Motivation and Objectives 1

I State of the art 9

1 Parameter Estimation 11

1.1 Optimization and Intervals . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 11

1.2 Optimizing Identifiability . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 15

1.2.1 Methods based on FIM . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 15

1.2.2 Monte-Carlo methods . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 17

1.2.3 Practical Identifiability and Optimality . . . . . . . . . . . . 19

1.3 Identification with Uncertainty . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 22

1.3.1 Error-bounded Estimation . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 23

1.4 Software and optimization tools . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 25

1.4.1 Scatter search for Matlab . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 25

1.4.2 Covariance Matrix Adaptive Estimation . . . . . . . . . . . 26

1.4.3 ε- MOGA Evolutionary Algorithm . . . . . . . . . . . . . . 26

2 Models for the artificial pancreas development 29

2.1 Introduction . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 29

2.2 Insulin absorption models . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 32

2.2.1 UVA model . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 33

2.2.2 Cambridge model . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 35

2.3 Glucose absorption models . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 37

2.3.1 UVA model . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 38

2.3.2 Cambridge model . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 39

2.4 Endogenous models . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 41

2.4.1 Bergman model . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 41

2.4.2 Panunzi model . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 43

2.4.3 UVA model . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 44

2.4.4 Cambridge model . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 46

2.5 Critical selection of models . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 49

3 Identification in Diabetes 57

3.1 Patient Identification . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 58

3.2 Experiment Design for Artificial Pancreas . . . . . . . . . . . . . . . 61

3.3 Uncertainty and Interval Identification in Diabetes . . . . . . . . . . 64

Conclusions 67

II Issues in Continuous Glucose Monitoring for Patient

Identification 71

4 Optimal Experiment Design 73

4.1 Introduction . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 73

4.2 Experiments designed with Bergman’s model . . . . . . . . . . . . . 76

4.3 Experiments designed with modified Panunzi’s model . . . . . . . . 85

4.4 Discussion and clinical protocol . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 94

5 CGM Statistical Modeling and Validation 99

5.1 Data and methodology . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 100

5.2 CGM Modelling . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 102

5.2.1 Analysis of delay . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 104

5.2.2 Analysis of Stationarity . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 105

5.2.3 Distribution fitting . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 109

5.3 Validation . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 111

Conclusions 117

III Interval identification 121

6 A New Paradigm for Model Individualization in T1DM 123

6.1 Optimization Set-up . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 124

6.2 Identification from reference glucose . . . . . . . . . . . . . . . . . 128

6.3 Identification from CGM . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 130

6.4 Discussion . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 136

7 Identification From in-Patient Reference Data 139

7.1 Optimization and index definition . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 140

7.2 Validation Results . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 147

7.3 Best-case permutation . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 153

7.4 Discussion . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 156

8 Identification Under Domiciliary Conditions 159

8.1 Optimization settings and parameters . . . . . . . . . . . . . . . . . 159

8.2 Influence of the Lack of Plasma Insulin Measurements . . . . . . . . 163

8.3 Identification from CGM data . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 171

8.4 Discussion . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 180

Conclusions 183

Final conclusions and future work 186