibrium infusion. Additionally, no process nor measurement noise was considered as this research focused on proving the feasibility of obtaining information on meal intakes autonomously and its usage to improve insulin therapy.

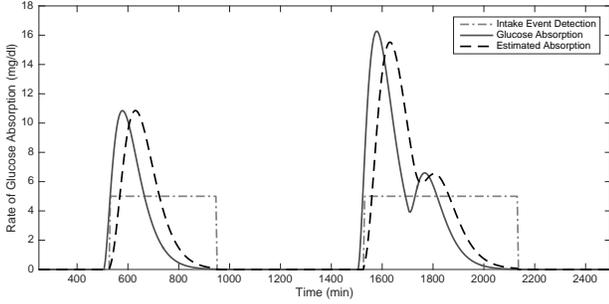


Fig. 2. Intake detection and glucose absorption estimation over time for different meals.

### A. Glucose Absorption Detection and Estimation

Firstly, to understand the disturbance observer behavior and performance, three meal intakes of different glycemic loads were assumed as unknown inputs of 300, 450 and 150  $mg/dl$  each. Different time spans between meals were considered to evaluate operation under overlapping and non-overlapping absorption events. The associated rate of absorbed glucose from the gastrointestinal system into blood plasma is shown in Fig. 2 along with the estimation provided by the observer.

Regarding intake detection, a delay of three time steps is perceived on meal start time estimation, which is a 15-minute delay. However, this delay is proportional to the CGM sample time and, in practice, may vary from 9 to 15 minutes given actual technology of commercial devices. Compared to state of the art algorithms, this result stands out as a minimum for meal detection [7], [6], [3], specially considering its scaling capability when sample time is reduced.

In relation to real-time estimation, these results corresponds to a great approximation of both shape and magnitude of the rate of glucose appearance in blood. Ignoring detection delay, the estimated glucose appearance curve fits with a RMS error of 0.846  $mg/dl$  for the complete absorption process of a 300  $mg/dl$  glycemic load meal.

In the multiple intake scenario, even when multiple absorptions stack together it is possible to estimate the combined effect of all intakes on glycemia without major loss of estimation quality. Also, after meal estimation ends the observer remains on a state where future detection and estimation is not compromised.

However, the proposed SCB disturbance observer posses complex dynamics: while the glucose absorption peak has not occurred, the estimation lags slightly in time, whereas it rushes after the peak to fit the absorption end time. On the one hand, this behavior is positive since the capability to detect precisely the absorption end time is useful to prevent hypoglycemia due to insulin overdose. On the other, a rising delay prior to the absorption peak may reduce the effectiveness of disturbance rejection, although a controller could be configured to overcome this issue with heuristics such as instant pre-compensation once a meal is detected.

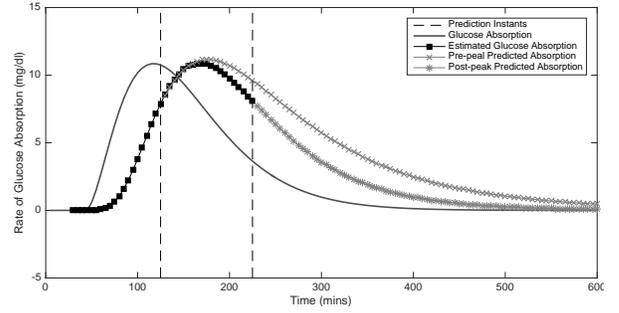


Fig. 3. Predictions obtained 10 samples before and 10 samples after peak absorption.

### B. Glucose Absorption Prediction

Secondly, the predictor performance is analyzed through its response to a single intake of 300  $mg/dl$  of glycemic load, assuming a window of  $N_e = 30$  estimated data for fitting. However, since prediction is done iteratively on every time step, two instants were selected as examples to apply the proposed prediction process and results are shown in Fig. 3.

As consequence, it can be noted that predictions depends mostly on the elapsed time since meal detection. That is, if the glucose absorption peak have already been estimated, predictions will fit with minimum RMS error (1.92  $mg/dl$  for the prediction window) to the actual rate of glucose appearance in blood. Nonetheless, if the peak have not yet occurred, then the predictor may not accurately estimate the intake amount, with RMS error 150% higher, because of the lack of necessary information to fit the absorption curve.

In addition, it was found that the proposed prediction algorithm requires a minimum of 8 non-zero absorption estimations in order to properly fit a lognormal regression. This can be traduced into a 24 to 40 minute delay where the predictive controller will not be able to counteract actively to meal absorption disturbances.

Even so, the provided predictions are still useful to improve the insulin pump therapy because in the period after this delay, which constitutes more than 75% of the process, predictions become highly accurate and, therefore, a great resource to reduce long-term exposure to hyperglycemia with predictive control techniques.

### C. Closed-loop Control and Intake Rejection

Lastly, the complete insulin infusion algorithm for meal absorption rejection is tested and compared with different control therapies. For the sake of fair comparison, all controllers consider the same prediction window  $N_p$ .

To determine an adequate size for the prediction window, the closed-loop response with a classic GPC, that is, with no disturbance prediction, was studied. Results, shown in Fig. 4, indicate that small values for  $N_p$  tend to no control action (i.e. only a basal infusion rate) and higher values, which allows reference tracking and slightly reduce hyperglycemia, cause risky hypoglycemia episodes due to excess use of insulin. Given this, an intermediate value of  $N_p = 10$  is chosen.

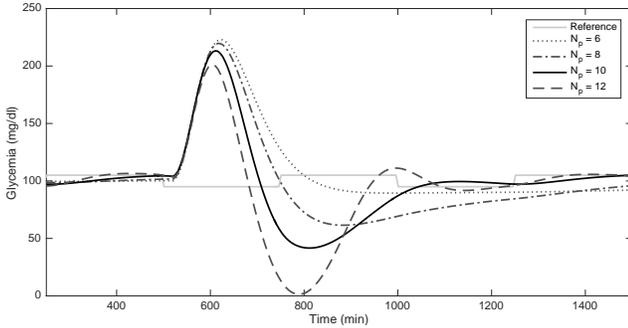


Fig. 4. Closed-loop response with GPC for different prediction horizon window sizes.

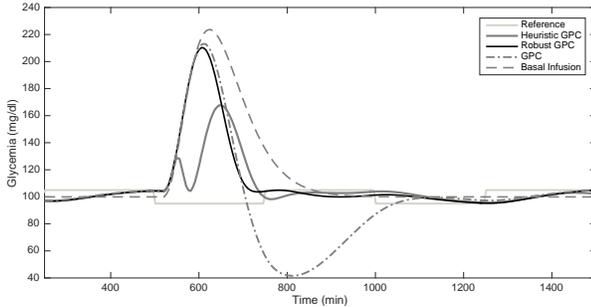


Fig. 5. Closed-loop response for different types of controllers and fixed prediction window size.

It is worth noting that the system reference must be a periodic function to keep excited the adaptive identification module. To this extent, a pulse wave with an amplitude of  $10 \text{ mg/dl}$  and mean of  $100 \text{ mg/dl}$  is considered.

From the classic GPC approach, no reduction in postprandial glycemia can be achieved without incurring in insulin overdose that cause hypoglycemia. Therefore, information about the disturbance caused by meals must be gathered and used to calculate precise insulin boluses that can quickly stabilize the system without risks during meals.

In Fig. 5 the closed-loop response of the proposed robust controller is presented along with the ones of the classic GPC and basal infusion therapy. As a main result, the inclusion of disturbance predictions allows the controller to greatly shorten stabilization time to less than 60%, guarantee steady-state operation between tight margins, reduce postprandial glycemia and completely avert hypoglycemia.

This result does not only highlights the feasibility of automated insulin bolus dosage to counteract meals but also its *in vivo* applicability since it can keep up with normal feeding routines by achieving glycemias in the range of  $[70, 140] \text{ mg/dl}$  in less than 3 hours.

However, it is still incapable of preventing postprandial hyperglycemia because disturbance information fed to the controller is delayed in both detection and prediction. And, even though the constant detection delay can be corrected when prediction data is input to the controller, it is not possible to obtain precise predictions in the short term.

To overcome the postprandial hyperglycemia problem, as mentioned before, the use of mixed control techniques is

TABLE II  
COMPARATIVE RESULTS BETWEEN DIFFERENT CONTROL THERAPIES.

GPC	$G_{pp}$ (mg/dl)	$t_{steady}$ (mins)	$e_{RMS}$ (mg/dl)
Basal	223 ↑	361	28.545
Classic	213 ↓	546	22.513
Robust	209 ↓	220	20.853
Heuristic	148 ↑	168	11.736

encouraged as heuristic methods can also take advantage of disturbance detection and estimation to improve insulin therapies.

To illustrate this, in the previous Fig. 5 the system response to an heuristic controller that adds 50% more basal infusion, over the robust GPC infusion, during the prediction delay period after meal detection was included.

Despite being a very simple logic control, it clearly exposes the benefits of exploiting the information provided by the disturbance observer. Mixed-control laws allows stable and optimal control during normal periods and flexibility during meal intakes or other events such as physical activity and sleep.

Finally, a quantitative comparison between control therapies is summarized in Table II where, in accordance with the previously described, the proposed robust controllers outstands as a distinct improvement over the classic GPC approach.

#### IV. CONCLUSION

In this work, novel techniques of glucose absorption detection, estimation and prediction were designed to support and help improve closed-loop insulin infusion therapies on T1DM patients with artificial pancreas systems. To this end, a classic GPC was selected as a baseline to expose the benefits and compare the improved performance achieved by a glycemia controller when gathered data on meal intakes is considered.

All proposed algorithms, based on adaptive identification of an autoregressive model, have proven to adjust to the glucose-insulin dynamics of simulated patients without any input information needed or patient-specific tuning, which makes them adequate for further development of *in vivo* applications. However, a second order [20] or Unscented Kalman Filter [21] may be used to solve the dual estimation problem that arises when measurement or process noise are considered.

To best of the knowledge of the authors, meal detection with the proposed SCB observer achieves state of the art performance with minimum delay and promising scaling potential as sample time is reduced on CGMs. Additionally, real-time estimation is effectively accomplished for both shape and magnitude of glucose absorption profiles associated to meal intakes.

Although future rate of glucose appearance in blood can be accurately predicted by curve fitting with LAR optimization, this is only possible when enough estimated data has been obtained since there is no way to determine the magnitude of food intakes without prior information. Nonetheless, the provided predictions are still convenient and advantageous for closed-loop control as postprandial glycemia diminishes, hypoglycemia as well as insulin overdose are avoided and stabilization time is reduced in 60% in relation to classic GPC operation.

Despite postprandial hyperglycemia could not be prevented by the proposed model-based controller due to predictions not being available in the short term, simple heuristic techniques proved to be useful to complement the rigid control laws based on previous knowledge of the system dynamics and the estimated glucose absorption process. Therefore, the use of mixed heuristic and model-based control techniques is encouraged in future researches to develop specific control laws for artificial pancreas systems in order to counteract meals by use of the new set of information provided by both the glucose absorption observer and predictor.

To sum up, the feasibility of automating an artificial pancreas to counteract meal intakes in glycemia control has been proven, where the proposed algorithm can adapt to different patients, has no need of patient intervention to announce meal intakes, yields a fast response in both meal detection and estimation and provides useful information to improve insulin therapies via predictive and heuristic control. Moreover, since the whole process is independent of the underlying system model, similar configurations may be used in other disturbance estimation and control applications where the effect of disturbances can be described *a priori* with known models, as long as the system outputs can be stabilized and the disturbances have a finite impulse response.

#### ACKNOWLEDGMENT

This research was funded by the *FONDECYT* project 1120047 and *CONICYT Becas de Magíster Nacional* program. Additionally, the authors would like to thank Medtronic Diabetes for providing their STAR3 Dataset through their External Research Program (ERP) and Dr. María Rodríguez-Fernández for her guidance throughout this work.

#### REFERENCES

- [1] A. Fauci, E. Braunwald, D. Kasper, S. Hauser, D. Longo, and J. Jameson, "Harrison: Principios de medicina interna. 17 a edición," 2008.
- [2] D. A. Finan, F. J. Doyle, C. C. Palerm, W. C. Bevier, H. C. Zisser, L. Jovanović, and D. E. Seborg, "Experimental evaluation of a recursive model identification technique for type 1 diabetes," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 3, no. 5, pp. 1192–1202, 2009.
- [3] Q. Wang, P. Molenaar, S. Harsh, K. Freeman, J. Xie, C. Gold, M. Rovine, and J. Ulbrecht, "Personalized state-space modeling of glucose dynamics for type 1 diabetes using continuously monitored glucose, insulin dose, and meal intake an extended kalman filter approach," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 8, no. 2, pp. 331–345, 2014.
- [4] K. Turksoy, L. Quinn, E. Littlejohn, and A. Cinar, "Multivariable adaptive identification and control for artificial pancreas systems," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 61, no. 3, pp. 883–891, 2014.
- [5] M. Eren-Oruklu, A. Cinar, D. K. Rollins, and L. Quinn, "Adaptive system identification for estimating future glucose concentrations and hypoglycemia alarms," *Automatica*, vol. 48, no. 8, pp. 1892–1897, 2012.
- [6] E. Dassau, B. W. Bequette, B. A. Buckingham, and F. J. Doyle, "Detection of a meal using continuous glucose monitoring implications for an artificial  $\beta$ -cell," *Diabetes care*, vol. 31, no. 2, pp. 295–300, 2008.
- [7] F. Cameron, G. Niemeier, and B. A. Buckingham, "Probabilistic evolving meal detection and estimation of meal total glucose appearance," *Journal of diabetes science and technology*, vol. 3, no. 5, pp. 1022–1030, 2009.
- [8] K. Mythreyi, S. C. Subramanian, and R. K. Kumar, "Nonlinear glucose-insulin control considering delays—part ii: Control algorithm," *Control Engineering Practice*, vol. 28, pp. 26–33, 2014.
- [9] E. Lehmann and T. Deutsch, "A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus," *Journal of biomedical engineering*, vol. 14, no. 3, pp. 235–242, 1992.
- [10] C. Man, M. Camilleri, and C. Cobelli, "A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 53, no. 12, pp. 2472–2478, 2006.
- [11] K. Foster-Powell, S. H. Holt, and J. C. Brand-Miller, "International table of glycemic index and glycemic load values: 2002," *The American journal of clinical nutrition*, vol. 76, no. 1, pp. 5–56, 2002.
- [12] F. S. Atkinson, K. Foster-Powell, and J. C. Brand-Miller, "International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008," *Diabetes care*, vol. 31, no. 12, pp. 2281–2283, 2008.
- [13] M. Mansouri, H. Tolouei, and M. A. Shoorehdeli, "Identification of hammerstein-wiener armx systems using extended kalman filter," in *Control and Decision Conference (CCDC), 2011 Chinese*. IEEE, 2011, pp. 1110–1114.
- [14] B. Chen, *H $\infty$  Control and Its Applications*, ser. Lecture Notes in Control and Information Sciences. Springer London, 2013. [Online]. Available: <https://books.google.cl/books?id=imH0BwAAQBAJ>
- [15] B. Wang and B. M. Chen, "Structural analysis of a helicopter dynamic model using the special coordinate basis decomposition," in *Control Conference (CCC), 2012 31st Chinese*. IEEE, 2012, pp. 279–284.
- [16] X. Liu, B. M. Chen, and Z. Lin, "Linear systems toolkit in matlab: structural decompositions and their applications," *Journal of Control Theory and Applications*, vol. 3, no. 3, pp. 287–294, 2005.
- [17] D. W. Clarke, C. Mohtadi, and P. Tuffs, "Generalized predictive control - part i. the basic algorithm," *Automatica*, vol. 23, no. 2, pp. 137–148, 1987.
- [18] Y. Xiong and M. Saif, "Unknown disturbance inputs estimation based on a state functional observer design," *Automatica*, vol. 39, no. 8, pp. 1389–1398, 2003.
- [19] H. Gomma and D. Owens, "Delayed generalized predictive control," in *Control'98. UKACC International Conference on (Conf. Publ. No. 455)*, vol. 1. IET, 1998, pp. 793–797.
- [20] B. Sadeghi and B. Moshiri, "Second-order ekf and unscented kalman filter fusion for tracking maneuvering targets," in *2007 IEEE International Conference on Information Reuse and Integration*. IEEE, 2007, pp. 514–519.
- [21] S. J. Julier and J. K. Uhlmann, "New extension of the kalman filter to nonlinear systems," in *AeroSense'97*. International Society for Optics and Photonics, 1997, pp. 182–193.