

Implementación de un Sensor Virtual para Estimación de Parámetros y Estados de un Modelo de Diabetes Tipo 1

A. Olay-Blanco^{1*}, G. Quiroz-Compean¹, A. Rodríguez-Liñan¹

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, Av. Universidad S/N, Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza, N.L., CP 66455 México.

*ana.olaybl@uanl.edu.mx

Abstract— Currently, the most conventional and widely accepted way to know the status of glucose metabolism is the capillary measurement of glucose concentration in the blood. Glucose metabolism is a highly complex process of the human body dealing with the acquisition, usage, and storage of chemical energy, mainly coming from dietary carbohydrates. To achieve this important task in the preservation of life, metabolism requires the interaction of many organs and processes of the human body; therefore, having a single systemic measurement, while providing a global vision of metabolism, does not provide details of the state of relevant processes in glucose regulation such as liver and pancreas functions. To deal with the technological problem of obtaining information on the metabolism, in this paper we propose a virtual sensor to estimate glucose and insulin concentration in relevant organs, as well as parameters that could be useful to characterize the dynamical response of the glucose metabolism. The structure of the virtual sensor is an adaptive observer based on a mathematical model of glucose metabolism in type 1 diabetes. In addition to its usefulness in estimating the state of metabolism in relevant organs, this information may be useful in the treatment of type 1 diabetes, where automatic and real-time insulin dosing requires information on metabolism, beyond just systemic blood measurement.

Palabras clave—Diabetes tipo 1, estimación paramétrica, modelado del metabolismo de glucosa, observador adaptable, sensores virtuales.

I. INTRODUCCIÓN

Avances recientes en la tecnología han ayudado a que la medición de variables de múltiples procesos sea posible; sin embargo, aún queda mucho por hacer en el desarrollo de tecnología para medir variables de difícil acceso. Un caso en particular de este problema son las señales fisiológicas; por ejemplo, el metabolismo de glucosa. La mayoría de las variables de este proceso son calculadas con una metodología inversa con los parámetros conocidos, como concentraciones y volúmenes [1]. Una metodología utilizada para la predicción de variables del metabolismo de glucosa es el modelado matemático. Mediante diferentes aproximaciones se ha descrito a esta dinámica, incluyendo modelos sistémicos [2], [3], modelos de caja negra [4], [5] y modelos compartimentales [6], [7], [8]. La diabetes es la principal patología del metabolismo de glucosa, y debido al impacto

internacional que ésta representa, las investigaciones que se están llevando a cabo tienen el objetivo proporcionar a los pacientes terapias alternativas que les permita manejar su glucemia. Estudios recientes han demostrado que la automatización de la insulina puede ayudar a mejorar los niveles de glucosa en pacientes diabéticos [9]. Una de las metodologías más aceptadas en la actualidad para resolver el problema de automatización del suministro de insulina es el diseño de controladores de lazo cerrado basados en modelos. A pesar de que los modelos compartimentales proveen información detallada de los procesos más relevantes del metabolismo de glucosa, en escenarios realistas del páncreas artificial, los controladores no pueden tomar ventaja de esa información debido a que la única variable medida es la concentración de glucosa y el resto de las variables de los modelos son desconocidas. Este problema ha conllevado a la investigación de métodos para usar la información disponible para obtener las variables desconocidas. Un ejemplo de ello es el uso de observadores, esto es, algoritmos que utilizan el modelo matemático del sistema de interés e información de las variables medibles del sistema, para estimar computacionalmente las variables que no son medibles, por este motivo, a estos esquemas se les conoce como sensores virtuales. Los observadores proporcionan una estimación de las variables no medibles sin necesidad de intervenir físicamente el sistema; por lo que, en el caso del metabolismo de glucosa, esto implica tener una estimación no invasiva de variables del cuerpo humano a las que sólo se podría tener acceso a través de una toma de muestra, que muchas veces implica procedimientos clínicos invasivos. Existen algunas propuestas de observadores para estimar variables no medibles del metabolismo de glucosa, principalmente utilizando modelos de diabetes tipo 1. En Orozco *et al.* [10] propusieron utilizar un observador de Luenberger diseñado para el modelo compartimental propuesto en [7]. Mientras que en Estefanjani *et al.* [11] utilizan el modelo de [3] para diseñar un control no lineal y observador basado en modos deslizantes. Otro ejemplo es el de Syafie [12], donde se desarrollan un control y un observador con la norma H_∞ para pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) y tipo 2 (DT2). Como se puede observar, la mayoría de los trabajos mencionados reportan diseño de observadores basados en el modelo mínimo de glucosa. Este modelo es una representación

sistémica del metabolismo de glucosa, esto es, la dinámica de glucosa en sangre, incluyendo el efecto de la liberación pancreática de insulina al flujo sanguíneo. Sin embargo, no proporciona información sobre dinámica de glucosa e insulina en los principales órganos del cuerpo humano y sobre cómo es la interacción entre ellos. Esto se ha resuelto con los modelos compartimentales, que permiten conocer la dinámica de glucosa e insulina en órganos como estómago, hígado, riñón, páncreas, entre otros; y no solo la dinámica en sangre. En este sentido, existen pocos trabajos de observadores en modelos compartimentales de DT1, por lo que existe un área de oportunidad en el diseño de observadores para la estimación de la concentración de glucosa en órganos de interés, así como la insulina y otras hormonas, variables para las que actualmente no existe tecnología para su medición continua, tal como sucede ya con la glucosa capilar, la cual puede ser medida usando monitores continuos de glucosa (MCG). Cabe mencionar que el problema no sólo reside en la estimación de variables de estado no medibles de los modelos, sino también en la estimación paramétrica, de la cual no se tienen trabajos previos.

Para contribuir en el diseño de observadores útiles en esquemas de control en lazo cerrado para páncreas artificial, considerando la estimación de las variables de estado no medibles, en este artículo se propone la implementación de un observador adaptable para el modelo compartimental propuesto por Dalla Man *et al.* en [8], que describe el comportamiento dinámico de la concentración de glucosa e insulina en los principales órganos del cuerpo humano a través de un sistema de diez ecuaciones diferenciales ordinarias. Este modelo fue seleccionado debido a que considera la dinámica de la ingesta alimenticia. De hecho, se considera una tasa de aparición de glucosa en sangre luego de una ingesta de carbohidratos que depende de un parámetro incierto que se debe estimar. Por lo anterior, el esquema propuesto es un observador adaptable que estima estados y parámetros. El presente artículo se organiza de la siguiente manera: en la Sección II se presenta la metodología del modelo dinámico de glucosa-insulina. El esquema del observador se presenta en la Sección III. La implementación numérica se describe en la Sección IV. En la Sección V se realiza brevemente una discusión de los resultados y en las conclusiones.

II. MODELO MATEMÁTICO DEL METABOLISMO DE GLUCOSA EN DT1

A continuación, se presenta el modelo compartimental propuesto en [7] utilizado para la implementación del observador adaptable.

$$\begin{aligned} \frac{dG_p(t)}{dt} &= EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) \\ &\quad - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t), \end{aligned} \quad (1)$$

$$\frac{dG_t(t)}{dt} = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t), \quad (2)$$

$$\frac{dI_l(t)}{dt} = -(m_1 + m_3)I_l(t) + m_2 I_p(t), \quad (3)$$

$$\frac{dI_p(t)}{dt} = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1 I_l(t), \quad (4)$$

$$\frac{dI_d(t)}{dt} = -k_i[I_d(t) - I_1(t)], \quad (5)$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = -k_i[I_1(t) - I(t)], \quad (6)$$

$$\frac{dQ_{sto1}(t)}{dt} = -k_{gri}Q_{sto1}(t) + D\delta(t), \quad (7)$$

$$\frac{dQ_{sto2}(t)}{dt} = -k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) + k_{gri}Q_{sto1}(t), \quad (8)$$

$$\frac{dQ_{gut}(t)}{dt} = -k_{abs}Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t), \quad (9)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_{2U} \cdot X(t) + p_{2U}I(t), \quad (10)$$

donde $G_p(t)$ (mg/kg) es la masa de glucosa plasmática y en tejidos de equilibrio rápido, $G_t(t)$ (mg/kg) es la masa de glucosa en tejidos de equilibrio lento, $I_l(t)$ (pmol/kg) es la masa de insulina en hígado, $I_p(t)$ (pmol/kg) es la masa de insulina plasmática, $I_d(t)$ (pmol/l) es la señal retrasada de insulina, $I_1(t)$ (pmol/l) es la variable auxiliar de la señal retrasada de insulina, $Q_{sto1}(t)$ y $Q_{sto2}(t)$ (mg) son las masas de glucosa en el estómago en fase sólida y líquida, $Q_{gut}(t)$ (mg) es la masa de glucosa en el intestino y X (pmol/l) es la insulina en fluido intersticial. La concentración de glucosa es dada por la relación de (1) y el volumen de distribución, V_G , tal que

$G(t) = Gp(t)/V_G$ y la dependencia de esta señal medible con el parámetro desconocido f está dado por la tasa de aparición de glucosa, $Ra(t)$, dado por

$$Ra(t) = \frac{f k_{abs} Q_{gut}(t)}{BW} \quad (11).$$

III. ESQUEMA DE ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS Y ESTADOS

Considerando el modelo de Dalla Man *et al.* descrito en la sección anterior, en esta sección se propone un observador adaptable para estimar el parámetro f de (11) y las variables de estado del sistema, considerando como única variable medible $G(t)$. El esquema del observador adaptable utilizado para la estimación de parámetros y estados fue reportado por Olay-Blanco *et al.* [13] para un sistema de un digestor anaeróbico. De manera general, para llevar a cabo la estimación, el modelo del proceso de interés necesita ser representado en la forma afín al estado:

$$\begin{cases} \dot{x} = A(y, u)x + \beta(y, u) + \varphi(y, u)\theta + Bg(y, u, x, \theta) \\ y = Cx \end{cases} \quad (12)$$

donde $x \in \mathbb{R}^n$ es el vector de estados, $\theta \in \mathbb{R}^q$ es el vector de parámetros inciertos, $u \in \mathbb{R}^l$ es el vector de entrada, $y \in \mathbb{R}^r$ es la salida medible. $A(y, u)$, $\beta(y, u)$, $\varphi(y, u)$, $g(y, u, x, \theta)$, B y C son matrices de dimensión apropiada. Además, n , q , l

and r son las dimensiones del espacio de estado, del parámetro, de entrada y salida de (12), respectivamente.

Considerando que se satisfacen las suposiciones A1-A3 en [14], la forma general del observador adaptable para el sistema representado en (12) está dado por:

$$\begin{cases} \dot{\hat{x}} &= A(y, u)\hat{x} + \beta(y, u) + \varphi(y, u)\hat{\theta} + Bg(y, u, \hat{x}, \hat{\theta}) \\ &+ \{S_L^{-1}C^T + \Lambda\Gamma^{-1}\Lambda^T C^T\}Q(y - C\hat{x}) \\ \dot{S}_L &= -\rho S_L - A^T(y, u)S_L - S_L A(y, u) + C^T Q C \\ \dot{\Lambda} &= \{A(y, u) - S_L^{-1}C^T Q C\}\Lambda + \varphi(y, u) \\ \dot{\Gamma} &= -\lambda\Gamma + \Lambda^T C^T Q C \Lambda \\ \dot{\hat{\theta}} &= \Gamma^{-1}\Lambda^T C^T Q(y - C\hat{x}) \end{cases} \quad (13)$$

donde \hat{x} y $\hat{\theta}$ son estimaciones de x y θ , respectivamente. Los parámetros $\rho \in \mathbb{R}$ y $\lambda \in \mathbb{R}$ deben ser definidos positivos y modifican las ganancias $S_L \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $\Lambda \in \mathbb{R}^{n \times q}$ y $\Gamma \in \mathbb{R}^{q \times q}$, del observador para n estados, l entradas, r salidas y q parámetros desconocidos. $Q \in \mathbb{R}^{r \times r}$, S_L y Γ son matrices simétricas definidas positivas. La convergencia exponencial del observador adaptable (13) al sistema (12) está demostrada en [14]. Luego de una manipulación algebraica, el modelo (1)-(10) puede ser escrito en la forma de (12) con $x_1 = G_p(t)$, $x_2 = G_t(t)$, $x_3 = I_1(t)$, $x_4 = I_p(t)$, $x_5 = I_1(t)$, $x_6 = I_d(t)$, $x_7 = fQ_{sto1}(t)$, $x_8 = fQ_{sto2}(t)$, $x_9 = fQ_{gut}(t)$, $x_{10} = X(t)$.

IV. RESULTADOS

El sensor virtual definido por el sistema (13) y basado en el modelo definido por (1)-(10) fue implementado numéricamente en MATLAB[®]. Las soluciones numéricas de las ecuaciones diferenciales se realizaron usando la librería *ode45*. El tiempo de simulación fue de $t \in [0, 2880]$ minutos, que representa dos días, y el vector de condiciones iniciales para el modelo original (1)-(10) fue $x_0 = [169.2 \ 169.2 \ 1.25 \ 1.25 \ 25 \ 25 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]^T$, tomado de [8]. El plan de alimentación representado en la implementación numérica incluye cinco comidas diarias. Como se mencionó antes, $D\delta(t)$ es una perturbación por alimentación, se modeló como un tren de cinco pulsos cuadrados con un período de 6 minutos, dando un total de 30 minutos de ingesta de CHO; lo anterior puede verse en la Fig. 1. Para probar convergencia y robustez del observador se escogieron condiciones iniciales arbitrarias $\hat{x}(0) = [400 \ 400 \ 50 \ 50 \ 50 \ 50 \ 60 \ 60 \ 60 \ 3]^T$. Para las condiciones iniciales del parámetro también se consideraron tres diferentes de condiciones iniciales: $\hat{f}(0) = 5$, $\hat{f}(0) = 10$, $\hat{f}(0) = 20$, las condiciones iniciales para las ganancias del observador adaptable fueron: $S_L(0) = 200[I] \in \mathbb{R}^{10 \times 10}$, $\Lambda(0) = \Gamma(0) = 1$. La cantidad de ingesta de CHO es $D = 78000$ mg, $f = 0.0448$ y los parámetros de las ganancias del observador se escogieron arbitrariamente como: $\rho = 1.88$, $\lambda = 0.05$ y $Q = 620.13$. El resto de los parámetros del modelo de la dinámica de glucosa-insulina se encuentran

reportados en [8]. La convergencia de los estados y del parámetro puede ser verificada en las Figs. 2-6. Además de esto, el error de estimación se muestra en la Fig. 7. Cabe mencionar que debido a que la variable de interés es la concentración de glucosa plasmática $G(t)$, su estimación bajo diferentes condiciones iniciales se muestra en la Fig. 8.

V. CONCLUSIONES

Como se puede observar en las Figs. 2-6, el observador converge a los estados y al parámetro dentro de la segunda comida, pero para obtener mejores resultados de la estimación, y considerando que un sistema de MCG dura una semana, se recomienda dejar un día completo para calibración. En conclusión, analizando los resultados obtenidos en la implementación del sensor virtual propuesto, se puede decir que éste es una herramienta apropiada para poder estimar variables que no pueden ser medidas en el metabolismo de glucosa, ya que corresponden a procesos de órganos internos cuya medición implicaría la toma de muestras de manera invasiva. Posteriormente, este esquema puede ser usado para estimar los estados de un modelo extendido para diabetes tipo 2, además de utilizarlo en el diseño de esquemas de control el lazo cerrado para el suministro continuo de insulina en páncreas artificial.

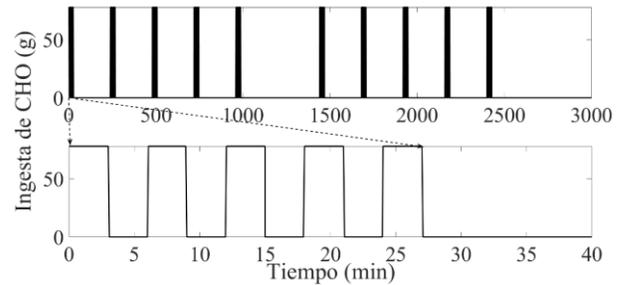


Fig. 1. Ingesta de CHO modelada como un tren de cinco pulsos cuadrados para cada evento de comida, con un período de 6 minutos, considerando 30 minutos por evento de comida. Se muestran la simulación completa de un plan de comida para dos días (superior) y el acercamiento para una comida (inferior).

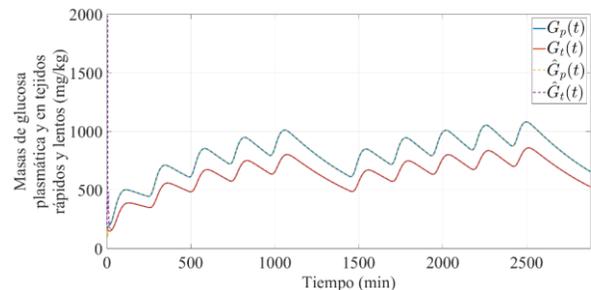


Fig. 2. Estimación de la masa de glucosa plasmática y de tejidos de equilibrio rápido $G_p(t)$ y de la masa de glucosa en tejidos de equilibrio lento $G_t(t)$.

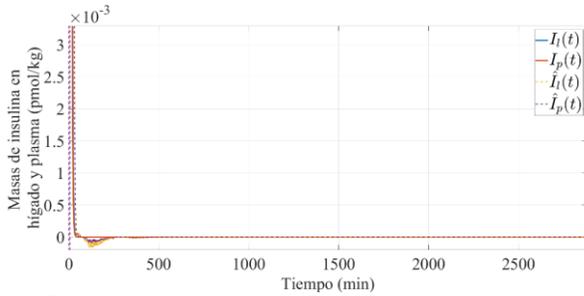


Fig. 3. Estimación de la masa de insulina en $I_1(t)$ y de la masa de insulina plasmática $I_p(t)$.

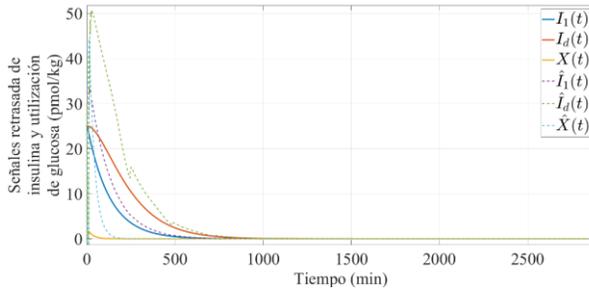


Fig. 4. Estimación de la señal retrasada de insulina $I_d(t)$, de la variable auxiliar de insulina $I_1(t)$ y de la utilización de glucosa $X(t)$.

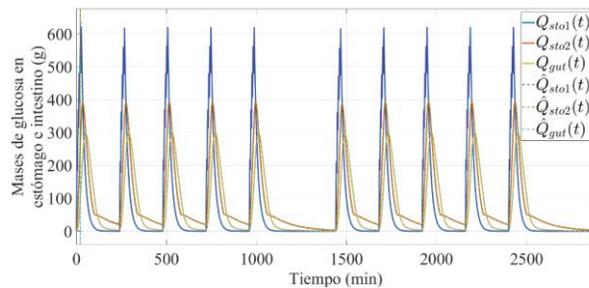


Fig. 5. Estimación de la masa de glucosa en estómago en fase sólida $Q_{sto1}(t)$ y fase líquida $Q_{sto2}(t)$ y de la masa de glucosa en intestino $Q_{gut}(t)$.

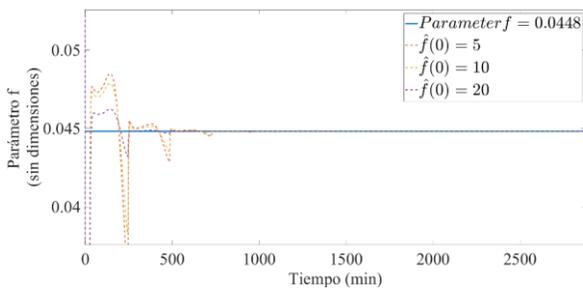


Fig. 6. Estimación del parámetro incierto f utilizando diferentes condiciones iniciales.

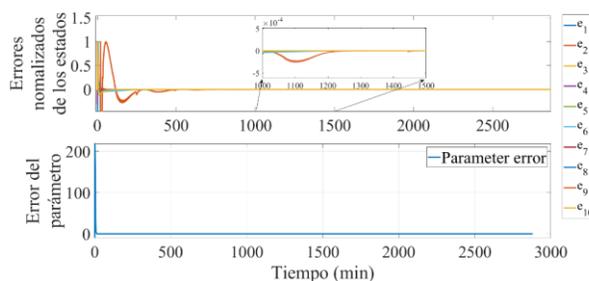


Fig. 7. Errores normalizados de los estados (superior) y error del parámetro (inferior).

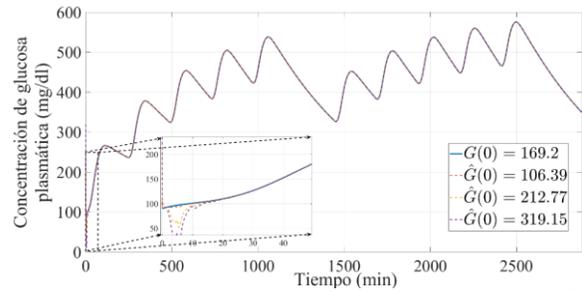


Fig. 8. Estimación de la concentración de glucosa plasmática con diferentes conjuntos de condiciones iniciales.

RECONOCIMIENTO

El autor A. Olay-Blanco agradece al CONACyT por el financiamiento de la beca no. 722354.

REFERENCIAS

- [1] C. Cobelli, & E. Carson, "Parametric models – the estimation problem," in Introduction to modeling in physiology and medicine, 1th ed. San Diego, USA: A.P. Elsevier, 2019, ch. 8, sec. 8.1, pp. 207–208.
- [2] C. Cobelli, & C. D. Man, "Minimal and maximal models to quantitate glucose metabolism: tools to measure, to simulate and to run in silico clinical trials," JDST, May, 2021, DOI. 10.1177/19322968211015268.
- [3] R. N. Bergman, "Origins and history of the minimal model of glucose regulation," Front. Endocrinol., vol. 11, pp. 1151, Feb, 2021, DOI. 10.3389/fendo.2020.583016
- [4] A. Woldaregay, *et al.*, "Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: machine learning applications in type 1 diabetes," Artif Intell Med, vol. 98, pp. 109-134, Jul, 2019, DOI. 10.1016/j.artmed.2019.07.007
- [5] O. D. Sanchez, *et al.*, "Neural identification of Type 1 Diabetes Mellitus for care and forecasting of risk events," Expert Syst. Appl, vol. 183, pp. 115367, Nov, 2021, DOI 10.1016/j.eswa.2021.115367
- [6] J. T. Sorensen, "A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes," Ph.D. dissertation, CH Dept., MIT. Univ., Cambridge, MA, 1985.
- [7] F. Garcia-Garcia, *et al.*, "Modelling the effect of insulin on the disposal of meal-attributable glucose in type 1 diabetes," Med. Biol. Eng. Compu, vol. 55, no. 2, pp. 271-282, Feb, 2017, DOI. 10.1007/s11517-016-1509-6
- [8] C. D. Man, *et al.*, "Compartmental models of physiological systems" in Molecular, cellular and tissue engineering, 4th ed. Boca Raton, USA: CRC Press, 2018, ch. 18, sec. 18-3, pp. 18.3-18.7.
- [9] F. Boscarri, & A. Avogaro, "Current treatment options and challenges in patients with type 1 diabetes: pahrmacologica, technical advances and future perspectives," Rev. Endocr. Metab. Disord., vol. 22, pp. 217-240, Mar, 2021, DOI. 10.1007/s11154-021-09635-3
- [10] O. Orozco, *et al.*, "Luenberger observer with nonlinear structure applied to diabetes type 1," IJCOPI, vol. 9, no. 1, pp. 68-80, Apr, 2018, ISSN: 2007-1558
- [11] M. Esfanjani, *et al.*, "Backstepping nonlinear control by using sliding mode observer for controlling blood suger," BioChemMed., vol. 2, no. 1, pp. 119-130, May, 2021, ISSN 2734 - 7990.
- [12] S. Syafie, "H ∞ controller and observer synthesis with delay and nonlinear perturbation of double diabetes systems," ISA trans., vol. 111, no. 1, pp. 24-34, May, 2021, DOI. 10.1016/j.isatra.2020.11.012
- [13] A. Olay-Blanco, *et al.*, "Parameter and state estimation of a mathematical model of arbohydrate intake", IFAC-PapersOnLine, vol. 51, no. 13, pp. 73-78, Jan, 2018, DOI. 10.1016/j.ifacol.2018.07.257
- [14] A. Rodríguez, *et al.*, "An adaptive observer for operation monitoring of anaerobic digestion wastewater treatment," Abbrev. Chem. Eng. J, vol. 269, pp. 186-193, Jun, 2015, DOI. 10.1016/j.cej.2015.01.038