



**INSTITUTO POTOSINO DE INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA, A.C.**

POSGRADO EN CIENCIAS APLICADAS

**Identificación de modelo para incorporar escenarios de
hiper- e hipoglucemia en control de DMT1**

Tesis que presenta

Claudia Patricia Flores Gutiérrez

Para obtener el grado de

Doctor en Ciencias Aplicadas

En la opción de

Control y Sistemas Dinámicos

Director de la Tesis:

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

San Luis Potosí, S.L.P., Diciembre del 2011



Constancia de aprobación de tesis

La tesis **Identificación de modelo para incorporar escenarios de hiper- e hipoglucemia en control de DMT1** presentada para obtener el Grado de Doctor en Ciencias Aplicadas en la opción Control y Sistemas Dinámicos, fue elaborada por **Claudia Patricia Flores Gutiérrez** y aprobada el **9 de Diciembre de 2011** por los suscritos, designados por el Colegio de Profesores de la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores
(Director de la tesis)

Dr. Jesús Leyva Ramos
(Sinodal)

Dra. Imelda Bonifas Arredondo
(Sinodal)

Dr. Antonio Augusto Gordillo Moscoso
(Sinodal)

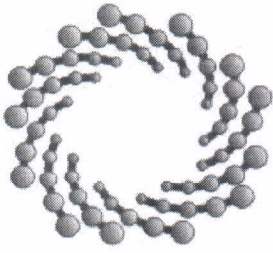
Dr. Edgar Nelson Sánchez Camperos
(Sinodal)



Créditos Institucionales

Esta tesis fue elaborada en la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., bajo la dirección del Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores.

Durante la realización del trabajo el autor recibió una beca académica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (102693), y apoyos financieros de los proyectos con número de referencia 55951, 48307-R y 84299 y del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A. C.



IPICYT

Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.

Acta de Examen de Grado

El Secretario Académico del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., certifica que en el Acta 011 del Libro Primero de Actas de Exámenes de Grado del Programa de Doctorado en Ciencias Aplicadas en la opción de Control y Sistemas Dinámicos está asentado lo siguiente:

En la ciudad de San Luis Potosí a los 9 días del mes de diciembre del año 2011, se reunió a las 09:15 horas en las instalaciones del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., el Jurado integrado por:

Dr. Jesús Leyva Ramos	Presidente	IPICYT
Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores	Secretario	IPICYT
Dr. Edgar Nelson Sánchez Camperos	Sinodal externo	CINVESTAV
Dra. Imelda Bonifas Arredondo	Sinodal	IPICYT

a fin de efectuar el examen, que para obtener el Grado de:

**DOCTORA EN CIENCIAS APLICADAS
EN LA OPCIÓN DE CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS**

sustentó la C.

Claudia Patricia Flores Gutiérrez

sobre la Tesis intitulada:

Identificación de un modelo para incorporar escenarios de hiper e hipoglucemia en control de DMT1

que se desarrolló bajo la dirección de

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

El Jurado, después de deliberar, determinó

APROBARLA

Dándose por terminado el acto a las 10:46 horas, procediendo a la firma del Acta los integrantes del Jurado. Dando fe el Secretario Académico del Instituto.

A petición de la interesada y para los fines que a la misma convengan, se extiende el presente documento en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., México, a los 9 días del mes de diciembre de 2011.

Mtra. Ivonne Lizette Cuevas Vélez
Jefa del Departamento del Posgrado

Dr. Marcial Bonilla Marín
Secretario Académico

A mi hermosa familia...

Agradecimientos

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por otorgarme la beca No. 102693 para realizar mis estudios de doctorado, así como la beca para la formación de doctores No. 55951. También quiero agradecer a la Comisión de Becas del IPICYT por los apoyos especiales que me otorgaron durante mi estancia en el posgrado para la asistencia a congresos.

Agradezco al Dr. Ricardo Femat por aceptar la dirección de esta tesis y por tomarme en cuenta en sus proyectos.

Agradezco a la Sociedad Matemática Mexicana-Fundación Sofía Kovalévskaja por el apoyo financiero para concluir mi doctorado. Agradezco a los Doctores de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí por permitirme tomar el curso de Fisiología Humana.

Agradezco a los sinodales: Dr. Jesús Leyva Ramos, Dra. Imelda Bonifas Arredondo, Dr. Antonio Augusto Gordillo Moscoso y Dr. Edgar Nelson Sánchez Camperos, por sus valiosos comentarios sobre esta tesis.

Agradezco a mis compañeras de cubículo y amigas: Aurora Espinoza Váldez, Ruby Angélica Mendoza, Francisca Rosales, Guadalupe Ortiz, Bety Tristán por los momentos que compartimos. Agradezco a la Dra. Griselda Quiroz Compéan y al Dr. Eduardo Ruiz Velázquez por su gran ayuda.

Agradezco a los miembros del seminario de Biomatemáticas: Crescencio Hernández, Gonzalo Barajas, Gerardo Lara, Martín Méndez, Francisco Cárdenas por sus observaciones.

Agradezco a las personas que me apoyaron para la realización de esta tesis: coordinación de la División de Matemáticas Aplicadas, profesores que me impartieron clases, Víctor Mata (biblioteca) y a la asistente de la División, Lic. Elizabeth Ruiz.

Agradezco a todos mis amigos por su apoyo incondicional: Nidia, Guadalupe, Eliza, Jeny, Fabiola, Elvia, Octa, Rigo, Leopo, Eugenia.

Agradezco de manera especial a mi esposo (Héctor) e hijos (Gaby y Emilio) por estar siempre a mi lado, por su comprensión y sobretodo por su cariño, a mis suegros y compadres (Ary y Gerardo) por su ayuda y aliento, a la sra. Ema Nájera, Coco y Jessica por acompañarme en los momentos importantes. En general a toda mi familia: papá, hermanos, cuñada, sobrina, abuela y a mi corazón donde quiera que estés...

Contenido

Constancia de aprobación de tesis	II
Créditos Institucionales	III
Acta de examen	IV
Dedicatoria	V
Agradecimientos	VI
Lista de figuras	IX
Lista de tablas	XII
Acrónimos	XIII
Resumen	XIV
Abstract	XV
1. Introducción	1
1.1. Clasificación de la Diabetes Mellitus	1
1.2. Estadísticas relacionadas con la DM	2
1.3. Modelos de la dinámica glucosa-insulina	5
1.3.1. Modelos mínimos	5
1.3.2. Modelos por compartimentos	5
1.4. Algoritmos de control	6
1.4.1. Ruta subcutánea	6
1.4.2. Ruta intravenosa	7
1.5. Acerca del presente trabajo	8
2. Tendencia actual en terapia para DMT1	10
2.1. Antecedentes históricos sobre la terapia	10
2.2. DCCT hacia el páncreas artificial	11
2.3. Formulaciones de insulina	13
2.4. Modelo de la absorción de la insulina subcutánea	14
2.5. Escenarios de hipoglucemia a lazo cerrado	16
3. Identificación de un modelo para paciente con DMT1	22
3.1. Identificación de sistemas	22
3.1.1. Procedimiento de identificación de sistemas	23

3.2.	Modelos lineales	23
3.3.	Modelo ARX	24
3.4.	Identificación no lineal	26
3.4.1.	Modelo Hammerstein	26
3.5.	Configuración experimental	27
3.6.	Identificación del modelo	31
4.	Control SC/SC con escenarios de hiper e hipoglucemia	36
4.1.	Preliminares	36
4.2.	Selección de las funciones de peso	39
4.2.1.	Variación paramétrica en la planta	39
4.2.2.	Función de peso del error en la recepción de las mediciones	45
4.2.3.	Función de transferencia de la absorción de carbohidratos	48
4.3.	Diseño del controlador robusto H_∞	51
4.4.	Ejecución del controlador	55
5.	Conclusiones y Trabajo futuro	58
5.1.	Conclusiones	58
5.2.	Trabajo futuro	59
	Apéndice A	61
	Referencias	63

Lista de figuras

1.1. Prevalencia de la DM en el mundo, México entre los países de mayor prevalencia. Traducción al español de la fotografía proporcionada por la Federación Internacional de Diabetes (FID) [2].	3
2.1. Implementación numérica de la ecuación 2.4.1 representando los perfiles temporales de insulina en plasma después de una inyección subcutánea de 10 U.	16
2.2. Distribución de la duración de los escenarios de hipoglucemia de pacientes con DMT1. A) antes del desayuno, B) después del desayuno, C) antes de la comida, D) después de la comida, E) antes de la cena y F) después de la cena.	17
2.3. Día típico de monitoreo de glucosa de un paciente con DMT1. Imagen obtenida del reporte enviado por el sensor <i>Guardian®REAL-time Continuous Glucose Monitoring System</i> de Medtronic MiniMed Inc.	17
2.4. Simulación numérica con variación de η_3 de 75 %. A) gráfica de las ingestas, B) señal de control y C) concentración de glucosa intersticial. Eventos de hipoglucemia están presentes aún y cuando la tasa de insulina sea cero.	19
2.5. Gráfica de caja que representa cinco datos estadísticos de los escenarios de hipoglucemia inducidos por variaciones paramétricas de η_3 . A) primer controlador, B) segundo controlador, C) tercer controlador. Los resultados son similares para los tres controladores	20
2.6. Gráfica de caja que representa cinco datos estadísticos de la duración de hipoglucemias inducidas por variación en η_3 . A) primer controlador, B) segundo controlador, C) tercer controlador. Existen hipoglucemias que duran hasta 10 horas durante el sueño.	21
3.1. Esquema del modelo ARX	25
3.2. Esquema del modelo Hammerstein para la identificación de sistemas.	27
3.3. Fotografía de un paciente diabético bajo terapia de monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina, utilizando los equipos <i>Mini-Med Paradigm®REAL-time Insulin Pump</i> y <i>Guardian®REAL-time Continuous Glucose Monitoring System</i> de Medtronic MiniMed Inc.	28

3.4.	Configuración experimental.	29
3.5.	Reporte que representa cuatro días de tratamiento de un paciente con DMT1. A) infusión de insulina a lazo abierto, B) mediciones de glucosa en sangre.	29
3.6.	Estructura por compartimentos del modelo denotado como modelo 10 representa la cinética de la insulina [31].	30
3.7.	Función no lineal estática de la entrada estimada como una función lineal por pedazos, con 30 puntos de rompimiento y aproximada con interpolación lineal.	32
3.8.	Tiempo de evolución del modelo Hammerstein identificado (línea sólida) y mediciones de cuatro días (línea punteada). El modelo representa el caso específico de un paciente con DMT1. Se observa buena aproximación a pesar de la gran variabilidad en los datos.	34
3.9.	Mapa de polos y ceros de la planta identificada.	35
4.1.	Esquema de la Transformación Fraccional Lineal para el planteamiento de control [35].	37
4.2.	Esquema general para el planteamiento del problema de control en la regulación de glucosa en sangre.	39
4.3.	Modelos entrada-salida Hammerstein representando cuatro días de medición sobre la misma paciente con DMT1. A) primer día, B) segundo día, C) tercer día y D) cuarto día.	40
4.4.	Gráfica de los valores Hankel de la máxima respuesta en la frecuencia del conjunto de perturbaciones multiplicativas en la planta nominal. Se observa que el estado 6 está dentro de los que aportan mayor energía.	43
4.5.	Respuesta en la frecuencia de la función de peso W_{ip} , la cual corresponde a las incertidumbres no paramétricas de P. La función de transferencia W_{ip} propuesta es de orden 6.	45
4.6.	Dinámica del modelo Hammerstein-Wiener propuesto para representar el error en la recepción de las mediciones de glucosa entre el sensor de glucosa y la bomba de inyección de insulina.	46
4.7.	Respuesta en la frecuencia de los valores singulares de la función de peso W_n , la línea sólida corresponde al modelo reducido a tercer orden, el cual es usado para representar el error en la recepción de la medición.	47
4.8.	Datos de entrada y salida para la identificación ingesta-glucosa. A) Vaciado gástrico correspondiente a cuatro ingestas. B) Medición de glucosa intersticial.	48
4.9.	Modelo Hammerstein-Wiener para la dinámica del modelo entrada-salida de ingesta a glucosa.	49

4.10. Respuesta en la frecuencia de los valores singulares de la función de peso $P_m(j\omega)$, $\omega \in [10^{-2}, 10^{-3}]$, la línea sólida corresponde al modelo ajustado a sexto orden, el cual es usado en la síntesis del controlador.	51
4.11. Gráfica de los valores Hankel del controlador de orden completo (30). Se observa que la reducción de orden 10 aporta una cantidad considerable de energía.	53
4.12. A) Respuesta en frecuencia del controlador de orden completo y de los controladores reducidos. El controlador seleccionado es de orden 10. B) Respuesta en frecuencia del sistema a lazo cerrado, el máximo valor singular es menor a 1.	54
4.13. Respuesta en frecuencia de la ecuación 4.3.7, se observa que la primera condición del Teorema 4.1 no se cumple.	55
4.14. Diagrama de bloques a lazo cerrado utilizado para probar la ejecución del controlador K.	56
4.15. Ejecución a lazo cerrado del controlador robusto K. A) Dinámica de la concentración de glucosa en sangre del paciente diabético (línea punteada) y señal de referencia, glucosa en sangre de una persona no diabética, (línea sólida). B) Tasa de infusión de insulina calculada por el controlador para resolver el problema de seguimiento.	57
5.1. Esquema de los modelos para la identificación de sistemas. En A) Modelo de Hammerstein, B) Modelo de Wiener y C) Esquema combinado.	61

Lista de tablas

I.	Lista de países con el mayor número de casos estimados de DM entre los años 2000 y 2030 [3].	3
II.	Defunciones en México del 2005 al 2008 [4].	4
III.	Principales causas de mortalidad en San Luis Potosí en el año 2008 [5].	4
IV.	Tipos de insulina.	14
V.	Parámetros del proceso de absorción para los diferentes tipos de insulina [40].	15
VI.	Orden del modelo, valores de la función de pérdida, error de predicción y puntos de rompimiento de tres identificaciones de modelos entrada-salida para representar a un paciente con DMT1.	32
VII.	Información correspondiente a los modelos que representan cuatro días diferentes de mediciones: orden del modelo, función de pérdida y error de predicción.	41
VIII.	Criterio para la reducción de orden por truncación balanceada mediante la inspección de los valores Hankel.	42
IX.	Criterio para la reducción de orden por truncación balanceada. Se muestran los valores que corresponden a modelos reducidos a 3°, 4° y 5° orden.	47
X.	Reducción de orden por truncación balanceada mediante la inspección de los valores Hankel para el modelo ingesta-glucosa.	50
XI.	Valores calculados para la reducción de orden por truncación balanceada del controlador.	53

Acrónimos

ARX	AutoRegresivo con entrada eXógena
DM	Diabetes Mellitus
DMT1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
FID	Federación Internacional de Diabetes
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
LMI	Linear Matricial Inequalities
LFT	Linear Fractional Transformation
NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney diseases
OMS	Organización Mundial de la Salud

Resumen

En esta tesis se aborda la identificación de un modelo entrada-salida de un paciente con Diabetes Mellitus Tipo 1 bajo el régimen de terapia intensiva, es decir con monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina. Como datos de entrada se utilizaron las dosis de insulina suministradas vía subcutánea y como datos de salida las mediciones de glucosa intersticial. Con el modelo identificado se diseña un controlador utilizando las herramientas de control robusto donde el objetivo es que el nivel de glucosa del paciente diabético siga el nivel de glucosa de una persona no diabética. En el diseño se contemplan el rechazo a perturbaciones por ingesta y variaciones paramétricas en la planta. Además, el error en la recepción de la medición es incluido en la síntesis del controlador como una función de peso. Con el propósito de incluir ingestas en las simulaciones numéricas, el controlador es probado utilizando un modelo por compartimentos no lineal, el nivel de glucosa del diabético sigue de cerca al nivel de referencia con un error de seguimiento de 15 mg/dL. La señal de control es mantenida en 22 mU/min aproximadamente.

Palabras clave: Identificación de sistemas, terapia intensiva, Diabetes Mellitus Tipo 1, controladores robustos.

Abstract

This thesis discusses the identification of input-output model of a patient with Type 1 Diabetes Mellitus in intensive therapy regimen, ie continuous glucose monitoring and continuous supply of insulin. The dose of insulin delivered subcutaneously is used as input data and interstitial glucose measurements are used as output data. With the identified model a controller is designed using the tools of robust control, where the objective is that the level of glucose in diabetic patients tracking the level of glucose in a healthy subject, the disturbance rejection intake and variations parametric plant are included in the design. The reception error in the measurements is represented as a weight function. In order to include meals in the numerical simulations, the controller is tested using it as a model for non-linear compartments, the diabetic's glucose level closely reaches the reference level where the tracking error is up 15 mg/dL. The control signal is maintained at 22 mU/min.

Keywords: System identification, intensive therapy, type 1 diabetes mellitus, robust controllers.

Capítulo 1

Introducción

Considerada una de las principales causas de muerte a nivel mundial [3], la Diabetes Mellitus (DM) se ha convertido en un problema de salud pública. Los gastos públicos en este rubro han ido incrementando de manera alarmante. Por tales razones, la comunidad científica se ha interesado en abordar este problema desde diferentes perspectivas. A partir del punto de vista de la teoría de control se han desarrollado modelos matemáticos para la representación de la dinámica glucosa-insulina, donde es posible conocer los diversos factores que favorecen el desarrollo de la DM. Por otro lado se han desarrollado algoritmos de control para la regulación de glucosa en sangre, donde se pretende estimar la cantidad exacta de insulina a ser suministrada. Ambos aspectos con potencial impacto en terapias más eficaces.

1.1. Clasificación de la Diabetes Mellitus

La DM es un desorden crónico caracterizado por la presencia de hiperglucemia (niveles de glucosa mayores de 120 mg/dL) y asociada con anormalidades en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas [9, 10]. Dichas anormalidades vienen acompañadas frecuentemente por complicaciones microvasculares como son retinopatía, nefropatía, neuropatía y también por complicaciones macrovasculares como aterosclerosis que provoca infartos, derrames cerebrales, etc. La DM puede ocurrir a consecuencia de defectos genéticos específicos y es atribuible en forma secundaria a ciertas condiciones y síndromes, incluyendo enfermedades del páncreas, severas endocrinopatías y al uso de ciertas drogas [9, 10].

Una de las clasificaciones más generales de esta enfermedad es la siguiente:

- Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1). Se caracteriza por la nula producción de insulina. Con alta frecuencia se presenta antes de los 30 años y estos pacientes necesitan de inyecciones de insulina para sobrevivir; pacientes con deterioro de las células

beta autoinmune pueden permanecer independientes de insulina exógena para, invariablemente, requerirla.

- Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). Se caracteriza por la disminución de la sensibilidad a la insulina por el tejido adiposo, músculo e hígado (fenómeno conocido como resistencia a la insulina asociada, por ejemplo, a defectos funcionales de receptores) y una deficiencia subsecuente de secreción de insulina en las células beta. La intolerancia a la glucosa es el común denominador en esta enfermedad. Usualmente este tipo de pacientes tienen más de 30 años, padecen obesidad y tiene antecedentes familiares con DMT2. Cabe notar que, el problema de obesidad que existe actualmente entre niños y adolescentes provoca que DMT2 también se presente en estas edades.

1.2. Estadísticas relacionadas con la DM

Durante las décadas de 1920 y 1930 las complicaciones derivadas de la DM fueron poco durables debido a que los pacientes diabéticos tenían pocas esperanzas de vida por lo que mayormente no llegaban a detectarse ni caracterizarse. El surgimiento de la insulina y, más tarde, de los hipoglucemiantes orales propició un descenso en la mortalidad temprana, permitiendo que los pacientes sobrevivieran más tiempo con la enfermedad y, en consecuencia, se incrementó el riesgo de la ocurrencia de complicaciones crónicas. Además, la ampliación en la atención médica seguramente ha contribuido a la mayor sobrevivencia de pacientes diabéticos, por lo que ahora más que enfocarse en evitar que el paciente muera se pretende tener un buen control en los niveles de glucosa en sangre para evitar las complicaciones atribuibles a DM.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 180 millones de personas son diagnosticadas con DM y se pronostica que para el año 2030 habrá 366 millones [3]. En la Figura 1.1 se muestra la prevalencia de la DM a nivel mundial; es posible observar que México es uno de los países con mayor prevalencia con más del 12 % [2]. Otro dato alarmante es que el 5 % de las muertes en el mundo son atribuibles a la DM. Datos adicionales son mostrados en la Tabla I que contiene la lista de países con el mayor número de casos de DM en el año 2000 y el pronóstico hacia el año 2030. Es posible observar que los cuatro primeros lugares se conservan en los pronósticos del año 2030.

Prevalencia estimada de Diabetes (%) en personas entre 20-79 para el año 2030

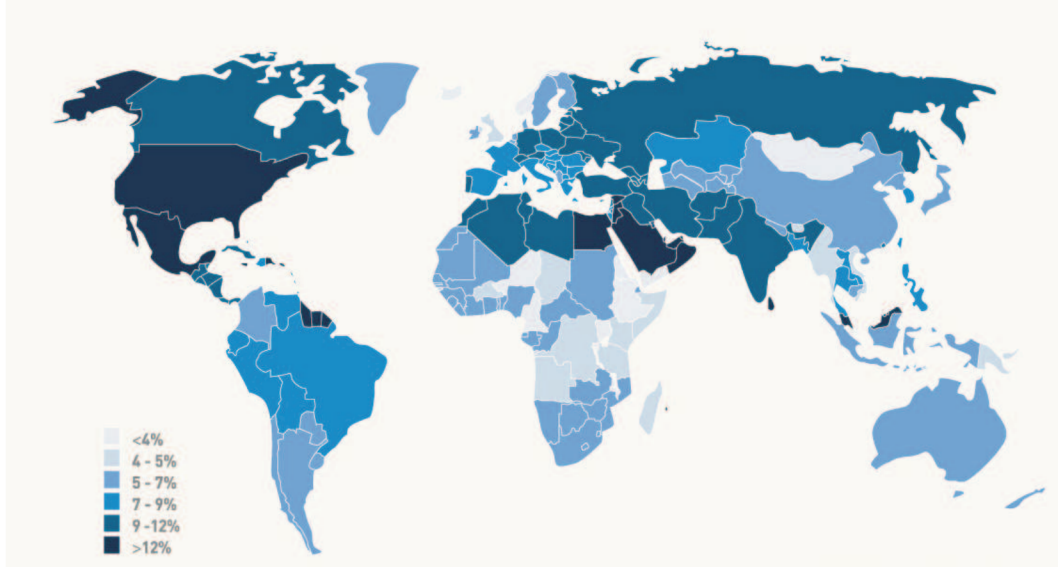


Figura 1.1: Prevalencia de la DM en el mundo, México entre los países de mayor prevalencia. Traducción al español de la fotografía proporcionada por la Federación Internacional de Diabetes (FID) [2].

Años		2000		2030
Lugar	País	Diabéticos (millones)	País	Diabéticos (millones)
1	India	31.7	India	79.4
2	China	20.8	China	42.3
3	E.U.	17.7	E.U.	30.3
4	Indonesia	8.4	Indonesia	21.3
5	Japón	6.8	Pakistán	13.9
6	Pakistán	5.2	Brasil	11.3
7	Rusia	4.6	Bangladesh	11.1
8	Brasil	4.6	Japón	8.9
9	Italia	4.3	Filipinas	7.8
10	Bangladesh	3.2	Egipto	6.7

Tabla I: Lista de países con el mayor número de casos estimados de DM entre los años 2000 y 2030 [3].

En México según datos reportados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía INEGI [4], esta enfermedad representa la primera causa de muerte, de acuerdo a datos recabados entre 2000 y 2008, ver Tabla II. Ahora bien, en términos locales, en San Luis Potosí, del año 2000 al 2008 la morbilidad por DM aumentó en un 29.7%. Dentro del patrón de comportamiento de la mortalidad destaca que las cinco primeras causas de muerte la constituyen los padecimientos de índole crónico degenerativo, donde la DM figura como la primera causa de muerte en el Estado, ver Tabla III.

<i>Enfermedad</i>	2005	2006	2007	2008
Diabetes Mellitus	67,090	68,353	70,451	75,572
Cardiopatías	53,188	53,619	55,794	59,579
Cirrosis y otras del hígado	27,566	26,715	27,829	28,422

Tabla II: Defunciones en México del 2005 al 2008 [4].

<i>Número</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Totales</i>
1	Diabetes Mellitus	1677
2	Cardiopatías	1420
3	Cerebrovascular	735
4	Pulmonares	472
5	Cirrosis y del hígado	456
6	Infecciones respiratorias	380
7	Hipertensión	319
8	Accidentes de tránsito	302
9	Nefritis y nefrosis	224
10	Desnutrición	202

Tabla III: Principales causas de mortalidad en San Luis Potosí en el año 2008 [5].

En términos económicos, la DM y sus complicaciones representan un impacto importante en los sistemas de salud pública. La OMS estima que para los próximos 10 años (2006-2015), China gastaría 558 mil millones de dólares de sus ingresos previstos en la atención de DM y sus complicaciones [3]. En el 2002 en Estados Unidos, el sector salud gastó el doble en pacientes diabéticos respecto a pacientes no diabéticos. Los costos por DM se estimaron en 92 mil millones de dólares atribuibles al tratamiento de la DM y sus complicaciones crónicas [6]. Además otros gastos fueron estimados en 40 mil millones los cuales incluyen días no trabajados, cuidados en casa, discapacidad permanente y

muerte prematura. En México, los costos relacionados con la DM y sus complicaciones en el sector de salud pública en el 2004 fueron estimados en 250 millones de dólares, de los cuales 35 millones están relacionados con gastos directos e indirectos de DMT1. Otra información importante es que los gastos directos en 2004 fueron aproximadamente 15 millones y para el 2006 incrementaron 20% (18 millones) [7, 8]. Actualmente con el problema de obesidad en México es de esperarse que estas cifras incrementen.

1.3. Modelos de la dinámica glucosa-insulina

En la literatura es posible encontrar diversos modelos que describen la dinámica glucosa-insulina, de los cuales varios han sido usados para fines de control. Algunos modelos son muy sencillos, llamados modelos mínimos; sin embargo ayudan a conocer la efectividad de la insulina ante la presencia de glucosa. Por otro lado, también existen otros modelos donde es posible conocer con cierto detalle los procesos fisiológicos involucrados en la dinámica glucosa-insulina, en estos modelos se utiliza la técnica por compartimentos. En seguida se describirán brevemente algunos de los modelos mínimos y por compartimentos.

1.3.1. Modelos mínimos

El modelo de Ackerman [11], conocido como mínimo, es un modelo de segundo orden donde la mayoría de parámetros cinéticos pueden ser representados, al menos en parte, por un número pequeño de parámetros en el sistema de regulación de glucosa en humanos. El modelo ha sido verificado haciendo la comparación de las predicciones hechas por el modelo con las mediciones de la concentración de glucosa e insulina en sangre durante exámenes de tolerancia a la glucosa [11]. Otro modelo que utilizó la técnica de modelado mínima es el modelo de Bergman [13] donde, a través de mediciones de glucosa e insulina durante exámenes de tolerancia a la glucosa, se examinaron las contribuciones de la insulina durante su secreción y la acción para interpretar la dinámica de la insulina y glucosa en plasma en términos de dos modelos. El primero donde se representa la cinética de la insulina, el cual incluye parámetros de la primera y segunda fase como respuesta de las células beta a la glucosa. El segundo modelo representa la cinética de la glucosa tomando en cuenta los parámetros de sensibilidad a la insulina [13].

1.3.2. Modelos por compartimentos

Aunque los modelos mínimos son de gran ayuda en cuestiones clínicas, para ciertos fines de control es importante conocer a detalle los procesos fisiológicos que se llevan a cabo en la homeostasis de la glucosa. Modelos donde se realiza un balance de masa en los principales órganos involucrados en la dinámica glucosa-insulina han sido reportados.

Uno de ellos es el reportado por Guyton [14]. Este modelo incorpora la circulación de la sangre y el equilibrio de sustancias entre el espacio vascular e intersticial y asume constante la depuración de la insulina por el hígado y el riñón. En cuanto a la secreción de insulina por el páncreas, el modelo asume que la glucosa es el estímulo directo para el incremento en la secreción de insulina.

Otro ejemplo de modelo por compartimentos es el modelo de Sorensen, basado en el modelo de Guyton, está representado por un conjunto de ecuaciones diferenciales. Este modelo compartimental está representado por el balance de masa alrededor de los tejidos más importantes en la dinámica glucosa-insulina como son: el cerebro, corazón, pulmones, intestino, hígado y la periferia (en donde es agrupado el efecto del músculo y tejido adiposo). Los efectos del estómago e intestino son agrupados en uno sólo llamado intestino. Este modelo cuenta con 19 ecuaciones diferenciales no lineales divididas en 3 subsistemas acoplados y se relacionan con la dinámica de la glucosa, insulina y glucagón, respectivamente. El subsistema de glucagón considera al cuerpo humano como un solo compartimento [12].

1.4. Algoritmos de control

Por el lado de teoría de control se han reportado en la literatura algoritmos para la regulación de glucosa en sangre. Dichos algoritmos han sido principalmente orientados hacia dos rutas de suministro de insulina y de medición de glucosa. Éstas son: ruta subcutánea y ruta intravenosa. En el régimen de terapia de insulina intensiva en DMT1, la insulina es inyectada vía subcutánea 3 ó 4 veces al día y éstas se ajustan de acuerdo a 3 ó 7 mediciones de glucosa en sangre, esto depende del paciente y su actividad. Este régimen puede ser visto como un esquema de lazo cerrado al menos de forma parcial. Existe un tiempo de retardo en la absorción de insulina lo cual no sucede en la ruta intravenosa, debido a que existe una liberación rápida de insulina hacia el flujo sanguíneo, en ambas rutas existen ventajas y desventajas por lo que se han abordado ambas para fines de control. A continuación se darán algunos ejemplos cuya medición y suministro es vía subcutánea y también el caso de medición y suministro intravenoso. Cabe mencionar que también se pueden considerar para fines de teoría de control las siguientes combinaciones de medición-suministro: medición subcutánea y suministro intravenoso, medición intravenosa y suministro subcutáneo.

1.4.1. Ruta subcutánea

En la terapia para pacientes con DMT1 es muy usada la ruta subcutánea donde se administran de tres a cuatro inyecciones por día. Aunque esta ruta es usada con mayor frecuencia por la fácil administración para el paciente y la tradición terapéutica, una desven-

taja es el tiempo de retardo debido a la absorción de la insulina. Distintas técnicas han sido usadas para el control de glucosa usando esta ruta. Por ejemplo, usando control predictivo [16] se ha propuesto una estrategia de control no lineal, que utiliza insulina lispro y mediciones de glucosa subcutánea. Aunque se consiguió el nivel de normoglucemia no es posible tener acciones rápidas de control debido al retardo en la absorción subcutánea.

Con la estrategia de asignación de polos [17] se ha propuesto un esquema de control a lazo cerrado para la regulación de la concentración de glucosa en sangre usando una bomba de suministro subcutáneo de insulina Lispro y un sensor de glucosa vía subcutánea. Como es bien conocido en teoría de control, la estrategia de asignación de polos no es robusta ante incertidumbres en los parámetros del modelo, lo cual es una situación realista en la práctica clínica. Por otro lado, un algoritmo de autoajuste fue sugerido por Campos-Delgado *et. al.* [18]. Dos lazos de control fueron propuestos, uno es usado para ajustar la magnitud de la dosis mientras el otro calcula la dosis de insulina con información del día previo. Tres dosis fueron programadas diariamente y fueron ajustadas de acuerdo a la reducción del error en los niveles de glucosa con respecto al rango de glucemia. Escenarios de hiperglucemia pueden ser manejados adecuadamente con esta estrategia de control; sin embargo, el esquema no ha sido evaluado bajo incertidumbres en el modelo o absorción de insulina.

1.4.2. Ruta intravenosa

Otra alternativa de suministro de insulina es vía intravenosa, cuya ventaja es que la insulina alcanza el flujo sanguíneo de manera inmediata. Más aún, en la implementación mejora el desempeño del controlador a lazo cerrado. Una desventaja es la irritación que se produce en los vasos sanguíneos por los catéteres venosos. Algunos ejemplos de controladores usando esta ruta tanto en mediciones como en suministro son los siguientes: La estrategia de asignación de polos para el control a lazo cerrado de la glucosa de un paciente diabético fue examinada por Salzsieder *et. al.* [20]. El algoritmo de control fue usado como un sistema de soporte de decisiones durante la terapia. Métodos adaptables fueron propuestos por Fischer [21] donde el control en el nivel de glucosa en sangre es alcanzado y los parámetros de control pueden ser optimizados de acuerdo a las características individuales de cada paciente.

Por último usando técnicas de H_∞ , han sido reportados diversos resultados; se menciona tres de ellos. El primero es un controlador robusto que fue diseñado por Parker [22], éste es capaz de estabilizar el nivel de glucosa a un punto de normoglucemia en respuesta a perturbaciones por ingesta. En el segundo el problema de control de glucosa es formulado como un problema de seguimiento por Ruíz-Velázquez [23]. Este segundo controlador puede seguir el nivel de glucosa de una persona sana aún en presencia de perturbaciones por ingesta. En el tercer controlador desarrollado por Femat *et. al.* [24] se incluye una res-

tricción con componentes en la frecuencia de la liberación de insulina de una persona no diabética. El propósito ha sido considerar los componentes en la frecuencia en el diseño de control de tal forma que un páncreas artificial suministre una cantidad de insulina de manera similar a la liberación de insulina en la homeostasis de glucosa en pacientes no diabéticos.

1.5. Acerca del presente trabajo

En relación a las secciones anteriores, dada la importancia del problema de DM a nivel mundial en esta tesis se establecen objetivos que pretenden abordar dos líneas de investigación desde el punto de vista de control. Por un lado en el área de modelamiento y por otro lado el diseño de un controlador donde se incluyan escenarios de hipo e hiperglucemia. Como se puede observar, los trabajos mencionados en la sección 1.4 están enfocados en el control de las hiperglucemias; sin embargo, los escenarios de hipoglucemias pueden ser aún más peligrosos debido a que el cerebro depende de la glucosa como principal fuente de energía, por lo que cuando no existe suficiente glucosa para el cerebro, pueden existir casos tan severos como un coma hipoglucémico. Con lo anterior surge la hipótesis siguiente: Con los datos obtenidos de un paciente con DMT1 que está bajo un régimen de terapia intensiva, es decir con monitoreo de glucosa y suministro continuo de insulina, es posible obtener un modelo entrada-salida que sirva como planta nominal para el diseño de un controlador donde se consideren tanto escenarios de hipo e hiperglucemia.

Esta tesis está organizada como sigue: en el Capítulo 1 se trata de una breve introducción a la DM, incluyendo un clasificación general, estadísticas relacionadas con la DM, modelado de la dinámica glucosa e insulina y algoritmos de control para la regulación de glucosa. En el Capítulo 2 se exponen algunos puntos relacionados con la terapia intensiva en DMT1, donde se incluye la historia de la terapia, de un estudio realizado para el control de las complicaciones de la DMT1, de las formulaciones de insulina y por último se describe de manera breve la dinámica de la insulina en plasma después de una inyección subcutánea. En el Capítulo 3 se describe la metodología para la identificación de un modelo incluyendo, estructuras para identificación lineal y no lineal, específicamente el modelo Hammerstein. También se habla de la configuración experimental para la obtención de datos y además se muestran los resultados de la identificación de un modelo para un paciente con DMT1. En el Capítulo 4 se da una breve explicación sobre la metodología para el diseño de controladores usando las técnicas de H_∞ y se detallan los resultados obtenidos en la síntesis del controlador incluyendo el desempeño de éste a lazo cerrado. Por último en el Capítulo 5 se dan las conclusiones del presente trabajo así como el trabajo futuro. En seguida se enlista la producción científica de esta investigación doctoral (versiones completas pueden ser vistas en el Anexo).

Artículos de investigación:

- G. Quiroz, C. P. Flores-Gutiérrez and R. Femat, “Suboptimal H_∞ hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia”, *Optimal Control Applications and Methods*, Vol. 32, pp. 239-252, 2011.
- C. P. Flores-Gutiérrez, R. Femat, E. Ruiz-Velázquez, “On hypoglycemic levels induced by H_∞ control on Type I Diabetes Mellitus”, *Applied Mathematics and Computation*, Vol. 218, pp. 376-385, 2011.

Congresos internacionales:

- G. Quiroz, C. P. Flores-Gutiérrez, E. Ruiz-Velázquez, R. Femat, “On auxiliary biosignaling to design feedback control schemes for T1DM therapy”, *First International Conference on Advanced Technologies and Treatments in Diabetes*, Prague, Czech Republic, February 27-March 01, 2008.

Capítulo 2

Tendencia actual en terapia para DMT1

Como se mencionó en el capítulo anterior, un sujeto con DMT1 se caracteriza por una nula producción de insulina por lo que tiene que inyectarse insulina. Para el contexto de los objetivos del presente trabajo que son: realizar la identificación de modelo entrada-salida para un paciente específico con DMT1 y la síntesis de un controlador que indica la cantidad exacta de insulina a suministrar, en este capítulo se hablará de la historia de la insulina en el tratamiento en DMT1, se dará la clasificación de los tipos de insulina y se mostrará las ventajas de utilizar terapia intensiva en relación a las complicaciones que se pueden llegar a presentar a largo plazo.

2.1. Antecedentes históricos sobre la terapia

Hay indicios que la DM era ya conocida antes de la era cristiana. En el manuscrito descubierto por Ebers en Egipto, que corresponde al siglo XV antes de Cristo, se describen síntomas que parecen corresponder a esta enfermedad [25]. A fines del siglo XIX los médicos alemanes Joseph von Mering y Oskar Minkowski descubrieron que al extirpar el páncreas a unos perros, éstos desarrollaban DM. Al comenzar el Siglo XX, en 1901, el patólogo estadounidense Eugene Opie estudió los islotes de Langerhans, formados por cambios degenerativos de células pancreáticas, y la relación del mal funcionamiento de estas células con la DM. Sharper-Schafer descubrió que la sustancia que estos islotes secretaban controlaba el metabolismo de los carbohidratos, es decir que el páncreas realiza el control de la función de transformar en energía el azúcar que se ingiere con los alimentos, pero la función principal de la insulina es introducir glucosa a la célula y ésta pasa a la sangre [26]. Estos pasos históricos culminan con el entendimiento que la insulina juega un papel principal en la homeostasis de la glucosa.

Cuando se reduce la producción de insulina por un mal funcionamiento del páncreas, aumenta la cantidad de glucosa en la sangre y se produce hiperglucemia, cuyas exposiciones prologadas provocan serios trastornos que atacan la salud del paciente. Esta importante

sustancia, necesaria para los diabéticos dependientes de ella, fue aislada en 1921, por los científicos canadienses Charles Best, John James Richard Maclend y Frederick Banting, quienes le dieron el nombre de insulina. Maclend y Banting recibieron en 1923 el Premio Nobel de Medicina por este descubrimiento. La insulina en sus inicios era obtenida de animales, fue hasta 1955, que el bioquímico inglés Sanger estudió la estructura molecular de la insulina, y a partir de este estudio, diez años después, los trabajos del bioquímico estadounidense Katsoyannis y de un grupo de científicos de la República Popular China, la insulina fue sintetizada. En la década de los años 80, en el Siglo XX, a partir de la división celular de bacterias como *escherichia coli*, la ingeniería genética obtuvo la llamada insulina humana, más propiamente insulina recombinante, uno de los mayores acontecimientos médicos del Siglo XX.

La terapia en DMT1 puede dividirse en tres etapas. La primera etapa llamada de pre-insulina, los pacientes con DMT1 tenían un desenlace fatal después de 1 ó 2 años del diagnóstico del padecimiento. La segunda etapa llamada de insulina, la DMT1 ya no era sinónimo de muerte; sin embargo se presentaban complicaciones a largo plazo por el uso indebido de insulina. Neuropatía, nefropatía y retinopatía eran diagnosticadas en pacientes que tenían más de 10 años padeciendo la enfermedad, y la tercera etapa llamada DCCT, por sus siglas en inglés *The Diabetes Control and Complications Trial*, de acuerdo a los resultados de este estudio hay indicios que llevando una terapia intensiva puede reducir la progresión y desarrollo de complicaciones a largo plazo que vienen como consecuencia de DMT1 [27], a continuación se presentan detalles sobre este estudio.

2.2. DCCT hacia el páncreas artificial

DCCT [28], ha sido el mayor estudio clínico realizado de 1983 a 1993 por el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y del Riñón de E.U., NIDDK por sus siglas en inglés. Éste mostró que manteniendo los niveles de glucosa cerca del rango normal es posible disminuir la aparición o la progresión de daños en los ojos, riñón y nervios causados por la DMT1. En el DCCT se tuvieron 1441 voluntarios con edades que oscilaban entre los 13 y 39 años, todos con DMT1, participaron 29 instituciones médicas de Estados Unidos y Canadá. Los voluntarios tenían al menos un año y no más de 15 años padeciendo DMT1. El estudio comparó los efectos de un control tradicional de los niveles de glucosa en sangre con el control intensivo que fundamentalmente consta de monitoreo y suministro continuo. Algunos elementos de la terapia intensiva empleada en el DCCT son:

1. Mediciones de los niveles de glucosa en sangre cuatro ó más veces al día.
2. Inyecciones de insulina al menos tres veces al día ó el uso de una bomba de inyección de insulina.

3. Ajuste de dosis de acuerdo a la ingesta y el ejercicio realizado.
4. Seguimiento de un plan de ejercicio y dieta.
5. Visitas mensuales al equipo de salud integrado por: médico, enfermera, nutriólogo y psicólogo.

Los principales resultados encontrados en el estudio son los siguientes:

1. *Reducción de 76 % en riesgo de enfermedades en los ojos (retinopatía)*. Todos los participantes fueron monitoreados para retinopatía diabética ó cualquier enfermedad del ojo que afecte a la retina. En pacientes que presentaban daño en los ojos al inicio del estudio, la terapia intensiva disminuyó la progresión de la enfermedad un 54 % [28].
2. *Reducción de 50 % en riesgo de enfermedades en el riñón (nefropatía)*. Enfermedad del riñón diabético es muy común. Se ha reportado en E.U. que después de tener DM por 15 años, una tercera parte de personas con DMT1 desarrollan padecimientos en el riñón. La DM causa daños en los vasos sanguíneos del riñón disminuyendo su habilidad para filtrar impurezas en la sangre por excreción en la orina [28].
3. *Reducción de 60 % en riesgo de enfermedades en el sistema nervioso (neuropatía)*. Con daños en el sistema nervioso causados por DM puede haber presencia de dolor en los pies, piernas y en las yemas de los dedos. También puede afectar partes de sistema nervioso que controlan: la presión arterial, la digestión y función sexual. La neuropatía es el mayor factor de amputación en pies y piernas en pacientes diabéticos [28].

Cuando el DCCT terminó en 1993, los investigadores participantes continuaron estudiando a más del 90 % de los voluntarios. Este estudio fue llamado "*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*" (EDIC) es una evaluación sobre la incidencia de enfermedades cardiovasculares [29]. Cuando los resultados iniciales de DCCT fueron publicados en 1993, no se incluían los efectos relevantes de las terapias sobre enfermedades cardiovasculares por que los pacientes eran muy jóvenes; sin embargo, en 2005 investigadores de EDIC mostraron que el riesgo de cualquier enfermedad del corazón se reducía un 42 % en personas que habían pertenecido al grupo de terapia intensiva. Estos voluntarios también disminuyeron el riesgo de ataques al corazón por causas cardiovasculares en un 57 %.

Con el estudio de DCCT, se mostró la reducción en las complicaciones a largo plazo derivadas de un tratamiento ajustado a las condiciones de un paciente con DMT1. Sin embargo, el riesgo de eventos hipoglucémicos aumentó tres veces con esta terapia. La relación riesgo-beneficio con terapia intensiva puede ser menos favorable para niños menores de trece años y en pacientes con complicaciones avanzadas donde la terapia

intensiva puede acelerar la progresión de su enfermedad. Aunque se sabe que usando terapia intensiva pueden presentarse hipoglucemias severas, es mucho mayor el beneficio que se tiene al haber reducción en las complicaciones a largo plazo. En el contexto del presente trabajo, cabe señalar, que al conocer las dosis exactas de insulina se tendrán los beneficios en la reducción de las complicaciones a largo plazo presentes en la DM, más aún, si se consideran los eventos de hipoglucemia en la decisión del suministro continuo de insulina a partir de monitoreo continuo, se evita el riesgo de hipoglucemias presentes en el tratamiento de terapia intensiva. Además, la posibilidad de identificar modelos de un paciente específico permite considerar condiciones individuales en la síntesis de un controlador que está diseñado de forma exclusiva para el paciente.

2.3. Formulaciones de insulina

La insulina es vital para el tratamiento de DM1, desde su aparición, el diagnóstico de DM1 ya no resulta en muerte. Anteriormente las insulinas eran de origen bovino o porcino; las cuales han ido desapareciendo prácticamente del mercado. Hoy en día la mayoría de las insulinas del mercado son insulinas humanas sintetizadas por ingeniería genética (DNA recombinante). Como la insulina sólo se mantiene activa en la sangre durante períodos cortos (menos de 15 minutos), se han utilizado diversas maneras para retardar su liberación y su acción. Estos sistemas se basan en preparaciones inyectables que retardan la liberación:

- Mediante la unión a otras proteínas (protamina).
- Mediante una cristalización. Se añade Zinc y como las partículas son más grandes tardan en hacerse solubles, por lo que va liberándose poco a poco.

Dependiendo de cada sistema de retardo de su acción, las insulinas se pueden clasificar en rápidas, intermedias y lentas. Todas las insulinas lentas deben inyectarse vía subcutánea, y sólo las rápidas se puede administrar vía endovenosa. En la Tabla IV se lista los tipos de insulina con datos de su inicio de acción, el pico de efectividad y la duración.

<i>Insulina</i>	<i>Inicio(hrs.)</i>	<i>Pico(hrs.)</i>	<i>Durabilidad</i>
Acción Rápida			
Aspart	0.17 – 0.33	1 – 3	3 – 5
Lispro	0.25 – 0.50	0.25 – 0.50	3 – 4
Acción Corta			
Regular	0.5 – 1	2 – 3	3 – 6
Acción Intermedia			
NPH	2 – 4	4 – 10	10 – 18
Lenta	3 – 4	4 – 10	16 – 24
Acción Larga			
Ultralenta	3 – 4	8 – 24	18 – 30
Glargine	1 – 2	2 – 20	20 – 24
Premezclada			
Humulin 70/30	0.5	2 – 4	14 – 24
Humalog mix 75/25	0.25	0.5 – 2.5	16 – 20

Tabla IV: Tipos de insulina.

Por otro lado, los científicos han intentado conseguir tipos de insulina que no tengan que ser inyectadas. En Enero del 2006 se aprobó por la Comisión Europea la primera versión de insulina inhalada para el tratamiento de la DMT1 y DMT2. Se trataba de la primera opción terapéutica no inyectable desde el descubrimiento de la insulina. Se planteó como una alternativa para aquellos pacientes que por diversas razones no toleraban un tratamiento mediante inyecciones o pastillas. Desde su introducción, no se consideró tan eficaz como la subcutánea. Además al ser inhalada, no se sabe la cantidad exacta que se absorbe. Este tipo de insulina podría mejorar la calidad de vida del paciente diabético en el sentido de hacer menos invasivo su tratamiento por la reducción de inyecciones diarias; sin embargo, no está recomendada en niños ni en ancianos. La utilidad y valor de la insulina inhalada era más clara para quienes disfrutaban de menos inyecciones en las piernas, brazos, abdomen etc. Sin embargo, en Octubre del 2007, apenas unos meses de haber comenzado su comercialización en España, Pfizer, laboratorio responsable de Exubera (nombre comercial de la insulina inhalada) decidió la retirada del mercado mundial del producto por no haber satisfecho sus expectativas económicas [39].

2.4. Modelo de la absorción de la insulina subcutánea

El modelo para representar la dinámica de la insulina después de una inyección subcutánea es descrito brevemente a continuación [40]. En este modelo fármaco-cinético la insulina en plasma es considerada como resultado de la absorción del tejido subcutáneo y

la eliminación del plasma. Varios perfiles en plasma de algunos tipos de insulina pueden ser representados, observarse en la Figura 2.1. Las diferencias entre los tipos de insulina y su dependencia entre algunos factores tales como: dosis, especies, temperatura y flujo sanguíneo, han sido expresados en términos del tiempo requerido para absorber el 50% de la dosis inyectada. La constante de eliminación es de primer orden asumiendo una proporcionalidad entre el nivel de insulina en plasma y la tasa de eliminación, con esto se tiene que el efecto de previas inyecciones de insulina es aditivo, es decir que la concentración de insulina en plasma depende del efecto combinado de la actual y dosis previas. El modelo es descrito por la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{\delta(t - t_{insulina})^\delta (aD + b)^\delta D}{(t - t_{insulina})[(t - t_{insulina})^\delta + (aD + b)^\delta]} - k_e A \quad (2.4.1)$$

donde: A es la insulina en plasma, D es la cantidad de insulina inyectada en bolos, δ es el tiempo de absorción, a y b son parámetros para caracterizar la dependencia del intervalo de tiempo que permite representar la absorción del 50% de la dosis inyectada, $t_{insulina}$ es el tiempo de la inyección y por último k_e es la constante de eliminación. La Tabla V muestra los valores de los parámetros para las distintas formulaciones de insulina. Además en la Figura 2.1 se muestra la implementación numérica de 2.4.1 que representa los perfiles temporales de insulina en plasma después de una inyección subcutánea de 10 U de insulina.

	Lispro	Regular	NPH	Lenta	Ultralenta
δ	1.8	2.0	2.0	2.4	2.5
a(h/U)	0.0005	0.05	0.18	0.15	0
b(h)	1.3	1.7	4.9	6.2	13

Tabla V: Parámetros del proceso de absorción para los diferentes tipos de insulina [40].

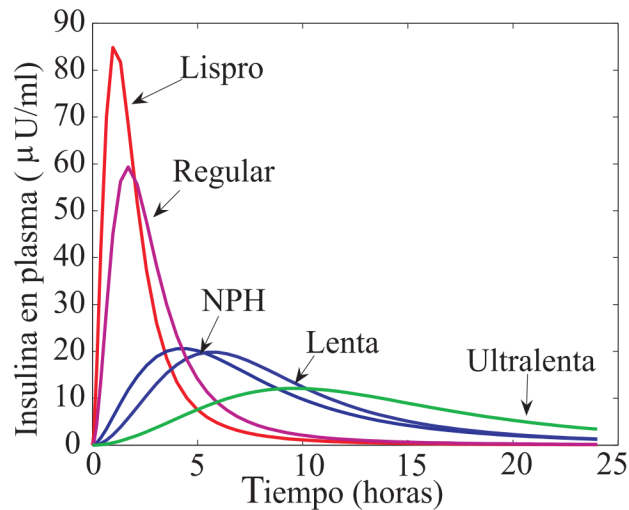


Figura 2.1: Implementación numérica de la ecuación 2.4.1 representando los perfiles temporales de insulina en plasma después de una inyección subcutánea de 10 U.

2.5. Escenarios de hipoglucemia a lazo cerrado

Como se mencionó en el Capítulo 1, los escenarios de hipoglucemia son aún más peligrosos que los de hiperglucemia ya que éstos pueden llevar al paciente a estado de coma hipoglucémico. Pacientes de 19 años de edad presentan episodios de hipoglucemia durante el 28 % de 323 noches [43]. En este estudio se observó que el 68 % de las concentraciones de glucosa en sangre son menores de 60 mg/dL (hipoglucemia) y el promedio de duración de la hipoglucemia es de 118 minutos. Datos en la Figura 2.2 representan la distribución de la duración de la concentración de glucosa por un período de cuatro días en adolescentes con DMT1 usando el sensor *Guardian[®] REAL-time Continuous Glucose Monitoring System* de Medtronic MiniMed Inc, bajo la supervisión de sus padres. Con esta administración de insulina, se presentan escenarios de hipoglucemia, no solo durante las noches, sino después del desayuno y aún antes de la comida y cena. Estos resultados experimentales muestran que pacientes con DMT1 pueden presentar severos casos de hipoglucemia.

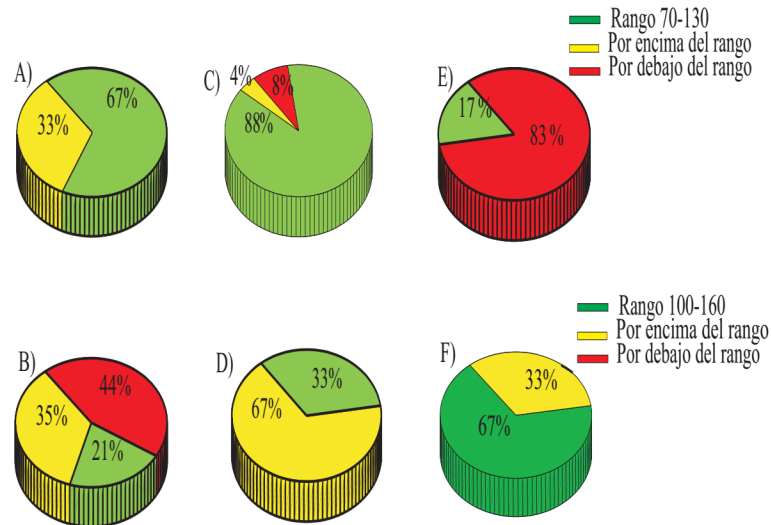


Figura 2.2: Distribución de la duración de los escenarios de hipoglucemia de pacientes con DMT1. A) antes del desayuno, B) después del desayuno, C) antes de la comida, D) después de la comida, E) antes de la cena y F) después de la cena.

En la Figura 2.3 se muestra un reporte generado por el sensor *Guardian* de un día de monitoreo continuo de un paciente con DMT1, niveles de glucosa menores a 60 mg/dL están presentes en algunos lapsos del día. De la misma manera que en la Figura 2.2 se presentan escenarios de hipoglucemia en pacientes bajo un régimen de terapia intensiva.

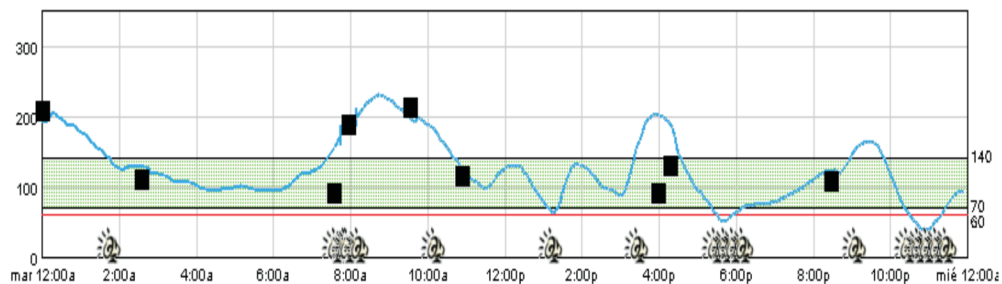


Figura 2.3: Día típico de monitoreo de glucosa de un paciente con DMT1. Imagen obtenida del reporte enviado por el sensor *Guardian*[®] *REAL-time Continuous Glucose Monitoring System* de Medtronic MiniMed Inc.

En el trabajo de Flores-Gutiérrez *et. al.* [44], se realizó un análisis de la ejecución de tres controladores bajo escenarios de hipoglucemia inducidos por variaciones paramétricas. Basados en los resultados de Quiroz, *et al.* [42], se utilizó el modelo por comparti-

mentos [12] con variaciones sobre los parámetros denotados como η_3 y η_4 relacionados con el efecto del nivel de glucosa sobre la producción hepática de glucosa.

Algunas características de los controladores son mencionadas a continuación. En el primer controlador diseñado por Parker *et al.* [22] denotado como K_R , el problema de control es formulado como un problema de regulación donde la concentración de glucosa en sangre es mantenida en un valor arbitrario de glucemia y las perturbaciones por ingestas son rechazadas e incertidumbres paramétricas son compensadas a través de la acción de control robusto. El segundo controlador diseñado por Ruiz-Velázquez *et al.* [23] denotado como K_T , es un problema de seguimiento con rechazo a perturbaciones; esto es, el nivel de glucosa de un paciente diabético sigue el nivel de glucosa de una persona no diabética aún en presencia de perturbaciones por ingesta; además de incertidumbres paramétricas. En el tercer controlador denotado como K_F [24], se incluye una restricción en la frecuencia en la señal de control. La restricción es derivada del patrón de la liberación de insulina de un páncreas sano. La cantidad de insulina calculada incluye los componentes en la frecuencia para el control del nivel de glucemia. Cabe mencionar que para los controladores K_T y K_F se utiliza como referencia la ecuación 4.3.1 que representa los exámenes de tolerancia a la glucosa de 5 mexicanos no diabéticos con edades entre 24 y 32 años [23].

Se realizaron simulaciones numéricas con el propósito de obtener datos estadísticos de los niveles de glucosa en sangre y de la duración de los escenarios de hipoglucemia. Se considera hipoglucemia severa a niveles de glucosa entre 60 mg/dL y 30 mg/dL. Las simulaciones representan 15 días, el rango de variación de η_3 y η_4 es de 75 % a 85 %. La variación de η_3 ó η_4 es constante durante cada simulación así como las condiciones iniciales en las variables de estado. Para claridad en la presentación, una simulación de 5000 minutos es mostrada en la Figura 2.4. La variación paramétrica de 75 % corresponde a η_3 usando el controlador de Ruiz *et al.* [23]. Note que los primero dos días, tres ingestas fueron simuladas (desayuno, comida y cena) conteniendo 100 gCh (gramos de carbohidratos), 200 gCh y 50 gCh, respectivamente, (Figura 2.4(a)). Estas ingestas representan la dieta típica de los mexicanos. Para el tercer día la cantidad de carbohidratos en la comida es reducida a 100 gCh. Es posible notar que la tasa de insulina es ajustada de acuerdo al nivel de glucosa en sangre, (Figura 2.4(b)). Además el nivel de glucosa intersticial (representando medidas subcutáneas) es mantenido debajo del rango de hiperglucemia; sin embargo las hipoglucemias están presentes en los periodos de sueño durante los 15 días, (Figura 2.4(c)).

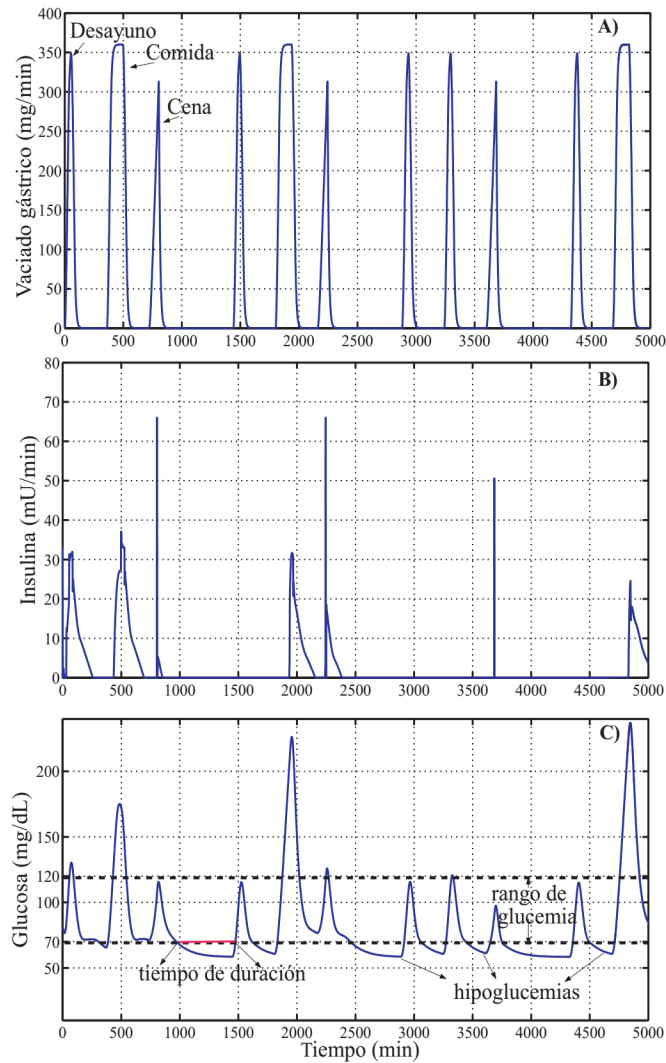


Figura 2.4: Simulación numérica con variación de η_3 de 75%. A) gráfica de las ingestas, B) señal de control y C) concentración de glucosa intersticial. Eventos de hipoglucemia están presentes aún y cuando la tasa de insulina sea cero.

Resultados de las simulaciones numéricas de los tres controladores se presentan en la Figura 2.5; se muestra un diagrama de caja para representar cinco datos estadísticos: la medida de glucosa más pequeña, cuartil inferior, mediana (línea dentro de la caja), cuartil superior y la medición mayor. El valor de la mediana es igual al valor promedio en las mediciones de glucosa; sin embargo la distribución no es simétrica, se puede observar en las gráficas de caja que la separación entre la mediana y la medición más pequeña es menor que entre la medición más grande y la mediana. Los niveles son similares para los tres controladores en cada una de las variaciones paramétricas. En lo que se refiere a la

duración de los eventos de hipoglucemia, los resultados muestran un incremento dramático de la duración de hipoglucemia en las variaciones de 80 % y 85 % que representan hasta 660 minutos. Bajo estas condiciones se puede presentar un coma diabético.

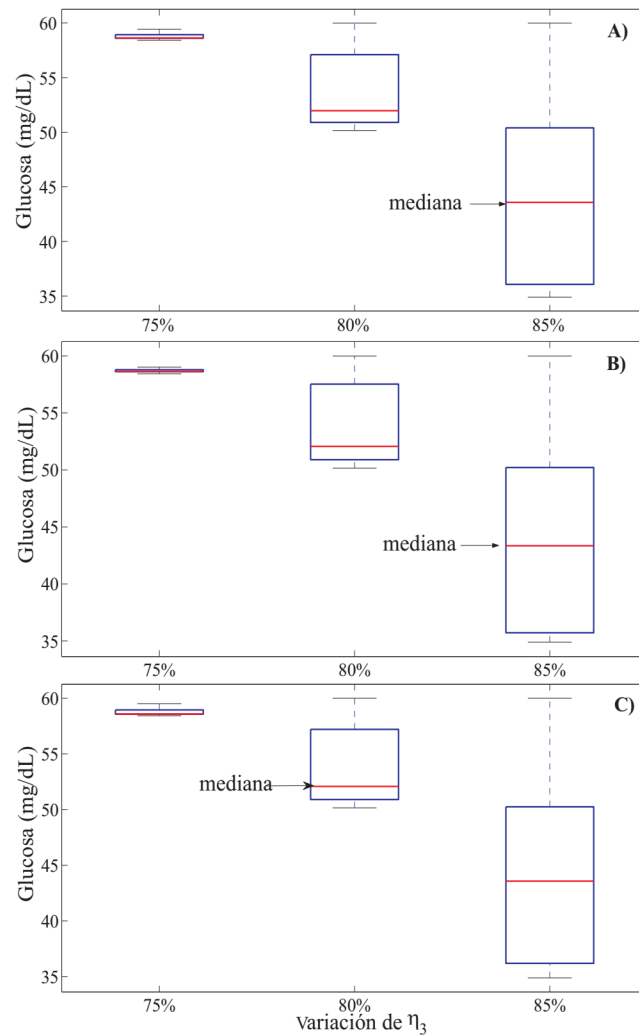


Figura 2.5: Gráfica de caja que representa cinco datos estadísticos de los escenarios de hipoglucemia inducidos por variaciones paramétricas de η_3 . A) primer controlador, B) segundo controlador, C) tercer controlador. Los resultados son similares para los tres controladores

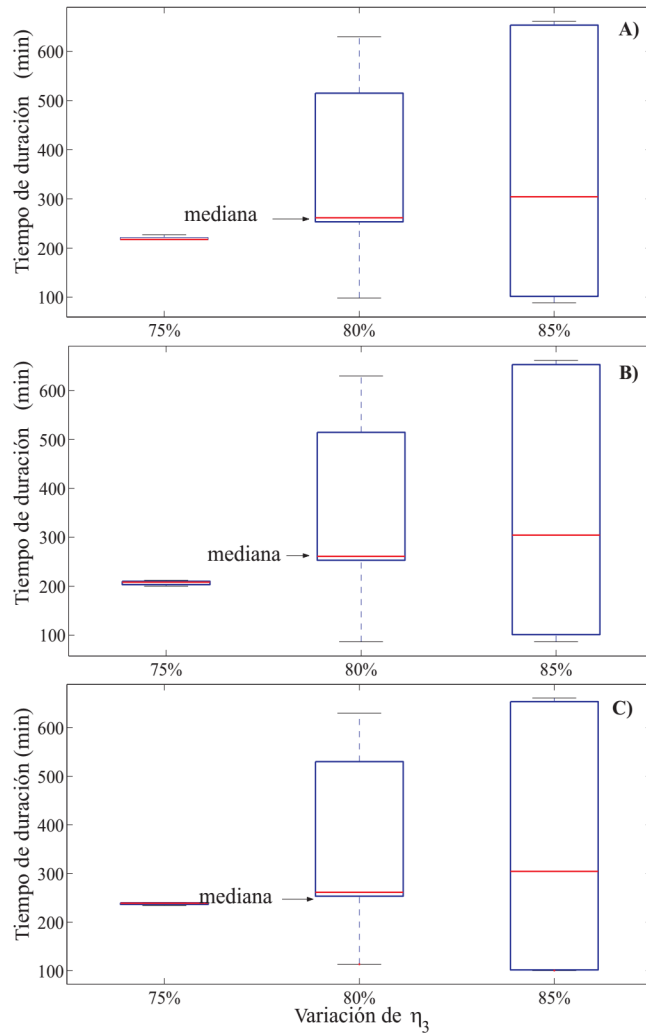


Figura 2.6: Gráfica de caja que representa cinco datos estadísticos de la duración de hipoglucemias inducidas por variación en η_3 . A) primer controlador, B) segundo controlador, C) tercer controlador. Existen hipoglucemias que duran hasta 10 horas durante el sueño.

En base a los resultados presentados en esta sección, primero mostrando que pacientes con terapia de monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina presentan hipoglucemias a lo largo del día y además con el análisis estadístico de tres controladores a lazo cerrado es evidente la necesidad de incluir las condiciones de hipoglucemia en el diseño de controladores para el control de glucosa en sangre, estas condiciones están incluidas en la identificación de la planta. La inclusión de escenarios de hipo e hiperglucemia es la principal motivación de la presente tesis.

Capítulo 3

Identificación de un modelo para paciente con DMT1

En este capítulo se aborda la identificación del modelo entrada-salida para un paciente diabético tipo 1. Se mencionan los requerimientos para el proceso de identificación y se dan detalles de la estructura de modelo ARX utilizada en esta tesis. Se presenta la configuración utilizada para la adquisición de datos y por último, se muestra el modelo entrada-salida identificado para un paciente en específico.

3.1. Identificación de sistemas

Para representar un sistema a través de un modelo matemático es necesario conocer como se relacionan sus variables. Los modelos pueden ser descritos con diferentes grados de formalismo matemático [32]. Para ciertos sistemas es necesario describir sus propiedades usando tablas numéricas o gráficas, a este tipo de modelos se les conoce como modelos gráficos. Para algunas aplicaciones es necesario usar modelos que describan las relaciones entre las variables en términos de expresiones matemáticas, a este tipo de modelos se les conoce como modelos matemáticos. Estos tipos de modelos pueden ser desarrollados en dos rutas (o combinación de las dos). Una ruta es separar el sistema en subsistemas cuyas propiedades son bien conocidas de experiencias previas. Estos sistemas se unen matemáticamente y se forma un modelo que representa al sistema en estudio. Esta ruta es conocida como modelado y no es necesario realizar experimentación con el sistema. El proceso de modelado es dependiente de la aplicación en la cual se requiera modelar el sistema, se toman en cuenta técnicas específicas del área en cuestión. La otra ruta es basada en experimentación, las señales de entrada y salida del sistema son sujetas a análisis de datos con el objeto de obtener un modelo. Esta ruta es la identificación de sistemas [32].

3.1.1. Procedimiento de identificación de sistemas

Para la construcción de un modelo basado en datos requiere básicamente tres componentes [32]:

- *Un conjunto de datos.* Los datos de entrada y salida son registrados durante un experimento específico, donde el usuario determina cuáles son las señales a medir, cuando medirlas y, también, determina cuáles son las señales de entrada que contienen la máxima información y que servirán para la identificación del sistema.
- *Un conjunto de modelos candidatos.* La elección de la estructura del modelo para la identificación es sin duda el paso más difícil. Esta elección puede darse por conocimiento previo del sistema, por la experiencia que se tiene en el manejo de ciertos procesos y la combinación con las propiedades formales de los modelos. En otros casos se utilizan estructuras de modelos estándar donde no se tiene conocimiento de los parámetros y relaciones del sistema. Tales modelos, cuyos parámetros son ajustados a los datos y no reflejan consideraciones físicas del sistema, éstos son llamados de caja negra. Modelos cuyos parámetros pueden ajustarse a una interpretación física son llamados de caja gris.
- *Una regla que determine que modelo se ajusta mejor a los datos.* La evaluación del modelo está basada comúnmente en como es la ejecución del modelo cuando éste intenta reproducir los datos medidos. Una regla muy usada para la evaluación es la de mínimos cuadrados. El método de determinar cual es el mejor modelo en el conjunto de candidatos usando los datos medidos es conocido como método de identificación.

3.2. Modelos lineales

La estructura general del modelo lineal sirve como marco unificador del cual pueden derivarse todos los modelos lineales a través de algunas simplificaciones [33]. La salida $y(k)$ de un sistema lineal determinista en un tiempo k puede ser calculada filtrando la entrada $\tilde{u}(k)$ con un filtro lineal $G(q)$, donde q representa el operador de desplazamiento hacia adelante, es decir $q^{-1}x(k) = x(k-1)$. El filtro $G(q)$ es llamado función de transferencia de la entrada, puede representarse a través de un numerador $\hat{B}(q)$ y un denominador $\hat{A}(q)$ [33].

$$y(k) = G(q)\tilde{u}(k) = \frac{\hat{B}(q)}{\hat{A}(q)}\tilde{u}(k) \quad (3.2.1)$$

Además de una parte determinista, una parte estocástica puede ser modelada considerando el filtrado del ruido blanco $v(k)$ con un filtro $H(q)$ [33].

$$n(k) = H(q)v(k) = \frac{\hat{C}(q)}{\hat{D}(q)}v(k). \quad (3.2.2)$$

Un modelo lineal general con influencias deterministas y estocásticas puede ser descrito como sigue:

$$y(k) = G(q)\tilde{u}(k) + H(q)v(k) \quad (3.2.3)$$

$H(q)$ es la función de transferencia del ruido. Tanto $G(s)$ como $H(s)$ pueden ser expresadas en términos de numerador y denominador polinomiales, además es posible tener dinámica en común en el denominador $A(q)$ de tal forma que se define $F(q)A(q) = \hat{A}(q)$ y $D(q)A(q) = \hat{D}(q)$, en caso de no compartir dinámica $A(q) = 1$. Con estas consideraciones el modelo lineal general queda:

$$y(k) = \frac{B(q)}{F(q)A(q)}\tilde{u}(k) + \frac{C(q)}{D(q)A(q)}v(k) \quad (3.2.4)$$

La aplicación más común de un modelo es predecir o simular el comportamiento de un proceso. Si la respuesta de un modelo a una entrada tiene que ser calculada mientras la salida del proceso es desconocida, a esto se le llama *simulación*. Por otro lado, si la salida del proceso es conocida en algún instante k y esta salida es requerida para obtener otra salida en l instantes en el futuro, esto es llamado *predicción* [33].

Usualmente un predictor óptimo es usado para medir el desempeño de un modelo. El error de predicción es la diferencia entre la salida del modelo deseada y la salida calculada por el modelo [33].

$$e(k) = y(k) - \hat{y}(k|k-1) \quad (3.2.5)$$

La función de pérdida se define como la suma de los errores de predicción al cuadrado considerando N muestras disponibles de un conjunto de datos.

$$J = \sum_i^N e^2(i) \quad (3.2.6)$$

3.3. Modelo ARX

Los modelos con retroalimentación de salida son ampliamente conocidos y aplicados, un ejemplo de estos modelos es el **modelo AutoRegresivo con entrada eXógena** (*ARX, Autoregressive with Exogenous Input*). Este modelo puede ser muy realista y representar de manera adecuada procesos del mundo real. La popularidad de este modelo radica en la facilidad para calcular sus parámetros, el cálculo de dichos parámetros se puede realizar usando la técnica de mínimos cuadrados debido a que el error de predicción en los parámetros es lineal. El modelo es descrito por la siguiente ecuación.

$$A(q)y(k) = B(q)\tilde{u}(k) + v(k) \quad (3.3.1)$$

Un predictor ARX óptimo es [33]:

$$\hat{y}(k | k-1) = B(q)\tilde{u}(k) + (1 - A(q))y(k) \quad (3.3.2)$$

El error de predicción de un modelo ARX está definido como sigue:

$$e(k) = A(q)y(k) - B(q)\tilde{u}(k) \quad (3.3.3)$$

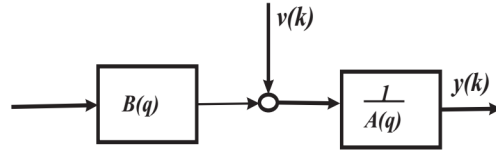


Figura 3.1: Esquema del modelo ARX

Como se mencionó anteriormente los parámetros del modelo ARX pueden ser estimados por el método de mínimos cuadrados. Si se considera un conjunto de datos con N muestras disponibles, donde se tienen $N - m$ ecuaciones para $k = m + 1, \dots, N$. El modelo ARX se puede reescribir como sigue:

$$\hat{y} = X\theta \quad (3.3.4)$$

donde

$$\begin{aligned} \hat{y} &= [\hat{y}(m+1) \quad \hat{y}(m+2) \quad \dots \quad \hat{y}(N)]^T \\ y &= [y(m+1) \quad y(m+2) \quad \dots \quad y(N)]^T \\ \theta &= [b_1 \quad \dots \quad b_m \quad a_1 \quad \dots \quad a_m]^T \end{aligned} \quad (3.3.5)$$

$$X = \begin{bmatrix} -y(m) & \dots & -y(1) & \tilde{u}(m) & \dots & \tilde{u}(1) \\ -y(m+1) & \dots & -y(2) & \tilde{u}(m+1) & \dots & \tilde{u}(2) \\ \vdots & & \vdots & \vdots & & \vdots \\ -y(N-1) & \dots & -y(N-m) & \tilde{u}(N-1) & \dots & \tilde{u}(N-m) \end{bmatrix} \quad (3.3.6)$$

Ahora bien, si la función de pérdida 3.2.6 es minimizada, entonces los parámetros del modelo ARX pueden ser calculados con:

$$\hat{\theta} = (X^T X)^{-1} X^T y \quad (3.3.7)$$

3.4. Identificación no lineal

Algunos procesos no pueden ser identificados con estructuras lineales debido a su complejidad por ello se recurre a la identificación no lineal. Para ejemplificar tomaremos el modelo lineal ARX.

$$\hat{y} = b_1 \tilde{u}(k-1) + \dots + b_m \tilde{u}(k-m) - a_1 y(k-1) - \dots - a_m y(k-m). \quad (3.4.1)$$

La ecuación 3.4.1 se puede extender al modelo NARX (nonlinear ARX) donde se reemplaza la relación lineal de los parámetros con alguna función no lineal desconocida $f(\cdot)$, esto es:

$$\hat{y} = f(\tilde{u}(k-1), \dots, \tilde{u}(k-m), y(k-1), \dots, y(k-m)). \quad (3.4.2)$$

Este enfoque es muy utilizado en aplicaciones de ingeniería; sin embargo, si el modelo va a ser usado para diseño de control una forma menos general es:

$$\hat{y} = b_1 \tilde{u}(k-1) + \tilde{f}(\tilde{u}(k-2), \dots, \tilde{u}(k-m), y(k-1), \dots, y(k-m)). \quad (3.4.3)$$

Siendo afín en la entrada de control. La ley de control puede ser calculada como sigue:

$$\tilde{u}(k) = [r(k+1) - \tilde{f}(\tilde{u}(k-1), \dots, \tilde{u}(k-m+1), y(k), \dots, y(k-m+1))]/b_1 \quad (3.4.4)$$

donde $r(k+1)$ denota la referencia en el próximo instante. Una comparación entre la identificación entrada-salida de modelos lineales y no lineales se muestra en el problema de estimación de los parámetros a_i y b_i donde se extiende a la estimación de la función $f(\cdot)$. Este tipo de modelos son llamados modelos de dinámica externa. El nombre de dinámica externa viene de que el modelo dinámico no lineal puede ser separado en dos partes: un aproximador estático no lineal y un banco de filtros dinámicos externos.

3.4.1. Modelo Hammerstein

El modelo de Hammerstein supone la separación entre la no linealidad y la dinámica del proceso. La estructura de este modelo consiste de un bloque estático no lineal seguido por un bloque con la dinámica lineal [33], puede ser representado por las siguientes

ecuaciones:

$$x(k) = f(\tilde{u}(k)) \quad (3.4.5a)$$

$$y(k) = b_1x(k-1) + \dots + b_mx(k-m) - a_1y(k-1) - \dots - a_my(k-m) \quad (3.4.5b)$$

Esta estructura describe a los sistemas donde se le atribuye la no linealidad al actuador, por ejemplo: las características de una válvula, la saturación en un motor electromagnético. En estos casos se considera que la no linealidad del actuador es dominante y que otras posibles no linealidades en el sistema pueden ser ignoradas. Además, es posible compensar un comportamiento no lineal con un controlador donde se implemente la inversa de la no linealidad $f^{-1}(\cdot)$. Otra ventaja de distinguir entre la parte lineal y no lineal es que la estabilidad es determinada solamente por la parte lineal. Como desventaja tenemos que sólo puede aplicarse a determinado tipo de sistemas como eléctricos o mecánicos.

Ahora bien, la no linealidad estática es generalmente representada por aproximaciones polinomiales, donde se explotan las capacidades de los polinomios en cuanto a la interpolación y la extrapolación. Sin embargo, puede utilizarse otras funciones (saturación, redes neuronales, etc.) como aproximadores estáticos.

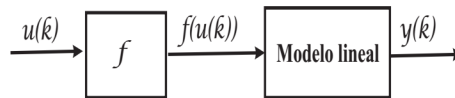


Figura 3.2: Esquema del modelo Hammerstein para la identificación de sistemas.

3.5. Configuración experimental

Para la obtención de datos se utilizaron las mediciones realizadas a una persona con DMT1, la cual estaba bajo tratamiento de terapia intensiva, es decir con monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo subcutáneo de insulina. Los datos clínicos del paciente son los siguientes:

- Sexo: femenino
- Edad: 31 años
- Estatura: 1.58 m
- Peso: 55 kg

- Índice de masa corporal: 22.2
- Tiempo de padecimiento : 23 años

Para el monitoreo continuo de glucosa se utilizó el sensor *Guardian®REAL-time Continuous Glucose Monitoring System* de Medtronic MiniMed Inc. Éste monitorea los niveles de glucosa intersticial subcutánea cada 10 segundos y los valores se promedian y se visualizan cada 5 minutos. Cuenta con alarmas que le indican al paciente cuando hay eventos de hipoglucemias e hiperglucemias, además grafica las tendencias donde se visualiza el efecto de las ingestas, el ejercicio y las inyecciones de insulina sobre el nivel de glucosa en sangre. El tiempo de vida máxima de este sensor es de 72 horas (3 días). En la Figura 3.3 se muestran la ubicación de los equipos de monitoreo continuo de glucosa y suministro de insulina. El sensor envía los datos de concentración de glucosa intersticial tanto al sistema de monitoreo continuo como al de suministro de insulina.

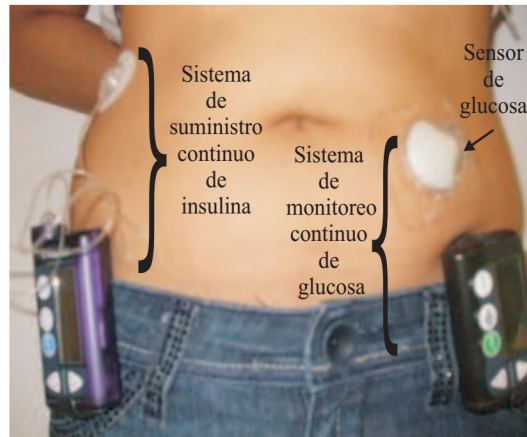


Figura 3.3: Fotografía de un paciente diabético bajo terapia de monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina, utilizando los equipos *MiniMed Paradigm®REAL-time Insulin Pump* y *Guardian®REAL-time Continuous Glucose Monitoring System* de Medtronic MiniMed Inc.

Para la identificación entrada-salida se considera la tasa de suministro basal y en bolos de insulina como datos de entrada y como salida las mediciones de glucosa intersticial. En la Figura 3.4 se muestra el esquema del experimento. El bloque etiquetado como Bomba representa la bomba de infusión de insulina, la salida u_B es la cantidad total de insulina suministrada, es decir la dosis en bolos más la dosis basal. La salida u_B es la entrada al bloque Absorción subcutánea, éste bloque representa la dinámica de la insulina en plasma después de una inyección vía subcutánea. Dicha dinámica está representada por la

ecuación 2.4.1. La salida del bloque de Absorción subcutánea u es la entrada a la planta (paciente diabético), cuya salida es y que representa la medición de glucosa.



Figura 3.4: Configuración experimental.

La identificación entrada-salida se realizó de la entrada \tilde{u} a la salida y . En la Figura 3.5 es posible observar en A) la infusión de insulina a lazo abierto (\tilde{u}) y en B) las mediciones de glucosa en sangre (y). En esta Figura se representa cuatro días típicos en el tratamiento de un paciente con DMT1, se incluyen tasas basales y dosis preprandiales, es decir dosis antes de las ingestas, para evitar niveles elevados de glucosa.

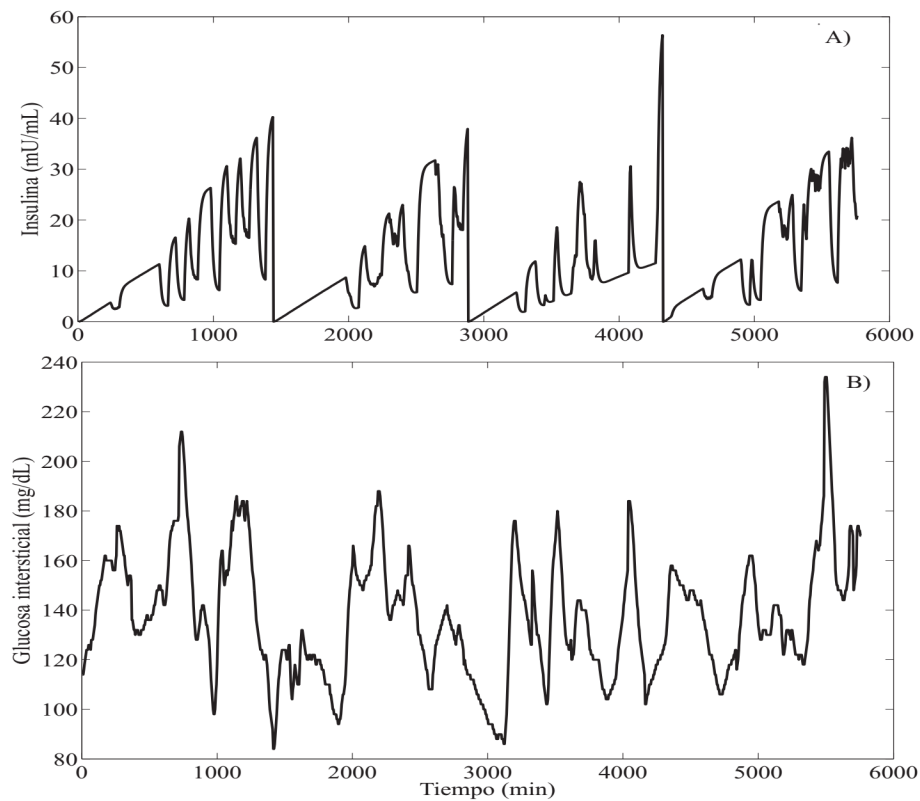


Figura 3.5: Reporte que representa cuatro días de tratamiento de un paciente con DMT1. A) infusión de insulina a lazo abierto, B) mediciones de glucosa en sangre.

Cabe mencionar que en la configuración experimental no está incluido el retardo inherente a la absorción subcutánea lo cual pudiera parecer poco realista. En resultados reportados por Hovorka y colaboradores [31] se proponen once modelos de la cinética de insulina, específicamente la insulina Lispro con infusión en bolos e infusión continua vía subcutánea. Los modelos son evaluados y validados con datos experimentales de personas con DMT1, puede observarse en las ecuaciones que describen estos modelos que no incluyen retardos. El modelo que mejores resultados muestra es el denotado como modelo 10 cuya estructura por compartimentos se muestra en la Figura 3.6.

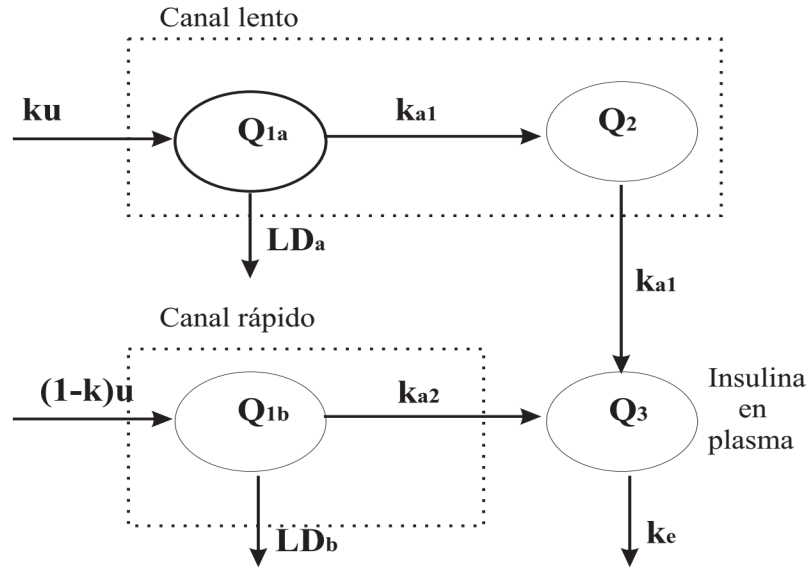


Figura 3.6: Estructura por compartimentos del modelo denotado como modelo 10 representa la cinética de la insulina [31].

Las ecuaciones del modelo 10 se denotan como sigue:

$$\begin{aligned}
 \dot{Q}_{1a} &= ku - k_{a1}Q_{1a} - LD_a \\
 \dot{Q}_{1b} &= (1-k)u - k_{a2}Q_{1b} - LD_b \\
 \dot{Q}_2 &= k_{a1}Q_{1a} - k_{a1}Q_2 \\
 \dot{Q}_3 &= k_{a1}Q_2 + k_{a2}Q_{1b} - k_eQ_3 \\
 LD_a &= V_{MAX,LD}Q_{1a}/(k_{M,LD} + Q_{1a}) \\
 LD_b &= V_{MAX,LD}Q_{1b}/(k_{M,LD} + Q_{1b})
 \end{aligned} \tag{3.5.1}$$

donde: $Q_2(mU)$ representa la masa de la insulina en el compartimento subcutáneo no accesible, $Q_{1a}(mU)$ representan la masa de insulina suministrada con infusión subcutánea, $Q_{1b}(mU)$ representa la masa de insulina administrada vía bolos, $Q_3(mU)$ representa la

masa de insulina en el compartimiento de plasma, $u(mUmin^{-1})$ entrada de insulina, $k_{a1}(min^{-1})$, $k_{a2}(min^{-1})$ y $k_e(min^{-1})$ son tasas de transferencia, $V_{MAX,LD}$ es el nivel de saturación de la degradación de insulina por infusión continua y por bolos, $k_{M,LD}(mU)$ es el valor de la masa de insulina, en el cual la degradación de insulina es igual a la mitad de su valor máximo para infusión continua y por bolos, $LD_a(mU)$ y $LD_b(mU)$ representan la degradación local en el sitio de la inyección para infusión continuo y de bolos respectivamente, k es la proporción de la entrada de flujo total pasando a través del canal lento.

3.6. Identificación del modelo

Para la identificación del modelo entrada-salida se utilizó la herramienta *ident* de Matlab[®]. De las opciones de identificación no lineal se eligió el esquema Hammerstein. De acuerdo a la Figura 3.2 el esquema Hammerstein contiene un bloque estático no lineal denotado por f , para esta identificación, representa una función lineal por pedazos, definida de la siguiente forma:

$$x(k) = f(\tilde{u}(k)) \quad (3.6.1)$$

con $k = 1, \dots, n$, donde n representa el número de puntos de rompimiento. Interpolación lineal es utilizada para aproximar $f(\tilde{u}(k))$, la aproximación se realiza cada dos puntos de rompimiento de tal manera que la función será lineal a la derecha del primer punto y a la izquierda del segundo punto. La función estática de la entrada tiene 30 puntos de rompimiento, los cuales están dentro del rango determinado por el valor mínimo y máximo de \tilde{u} , su cantidad se determina en relación a encontrar el valor mínimo del error de predicción y la función de pérdida, ver Figura 3.7.

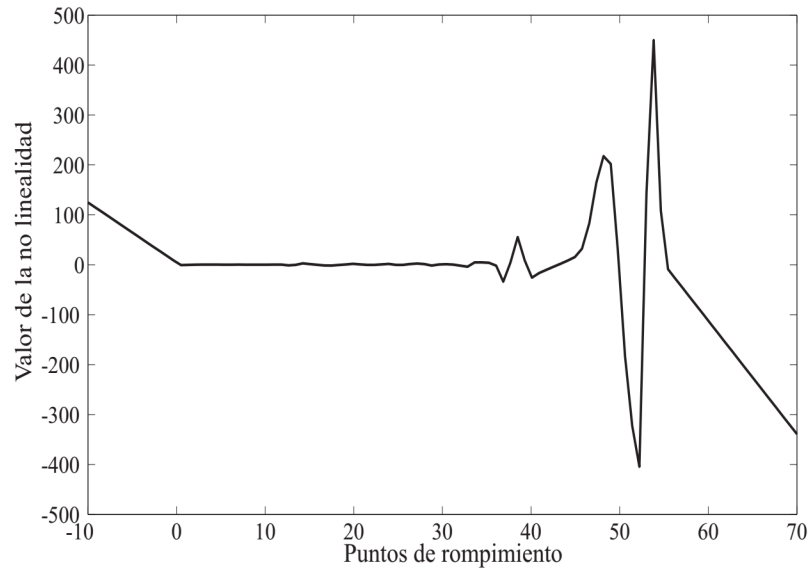


Figura 3.7: Función no lineal estática de la entrada estimada como una función lineal por pedazos, con 30 puntos de rompimiento y aproximada con interpolación lineal.

Respecto al bloque lineal, la estructura del modelo utilizado es la del modelo ARX, los parámetros fueron calculados mediante un método iterativo utilizando mínimos cuadrados. En la tabla VI se muestran los valores de la función de pérdida 3.2.6, del error de predicción y del número de los puntos de rompimiento de tres modelos identificados, es posible observar que el modelo denotado como modelo 2 es el elegido debido que los valores de la función de pérdida y del error de predicción son menores respecto a los otros dos modelos.

	Orden	Función de pérdida	Error de predicción	P. de rompimiento
Modelo 1	14	222.8	264.6	30
Modelo 2 (Propuesto)	15	175.7	209.2	30
Modelo 3	17	184.89	219.6	35

Tabla VI: Orden del modelo, valores de la función de pérdida, error de predicción y puntos de rompimiento de tres identificaciones de modelos entrada-salida para representar a un paciente con DMT1.

El orden del modelo elegido es 15 y está descrito por la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned}
& y(k) - 2.097y(k-1) - 0.0256y(k-2) + 0.9632y(k-3) \\
& \quad + 1.985y(k-4) - 1.004y(k-5) - 1.324y(k-6) \\
& \quad - 0.2438y(k-7) + 0.3112y(k-8) + 0.6095y(k-9) \\
& - 0.1625y(k-10) + 0.08125y(k-11) + 0.1017y(k-12) \\
& - 0.09032y(k-13) - 0.27y(k-14) + 0.1652y(k-15) = \\
& \quad \quad \quad \tilde{u}(k-1) - 0.4319\tilde{u}(k-2) \\
& \quad - 1.182\tilde{u}(k-3) - 0.8755\tilde{u}(k-4) + 0.9269\tilde{u}(k-5) \\
& \quad + 0.6501\tilde{u}(k-6) + 0.2372\tilde{u}(k-7) + 0.1366\tilde{u}(k-8) \\
& \quad + 0.1245\tilde{u}(k-9) - 0.07637\tilde{u}(k-10) - 0.5148\tilde{u}(k-11) \\
& - 0.3707\tilde{u}(k-12) + 0.0003343\tilde{u}(k-13) + 0.3884\tilde{u}(k-14)
\end{aligned} \tag{3.6.2}$$

El tiempo de evolución del modelo aproximado y los datos medidos durante cuatro días son comparados en la Figura 3.8. Es posible observar una buena aproximación del modelo identificado (línea sólida) a las mediciones de un paciente con DMT1 (línea punteada), aún teniendo alta variabilidad en los datos. Es importante mencionar que el modelo entrada-salida descrito por la función no lineal estática $f(x_k)$ y la ecuación en diferencias 3.6.2 describe la dinámica glucosa-insulina de manera específica para el paciente diabético descrito en la sección 3.5.

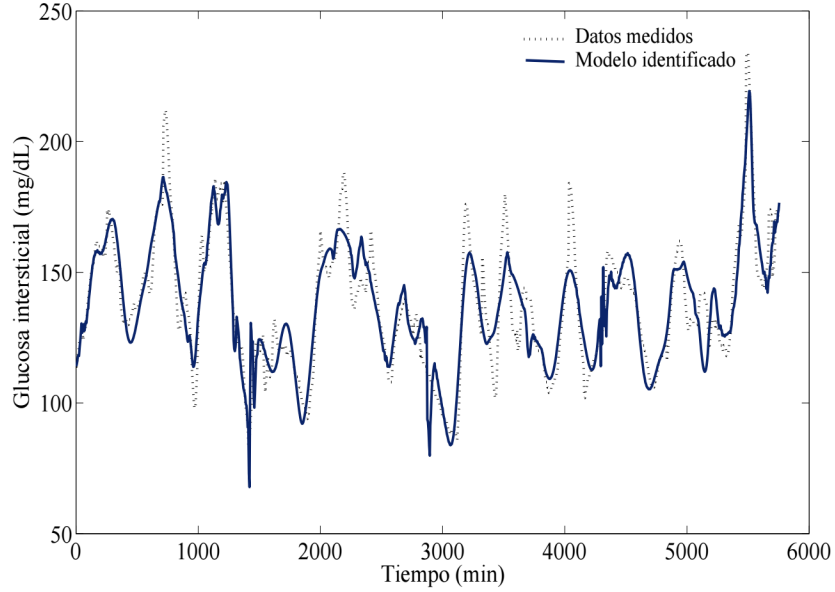


Figura 3.8: Tiempo de evolución del modelo Hammerstein identificado (línea sólida) y mediciones de cuatro días (línea punteada). El modelo representa el caso específico de un paciente con DMT1. Se observa buena aproximación a pesar de la gran variabilidad en los datos.

La función de transferencia correspondiente al modelo identificado para el paciente diabético está descrita a continuación:

$$P(s) = \frac{Num_P(s)}{Den_P(s)} \quad (3.6.3)$$

donde: $Num_P = 0.7377s^{14} + 2.144s^{13} + 13.64s^{12} + 35s^{11} + 90.8s^{10} + 197.2s^9 + 258.3s^8 + 441.2s^7 + 280s^6 + 320.2s^5 + 68.73s^4 + 15.49s^3 + 1.962s^2 + 0.09901s + 0.01053$
 $Den_P = s^{15} + 1.801s^{14} + 18.72s^{13} + 26.47s^{12} + 121.8s^{11} + 130.2s^{10} + 323.2s^9 + 234.8s^8 + 294.1s^7 + 101.7s^6 + 21.01s^5 + 3.228s^4 + 0.3006s^3 + 0.01788s^2 + 0.0009696s + 0.000016$.

Considerando la representación en espacio de estados de 3.6.3, se obtienen los valores propios de la matriz A, nótese que todos tienen parte real negativa lo que indica que el

sistema es estable [34]. Los valores propios son los siguientes:

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -0.2176 + 2.6051i, \lambda_2 = -0.2176 - 2.6051i, \lambda_3 = -0.04323 + 2.2993i \\ \lambda_4 &= -0.04323 - 2.2993i, \lambda_5 = -0.1232 + 1.8854i, \lambda_6 = -0.1232 - 1.8854i \\ \lambda_7 &= -0.3197 + 1.2762i, \lambda_8 = -0.3197 - 1.2762i, \lambda_9 = -0.0333 + 0.1612i \\ \lambda_{10} &= -0.0333 - 0.1612i, \lambda_{11} = -0.1540, \lambda_{12} = -0.1413 \\ \lambda_{13} &= -0.0044 + 0.0720i, \lambda_{14} = -0.0044 - 0.0720i, \lambda_{15} = -0.0227\end{aligned}$$

En la Figura 3.9 se muestra el mapa de polos y ceros de la planta identificada, se observa que tanto los polos como los ceros se encuentran al lado izquierdo del eje real indicando estabilidad en el sistema [34].

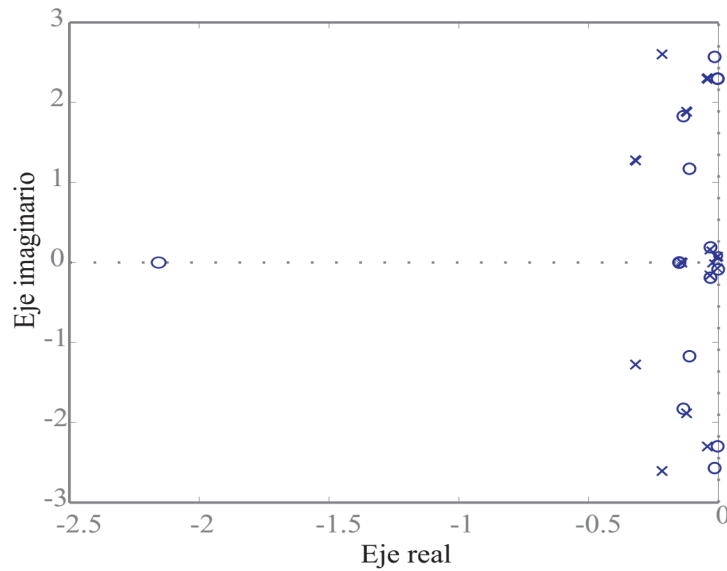


Figura 3.9: Mapa de polos y ceros de la planta identificada.

Capítulo 4

Control SC/SC con escenarios de hiper e hipoglucemia

En el presente Capítulo se plantea el problema de control para la regulación de glucosa en sangre de un paciente diabético tipo 1 a partir del modelo entrada-salida identificado en el capítulo anterior. Se realiza la síntesis de un controlador con herramientas de H_∞ y finalmente se muestra la ejecución del controlador a lazo cerrado en simulaciones computacionales.

4.1. Preliminares

Para la formulación del problema de control se considera que el sistema retroalimentado se puede describir en la forma LFT (Linear Fractional Transformation), ver Figura 4.1, donde G y K se suponen funciones de transferencias racionales, reales y propias, G es llamada matriz generalizada, está formada por las funciones de transferencias en lazo abierto entre cada una de las entradas y salidas del sistema; K es el controlador, d es un vector que incluye las señales de ruido, perturbaciones o señales de referencia, z es el vector de las señales controladas y errores de seguimiento, u es la señal de control, y es la señal de salida del sistema. La función de transferencia $G(s)$ tiene la siguiente forma, [35]:

$$G(s) = \left[\begin{array}{c|cc} A & B_1 & B_2 \\ \hline C_1 & D_{11} & D_{12} \\ C_2 & D_{21} & D_{22} \end{array} \right] = \left[\begin{array}{c|c} G_{11} & G_{12} \\ \hline G_{21} & G_{22} \end{array} \right]. \quad (4.1.1)$$

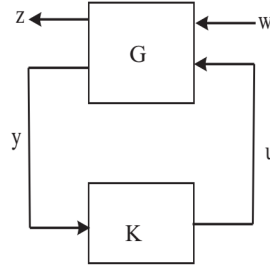


Figura 4.1: Esquema de la Transformación Fraccional Lineal para el planteamiento de control [35].

La síntesis de un controlador para un caso subóptimo H_∞ es formulado como sigue: Dado $\gamma > 0$, encontrar un controlador estabilizable $K(s)$ tal que:

$$\|T_{zw}\|_\infty < \gamma \quad (4.1.2)$$

donde $s \triangleq j\omega$, $\omega \in [\underline{\omega}, \bar{\omega}]$; $j = \sqrt{-1}$. Con T_{zw} como la matriz de transferencia de lazo cerrado de w a z y definida como sigue:

$$T_{zw} = F_l(G, K) = G_{11} + G_{12}K(I - G_{22}K)^{-1}G_{21} \quad (4.1.3)$$

Para encontrar el controlador, si existe, se hacen las siguientes suposiciones sobre $G(s)$:

- (A, B_2) estabilizable y (C_2, A) detectable.
- $\begin{bmatrix} A - j\omega I & B_2 \\ C_1 & D_{12} \end{bmatrix}$ rango completo $\forall \omega \in [\underline{\omega}, \bar{\omega}]$.
- $\begin{bmatrix} A - j\omega I & B_1 \\ C_2 & D_{21} \end{bmatrix}$ rango completo $\forall \omega \in [\underline{\omega}, \bar{\omega}]$.

La síntesis en aproximación LMI (desigualdades matriciales lineales, *Linear Matrix Inequalities*) es obtenida por las soluciones positivas definidas R y S de unas LMIs dadas. La existencia de un controlador basado en aproximación LMI está bajo consideración de lo siguiente: la función de transferencia $G(s)$ debe ser una planta continua propia de orden n con la mínima realización 4.1.1. El problema subóptimo H_∞ con desempeño γ es solucionable, si y solo si, existen dos matrices simétricas positivas definidas R y $S \in \mathfrak{R}^{n \times n}$ que satisface el siguiente sistema de LMIs, [35, 36]:

$$\left(\begin{array}{c|c} N_R & 0 \\ \hline 0 & I \end{array} \right)^T \left(\begin{array}{c|c|c} AR + RA^T & RC_1^T & B_1 \\ \hline C_1 R & -\gamma I & D_{11} \\ \hline B_1^T & D_{11}^T & -\gamma I \end{array} \right) \left(\begin{array}{c|c} N_R & 0 \\ \hline 0 & I \end{array} \right) < 0 \quad (4.1.4)$$

$$\left(\begin{array}{c|c} N_S & 0 \\ \hline 0 & I \end{array} \right)^T \left(\begin{array}{c|c} A^T S + SA & SB_1 \\ \hline B_1^T S & -\gamma I \end{array} \left| \begin{array}{c} C_1^T \\ D_{11}^T \\ -\gamma I \end{array} \right. \right) \left(\begin{array}{c|c} N_S & 0 \\ \hline 0 & I \end{array} \right) < 0 \quad (4.1.5)$$

$$\left(\begin{array}{c|c} R & I \\ \hline I & S \end{array} \right) \geq 0 \quad (4.1.6)$$

donde N_R y N_S son las bases ortonormales del espacio nulo de (B_2^T, D_{12}^T) y de (C_2, D_{21}) respectivamente. Además existe un controlador subóptimo de orden $k < n$ (orden reducido) si y solo si se cumple (4.1.4)- (4.1.6) para algunas R y S las cuales además satisfacen la siguiente condición:

$$\text{Rank}(I - RS) \leq K \quad (4.1.7)$$

Teorema 4.1 [37]. Suponga $P_\Delta \in \{(I + W_1 \Delta W_2)P : \Delta \in RH_\infty, \|\Delta\|_\infty\}$ y K un controlador internamente estabilizable. El desempeño robusto del sistema es garantizado si cualquiera de las siguientes condiciones es satisfecha:

(i) para cada frecuencia w

$$\bar{\sigma}(W_d) \bar{\sigma}(W_e S_o) + \bar{\sigma}(W_1) \bar{\sigma}(W_2 T_o) \leq 1$$

(ii) para cada frecuencia w

$$\kappa(W_1^{-1} W_d) \bar{\sigma}(W_e S_o W_d) + \bar{\sigma}(W_2 T_o W_1) \leq 1$$

donde W_1 y W_d se asumen invertibles y $\kappa(W_1^{-1} W_d)$ es el número de condición.

A continuación se presenta el esquema general para el planteamiento del problema de control que se aborda en esta tesis. En secciones posteriores se muestran detalles sobre cada uno de los componentes del esquema.

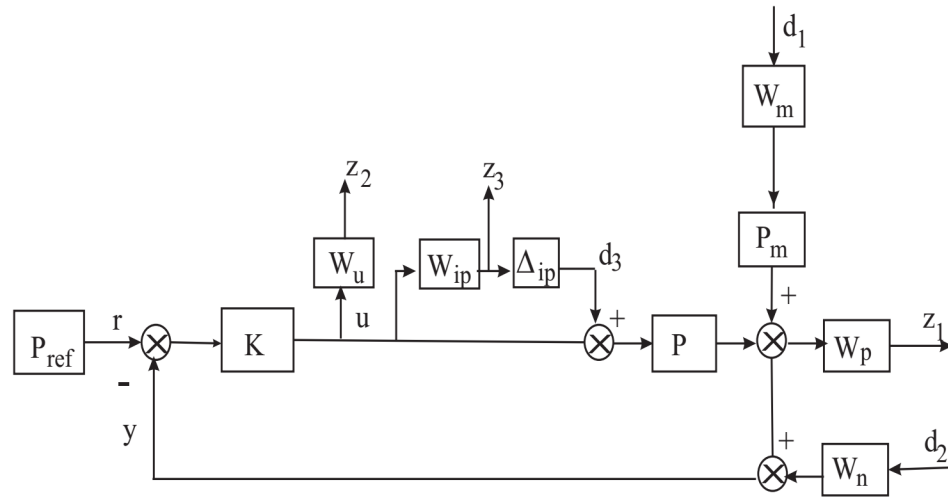


Figura 4.2: Esquema general para el planteamiento del problema de control en la regulación de glucosa en sangre.

4.2. Selección de las funciones de peso

En la síntesis del controlador robusto se incluyen incertidumbres y perturbaciones que son representadas por funciones de peso. Como incertidumbre se considera variaciones paramétricas en la planta; como perturbación se tiene a la entrada de ingesta de carbohidratos; también se incluye el error en la recepción de la medición entre la bomba y el sensor de glucosa. La obtención de estas funciones de peso son explicadas a continuación.

4.2.1. Variación paramétrica en la planta

Para considerar variaciones paramétricas en la planta se realizaron cuatro identificaciones correspondientes a cuatro días de mediciones de glucosa intersticial del paciente DMT1. La identificación para cada día se planteó con el fin de capturar las variaciones paramétricas que se dan día a día, lo que se ve reflejado en las fluctuaciones de los niveles de glucosa en sangre que reportan las mediciones realizadas. En la Figura 4.3 se muestran las identificaciones de los modelos entrada-salida para cuatro días diferentes. Es posible observar cambios en los niveles de glucosa en cada uno de los días reportados. Cabe mencionar que se utilizaron las mismas herramientas que en la identificación de la planta descritos en el Capítulo 3. Es decir la estructura del modelo está basada en el modelo Hammerstein y la función no lineal estática está representada por funciones lineales por pedazos.

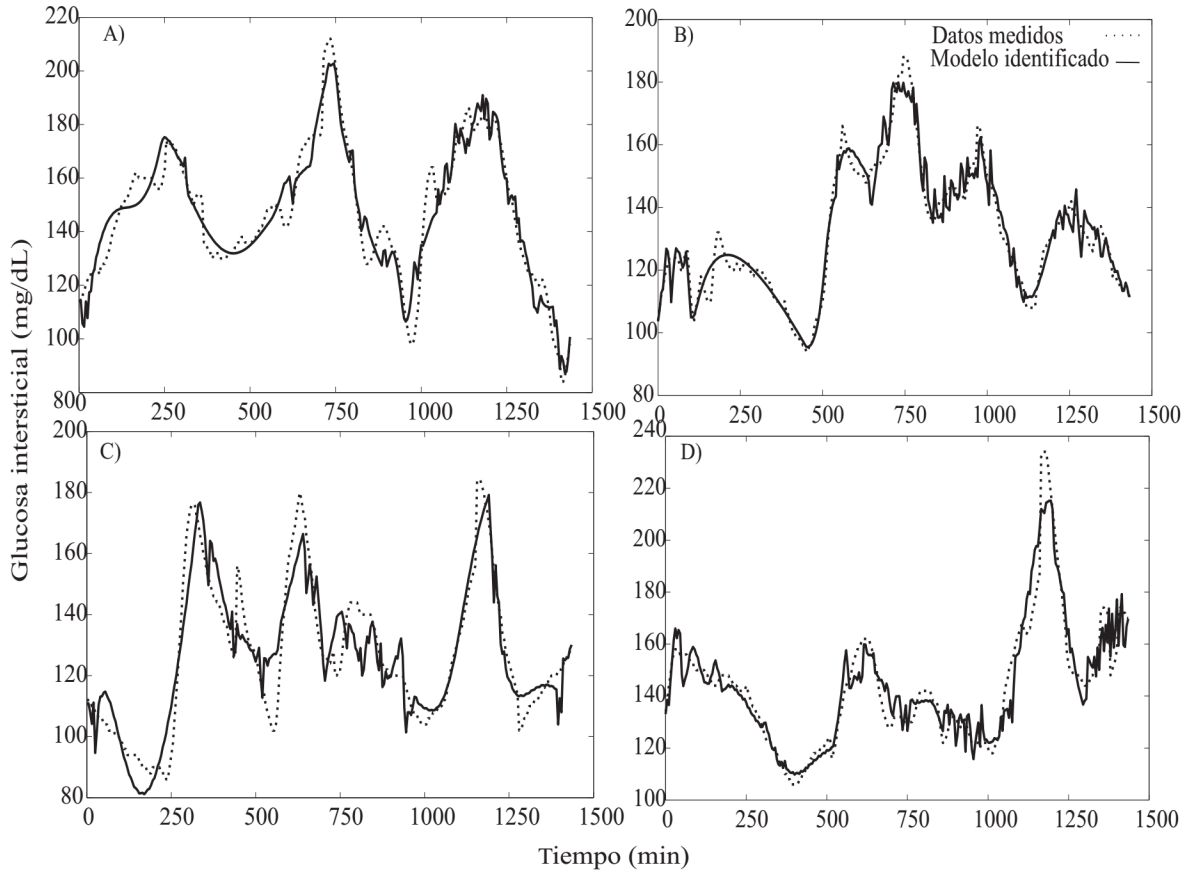


Figura 4.3: Modelos entrada-salida Hammerstein representando cuatro días de medición sobre la misma paciente con DMT1. A) primer día, B) segundo día, C) tercer día y D) cuarto día.

Al igual que en la identificación de la planta, para elegir la mejor identificación se toman como parámetros los valores de las funciones de pérdida y el error de predicción, los valores correspondientes a cada identificación se muestran en la Tabla VII. Las ecuaciones de diferencias que representan cada uno de los modelos identificados son, respectivamente, las siguientes:

$$\begin{aligned}
 & y(k) + 0.0002193y(k-1) - 2.003y(k-2) + 0.714y(k-3) \\
 & - 0.05576y(k-4) + 0.01124y(k-5) + 0.2357x(k-3) = \\
 & \tilde{u}(k-1) - 0.5552\tilde{u}(k-2) - 0.6871\tilde{u}(k-3) + 0.3361\tilde{u}(k-4)
 \end{aligned} \tag{4.2.1}$$

$$\begin{aligned}
& y(k) - 1.08y(k-1) - 0.02874y(k-2) - 0.5428y(k-3) \\
& + 0.6926y(k-4) + 0.1155y(k-5) - 0.1471y(k-6) \\
& = -1.177\tilde{u}(k-1) - \tilde{u}(k-2) - 0.06732\tilde{u}(k-3) \\
& \quad + 0.5725\tilde{u}(k-4) - 0.7152\tilde{u}(k-5)
\end{aligned} \tag{4.2.2}$$

$$\begin{aligned}
& y(k) - 1.133y(k-1) + 0.6483y(k-2) - 1.164y(k-3) \\
& + 0.8957y(k-4) - 0.3276y(k-5) - 0.08854y(k-6) \\
& + 0.1755y(k-7) - 0.04204y(k-8) + 0.05415y(k-9) \\
& = -1.561\tilde{u}(k-1) + \tilde{u}(k-2) - 0.6309\tilde{u}(k-3) \\
& \quad + 0.9358\tilde{u}(k-4) - 0.6354\tilde{u}(k-5) - 0.02692\tilde{u}(k-6) \\
& \quad + 0.1755\tilde{u}(k-7) - 0.04204\tilde{u}(k-8) + 0.05415\tilde{u}(k-9)
\end{aligned} \tag{4.2.3}$$

$$\begin{aligned}
& y(k) - 1.469y(k-1) - 0.04505y(k-2) - 0.06268y(k-3) \\
& + 1.382y(k-4) - 0.967y(k-5) + 0.2639y(k-6) - 0.0958y(k-7) \\
& = -2.614\tilde{u}(k-1) + 3.027\tilde{u}(k-2) + \tilde{u}(k-3) \\
& \quad + 0.1188\tilde{u}(k-4) - 3.359\tilde{u}(k-5) + 1.682\tilde{u}(k-6)
\end{aligned} \tag{4.2.4}$$

	Orden	Función de pérdida	Error de predicción
Modelo día 1	5	116.58	157.10
Modelo día 2	6	61.71	84.0
Modelo día 3	9	133.92	187.86
Modelo día 4	7	120.92	166.27

Tabla VII: Información correspondiente a los modelos que representan cuatro días diferentes de mediciones: orden del modelo, función de pérdida y error de predicción.

Dado el análisis de sensibilidad realizado en [42] donde se muestra cómo el cambio en algún parámetro puede representarse como un aumento o disminución de un porcentaje de su valor nominal; para el diseño del controlador se consideran incertidumbres de tipo multiplicativo de la forma: $\hat{P} = (I + W_{ip}\Delta)P$, donde $\|\Delta\|_{\infty} \leq 1$, P es la planta nominal y W_{ip} es la función de peso de normalización para la incertidumbre Δ . Debido a que la planta es SISO (Single Input Single Output) la incertidumbre puede ser representada como sigue [37]:

$$W_{ip}\Delta = \left| \frac{\hat{P} - P}{P} \right| \quad (4.2.5)$$

tomando el límite superior de Δ se tiene:

$$W_{ip}(j\omega) = \max \left| \frac{\hat{P}(j\omega) - P(j\omega)}{P(j\omega)} \right| \quad (4.2.6)$$

La función de transferencia 4.2.8 fue identificada considerando la máxima respuesta en la frecuencia del conjunto de perturbaciones multiplicativas en la planta nominal, ver Figura 4.5. Para la reducción de orden se utiliza la metodología de truncación balanceada, que se resume en la siguiente ecuación [37]:

$$\|G(s) - G_r(s)\|_\infty \leq 2(\sigma_{r+1} + \sigma_{r+2} + \dots + \sigma_N) \quad (4.2.7)$$

donde $G_r(s)$ es el sistema balanceado truncado y $\sigma_i, i = 1 \dots n$ son los valores Hankel de $G(s)$. La truncación balanceada dice que la norma H_∞ de la diferencia del modelo de orden completo y del reducido no exceda dos veces la suma de los valores Hankel que son truncados. En la Tabla VIII se muestran los resultados de la reducción a 5°, 6° y 7° orden. Siendo la función de transferencia de 6° orden la elegida ya que cumple con la condición 4.2.7 y además como se muestra en la Figura 4.4 los estados que aportan mayor energía son los primeros 7.

Orden	5	6	7
$\ G(s) - G_r(s)\ _\infty$	0.3490	0.0763	0.0059
$2(\sigma_{r+1} + \sigma_{r+2} + \dots + \sigma_N)$	0.3606	0.0880	0.0147

Tabla VIII: Criterio para la reducción de orden por truncación balanceada mediante la inspección de los valores Hankel.

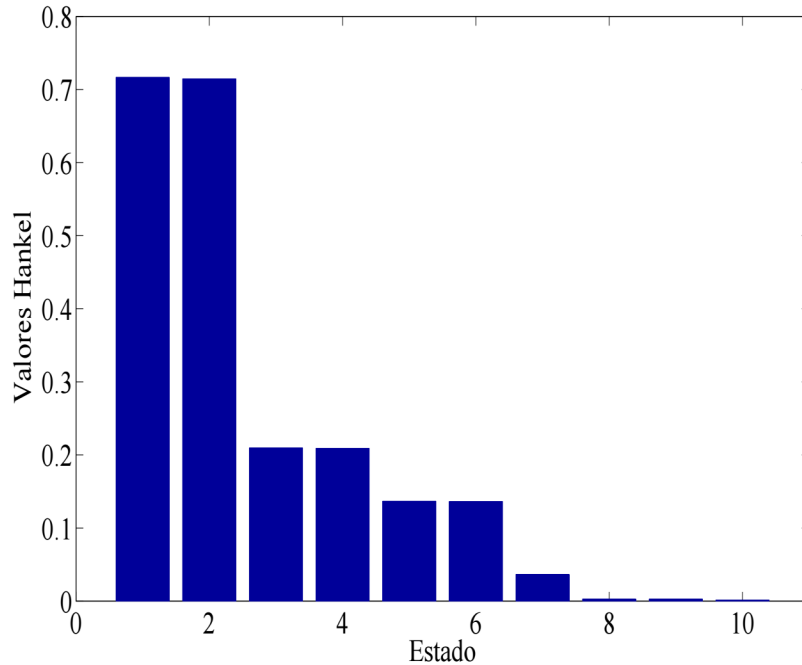


Figura 4.4: Gráfica de los valores Hankel de la máxima respuesta en la frecuencia del conjunto de perturbaciones multiplicativas en la planta nominal. Se observa que el estado 6 está dentro de los que aportan mayor energía.

La ecuación de la función de peso W_{ip} está descrita como sigue:

$$W_{ip} = \frac{1.077s^6 + 0.2356s^5 + 7.383s^4 + 1.203s^3 + 9.298s^2 + 0.01091s + 0.06663}{s^6 + 0.1763s^5 + 6.874s^4 + 0.8967s^3 + 8.659s^2 + 0.008777s + 0.06212} \quad (4.2.8)$$

La representación en espacio de estados, llamada *realización del sistema*, de la ecuación 4.2.6 es la siguiente:

$$G = \left[\begin{array}{c|c} A & B \\ \hline C & D \end{array} \right] \quad (4.2.9)$$

donde:

$$A = [A_1 \quad A_2]$$

$$A_1 = \begin{bmatrix} -3 \times 10^{-3} & -2.28 & -1 \times 10^{-3} & 1 \times 10^{-3} & -1 \times 10^{-4} \\ 2.3 & 4 \times 10^{-3} & -2 \times 10^{-3} & 5 \times 10^{-4} & -2 \times 10^{-3} \\ -7 \times 10^{-4} & 2 \times 10^{-3} & -2 \times 10^{-4} & 0.085 & -4.9 \times 10^{-5} \\ -11 \times 10^{-3} & 5 \times 10^{-4} & -0.085 & -1 \times 10^{-4} & 2 \times 10^{-4} \\ -1.5 \times 10^{-4} & 2 \times 10^{-4} & -4.7 \times 10^{-5} & -2 \times 10^{-4} & -1.3 \times 10^{-5} \\ -0.030 & 0.020 & -0.030 & -42 \times 10^{-3} & -1.3 \\ 0.024 & -0.031 & 9 \times 10^{-3} & 0.010 & 3 \times 10^{-3} \\ -2.9 \times 10^{-5} & 3.3 \times 10^{-5} & -1.3 \times 10^{-5} & -9.1 \times 10^{-6} & -3.9 \times 10^{-6} \\ 5 \times 10^{-3} & -6 \times 10^{-3} & 2 \times 10^{-3} & 16 \times 10^{-3} & 6 \times 10^{-4} \\ -5 \times 10^{-3} & 5 \times 10^{-3} & -2 \times 10^{-3} & -15 \times 10^{-3} & -6 \times 10^{-4} \end{bmatrix}$$

$$A_2 = \begin{bmatrix} 3 \times 10^{-2} & 0.024 & 2.9 \times 10^{-5} & 5 \times 10^{-3} & -5 \times 10^{-3} \\ 0.020 & 0.031 & 3.3 \times 10^{-5} & 6 \times 10^{-3} & -5 \times 10^{-3} \\ 0.03 & 9 \times 10^{-3} & 1.3 \times 10^{-5} & 2 \times 10^{-3} & -2 \times 10^{-3} \\ -4 \times 10^{-3} & -0.010 & -9.1 \times 10^{-6} & -16 \times 10^{-3} & 15 \times 10^{-3} \\ 1.3 & 3 \times 10^{-3} & 3.9 \times 10^{-6} & 6 \times 10^{-4} & -6 \times 10^{-4} \\ -0.168 & -0.530 & -4 \times 10^{-4} & -0.076 & 0.072 \\ 0.530 & -0.804 & -2 \times 10^{-3} & -0.291 & 0.285 \\ -4 \times 10^{-4} & 2 \times 10^{-3} & -1.5 \times 10^{-5} & -1.5 & 0.012 \\ 0.080 & -0.291 & 1.450 & -0.430 & 0.510 \\ -0.072 & 0.285 & -0.012 & 0.506 & -0.68 \end{bmatrix}$$

$$B = [-0.054 \quad 0.061 \quad -0.009 \quad -0.006 \quad -0.002 \quad -0.212 \quad 0.242 \quad -0.0003 \quad 0.05 \quad -0.045]^T$$

$$C = [0.054 \quad 0.061 \quad 0.009 \quad -0.006 \quad 0.002 \quad -0.212 \quad -0.24 \quad -0.0003 \quad -0.05 \quad 0.045]^T$$

$$D = 1.08$$

La respuesta en frecuencia de W_{ip} en su representación en espacio de estados se muestra en la Figura 4.5. Es posible observar que la función propuesta de orden 6 captura la mayoría de las frecuencias de los máximos valores de W_{ip} , ecuación 4.2.6.

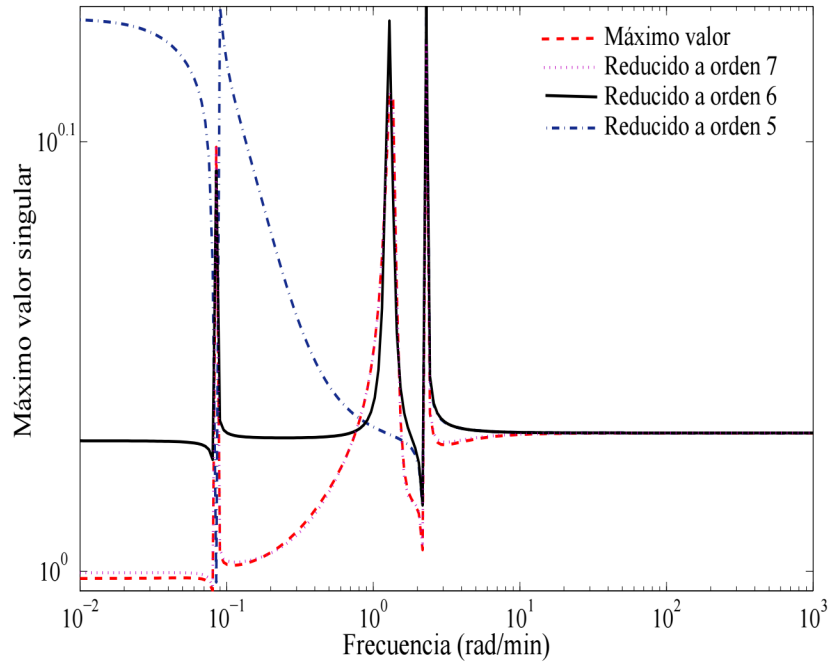


Figura 4.5: Respuesta en la frecuencia de la función de peso W_{ip} , la cual corresponde a las incertidumbres no paramétricas de P. La función de transferencia W_{ip} propuesta es de orden 6.

4.2.2. Función de peso del error en la recepción de las mediciones

En la sección 3.4 se detalló la configuración experimental para la adquisición de datos, el paciente diabético cuenta con el sistema de monitoreo continuo de glucosa y el sistema de suministro continuo de insulina (ver Figura 3.3). En ambos sistemas se registran las mediciones de los niveles de glucosa, por lo que se tiene dos conjuntos de datos de los cuales se puede obtener el error de recepción entre la bomba y el sensor.

Ahora bien, con los datos de entrada representados por la mediciones de glucosa reportadas por el sensor y con los datos de salida como la diferencia entre las mediciones que recibió el sensor y las que recibió la bomba se realiza una identificación utilizando el esquema del modelo combinado Hammerstein-Wiener (para detalles ver Apéndice A). La razón por la que se eligió esta estructura de modelo es por que el error de predicción y la función de peso son menores que con la estructura simple de Hammerstein. Los valores son los siguientes: función de pérdida = 61.3328 y error de predicción = 71.55. El modelo para la función de peso del error de recepción está dada por una expresión de sexto orden, ecuación 4.2.10, que representa la salida del bloque lineal. La dinámica del

modelo Hammerstein-Wiener se muestra en la Figura 4.6, se observa gran variabilidad en los datos con errores de recepción en la medición de hasta 80 mg/dL.

$$\begin{aligned}
 & x(k) - 3.574x(k-1) + 4.384x(k-2) - 1.603x(k-3) \\
 & -0.6236x(k-4) + 0.3201x(k-5) + 0.1697x(k-6) - 0.07293x(k-7) \\
 & = -0.302w(k-1) + w(k-2) - 1.0807w(k-3) + 0.2593w(k-4) \\
 & \quad + 0.2392w(k-5) - 0.1135w(k-6)
 \end{aligned} \tag{4.2.10}$$

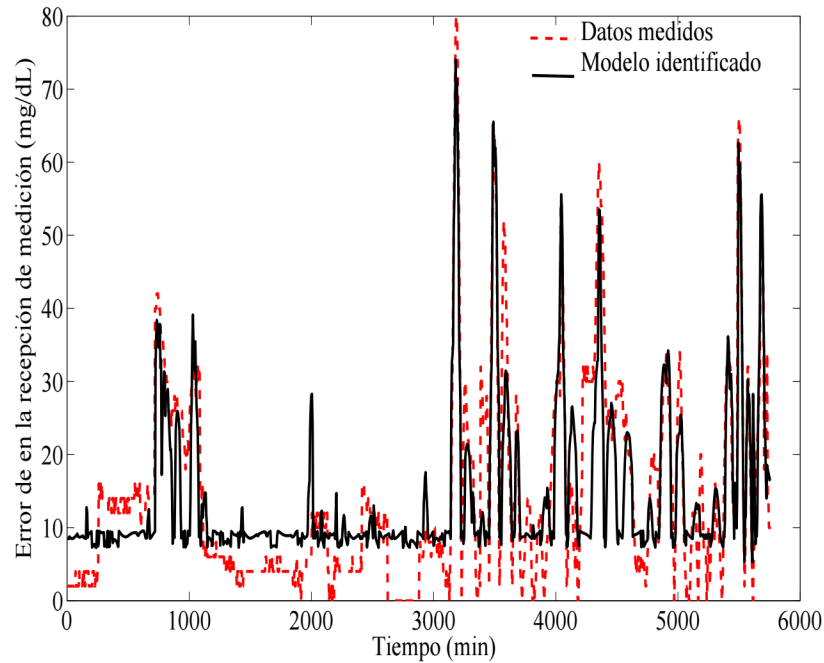


Figura 4.6: Dinámica del modelo Hammerstein-Wiener propuesto para representar el error en la recepción de las mediciones de glucosa entre el sensor de glucosa y la bomba de inyección de insulina.

La reducción de orden se realiza cumpliendo con la condición 4.2.7. En la Tabla IX se muestran los valores correspondientes a truncaciones de 3°, 4° y 5° orden. La función de transferencia elegida es la de tercer orden.

Orden	3	4	5
$\ G(s) - G_r(s)\ _\infty$	1.1627	0.2081	0.1310
$2(\sigma_{r+1} + \sigma_{r+2} + \dots + \sigma_N)$	1.4215	0.4642	0.1797

Tabla IX: Criterio para la reducción de orden por truncación balanceada. Se muestran los valores que corresponden a modelos reducidos a 3°, 4° y 5° orden.

La función de transferencia está representada por la siguiente ecuación:

$$W_n = \frac{0.0288s^3 + 0.9162s^2 + 0.0324s + 0.0028}{s^3 + 2.4007s^2 + 0.0634s + 0.0230} \quad (4.2.11)$$

La Figura 4.7 muestra la respuesta en frecuencia de los valores singulares de los modelos truncados a 3°, 4° y 5° orden. Se considera la representación en espacio de estados de cada uno de los modelos, ecuación 4.2.9. Es posible observar que con el modelo de tercer orden se captura las frecuencias de interés.

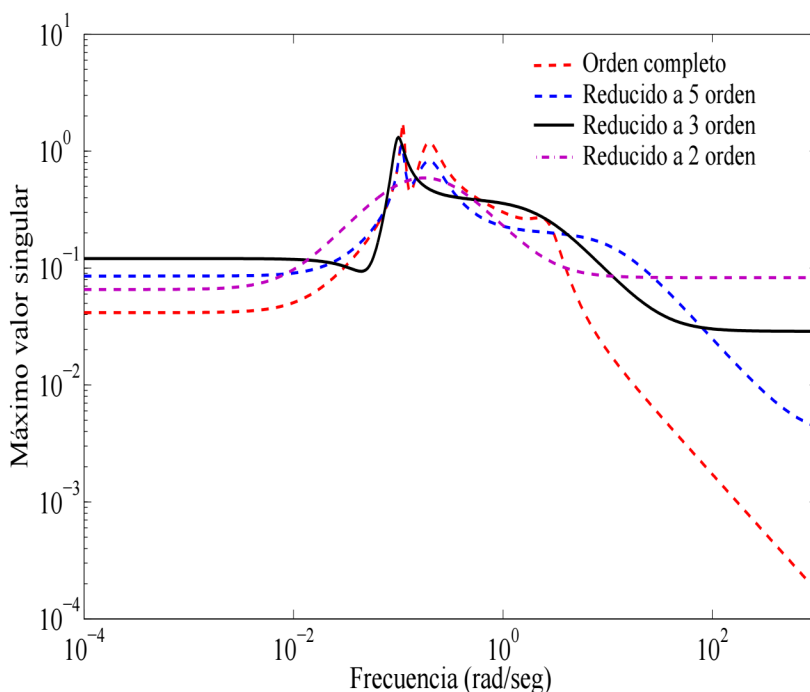


Figura 4.7: Respuesta en la frecuencia de los valores singulares de la función de peso W_n , la línea sólida corresponde al modelo reducido a tercer orden, el cual es usado para representar el error en la recepción de la medición.

4.2.3. Función de transferencia de la absorción de carbohidratos

Como se mencionó anteriormente el paciente diabético al cual se alude en este trabajo estuvo bajo terapia intensiva por lo que además de contar con datos relacionados al nivel de glucosa intersticial y de la cantidad de insulina suministrada por la bomba se cuenta con los horarios de las ingestas así como la cantidad de carbohidratos en cada una de ellas. Con esta información es posible realizar una identificación entrada-salida en donde los datos de entrada son la dinámica del vaciado gástrico de la cantidad de carbohidratos contenidos en la ingesta, [30] y la salida es la medición de glucosa intersticial. La dinámica del vaciado gástrico y las mediciones de glucosa correspondientes a un día de monitoreo se pueden observar en la Figura 4.8. En A) vaciado gástrico correspondiente al desayuno, comida, refrigerio y cena, y en B) mediciones de glucosa intersticial durante un día.

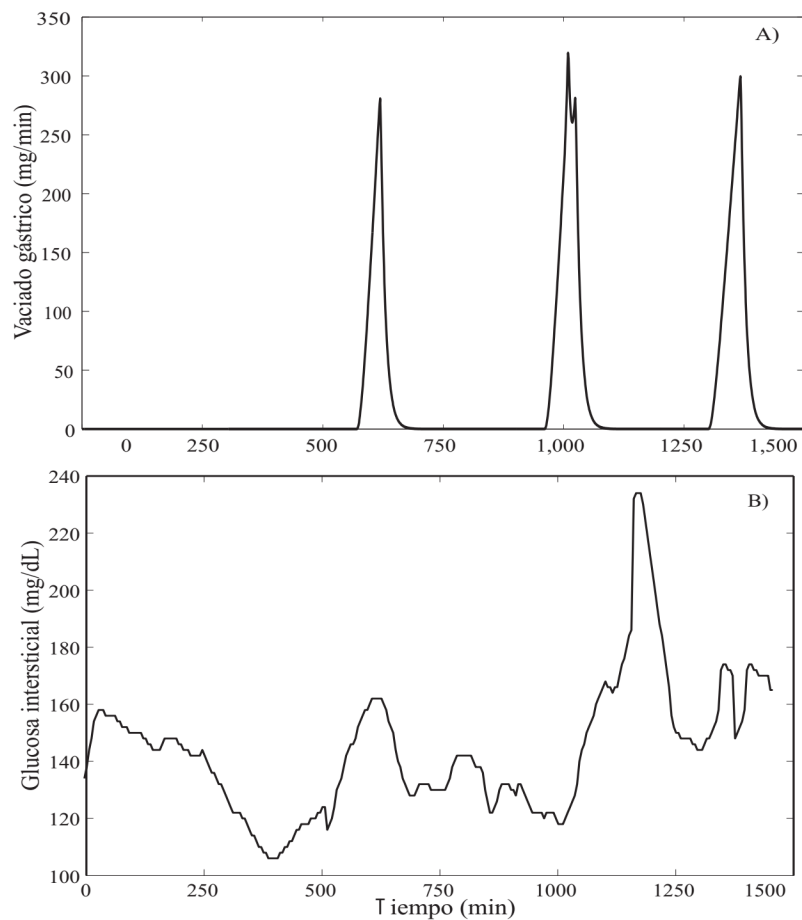


Figura 4.8: Datos de entrada y salida para la identificación ingesta-glucosa. A) Vaciado gástrico correspondiente a cuatro ingestas. B) Medición de glucosa intersticial.

La dinámica del modelo identificado con la estructura Hammerstein-Wiener se puede observar en la Figura 4.9. Las razones de la elección de esta estructura son, al igual que en la identificación del error en la recepción, por que los valores de la función de pérdida (53.68) y error de recepción (75.3137) son menores que la estructura simple de Hammerstein. Las ecuaciones en diferencias que corresponden a la parte lineal del modelo identificado se describen a continuación.

$$\begin{aligned}
 &x(k) - 2.095x(k-1) + 0.7074x(k-2) + 0.9342x(k-3) \\
 &\quad - 1.251x(k-4) + 1.388x(k-5) + 0.07743x(k-6) \\
 &- 1.553x(k-7) - 0.793x(k-8) = -0.3336w(k-1) + w(k-2) \\
 &\quad - 0.8275w(k-3) + 0.2002w(k-4) + 0.2401w(k-5) \\
 &\quad - 0.8953w(k-6) + 0.7829w(k-7)
 \end{aligned} \tag{4.2.12}$$

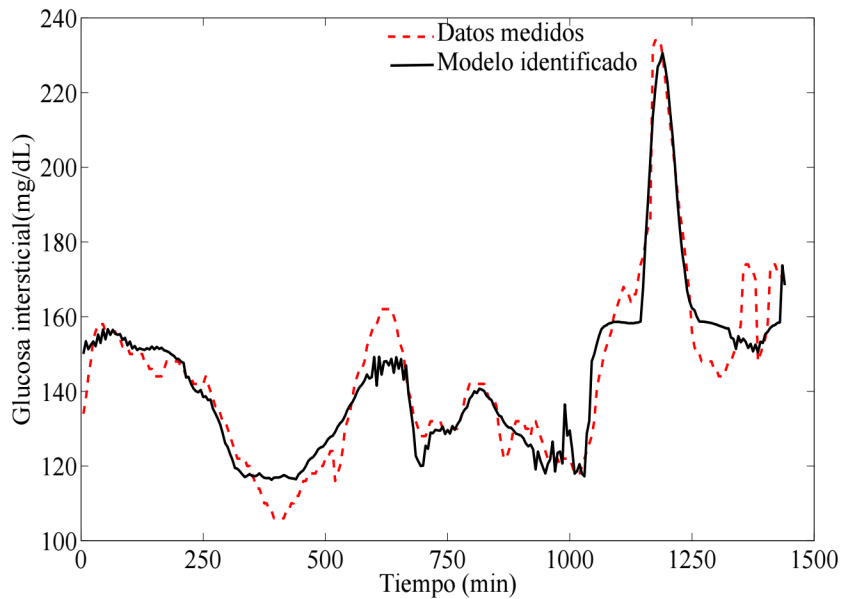


Figura 4.9: Modelo Hammerstein-Wiener para la dinámica del modelo entrada-salida de ingesta a glucosa.

Al igual que en las funciones de peso anteriores se busca reducir el orden de la función de transferencia para fines de reducir el orden del controlador resultante, realizando truncación balanceada se obtuvieron los siguientes resultados mostrados en la Tabla X.

Orden	5	6
$\ G(s) - G_r(s)\ _\infty$	1.3667	0.0509
$2(\sigma_{r+1} + \sigma_{r+2} + \dots + \sigma_N)$	1.3693	0.0515

Tabla X: Reducción de orden por truncación balanceada mediante la inspección de los valores Hankel para el modelo ingesta-glucosa.

La función de transferencia que representa a P_m es descrita a continuación:

$$P_m(s) = \frac{-0.1457s^5 - 0.9435s^4 - 1.651s^3 + 1.811s^2 - 0.6517s + 0.198}{s^6 + 0.2122s^5 + 8.176s^4 + 0.5982s^3 + 0.7814s^2 + 0.009912s + 0.001437} \quad (4.2.13)$$

Considerando la representación en espacio de estados de P_m se obtienen los eigenvalores de la matriz A con los siguientes valores: $\lambda_1 = -0.07 + 2.8i$, $\lambda_2 = -0.07 - 2.8i$, $\lambda_3 = -0.03 + 0.30i$, $\lambda_4 = -0.03 - 0.30i$, $\lambda_5 = -0.006 + 0.04i$, $\lambda_6 = -0.006 - 0.04i$. Se observa que todos tienen parte real negativa indicando que el sistema es estable [34].

La Figura 4.10 muestra la respuesta en frecuencia de los valores singulares de los modelos truncados a 5° y 6° orden considerando la representación en espacio de estados de ambos modelos.

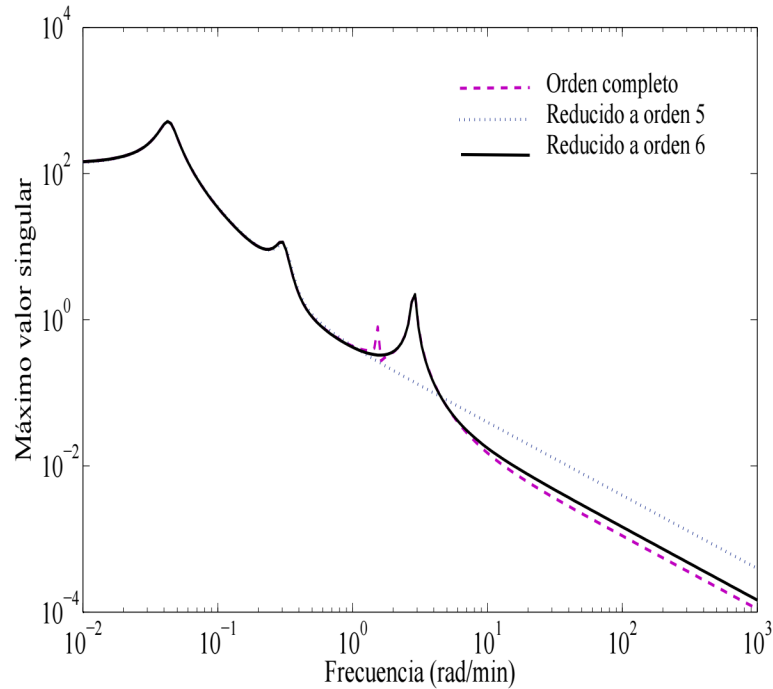


Figura 4.10: Respuesta en la frecuencia de los valores singulares de la función de peso $P_m(j\omega)$, $\omega \in [10^{-2}, 10^{-3}]$, la línea sólida corresponde al modelo ajustado a sexto orden, el cual es usado en la síntesis del controlador.

4.3. Diseño del controlador robusto H_∞

El planteamiento del problema de control está basado en resultados de los trabajos de Ruíz-Velázquez [23] y Femat [24], el problema de control se considera como un problema de seguimiento, es decir que el nivel de glucosa del paciente diabético tipo 1 debe seguir al nivel de glucosa de una persona no diabética (referencia). En estos trabajos se incluyeron también rechazo a perturbaciones debidas a ingesta y robustez ante variaciones paramétricas en la planta. Además se consideró una función de peso que representa los componentes en la frecuencia de la liberación de insulina de manera bifásica como lo hace el páncreas de una persona no diabética en la homeostasis de la glucosa [24].

Tomando en cuenta estas consideraciones el esquema general para el diseño del controlador se muestra en la Figura 4.2. La descripción de los componentes se presenta en seguida: P es la planta nominal del diabético descrita por la función de transferencia (3.6.3). P_{ref} es una función transferencia de segundo orden, representa el nivel de glucosa de una persona no diabética, la validación del modelo se realizó con pruebas de tolerancia

a la glucosa, para más detalles consultar [23], P_m es la planta nominal que corresponde al modelo identificado entrada-salida entre la ingesta-glucosa, está representada por la función de transferencia (4.2.13). W_p es la función de transferencia que representa las frecuencias características de P_{ref} . La función de peso W_m contiene las componentes en frecuencia que permite representar la tasa máxima del contenido de carbohidratos de la ingesta en el intestino es descrita en (4.3.2). La función W_n representa el error de recepción de la medición entre el sensor de glucosa y la bomba descrita en (4.2.11). La función de peso W_u representa una restricción en la señal de control de tal forma que considera la información sobre la liberación de insulina de forma bifásica como lo hace un páncreas sano, ecuación (4.3.3), para detalles consultar [41]. La función W_{ip} representa el máximo de las variaciones paramétricas en la planta, ecuación (4.2.8).

$$P_{ref}(s) = \frac{3.51}{s^2 + 0.425s + 9 \times 10^{-4}} \quad (4.3.1)$$

$$W_m(s) = \frac{1}{3.5s + 1.5} \quad (4.3.2)$$

$$W_p(s) = \frac{2.38s^3 - 2.05s^2 + 4.71s - 4.09}{s^4 + 0.39s^3 + 4.27s^2 + 0.98s + 4.3} \quad (4.3.3)$$

De acuerdo al sistema de lazo cerrado definido en la Figura 4.2, la planta generalizada es derivada de la relación entrada-salida del diagrama de bloques, tal que:

$$z = G(s)d \quad (4.3.4)$$

donde $z = [z_1 \ z_2 \ z_3 \ y]^T$ es el vector de salida, z_k con $k \in 1, 2, 3$ son las señales a controlar, y es la señal de salida, $d = [d_1 \ d_2 \ d_3 \ u]$ es el vector de perturbaciones, donde d_1 es la señal de la perturbación por ingesta, d_2 es la perturbación debido al ruido del sensor, d_3 es la perturbación debido a las incertidumbres paramétricas en la planta y u es la señal de entrada. $G(s)$ está definido por la siguiente ecuación:

$$G(s) = \left[\begin{array}{ccc|c} W_p P_m W_m & 0 & W_p P & W_p P \\ 0 & 0 & 0 & W_u \\ 0 & 0 & 0 & W_{ip} \\ \hline -P_m W_m & -W_n & -P & -P \end{array} \right] \quad (4.3.5)$$

El problema de control subóptimo fue resuelto numéricamente utilizando Desigualdades Matriciales Lineales, (LMI, por sus siglas en inglés). La aproximación del controlador K fue resultado de un proceso interactivo teniendo como objetivo cumplir con la condición 4.1.2 obteniendo un valor de $\gamma = 0.95$. Con el objetivo de encontrar una aproximación reducida del controlador se debe cumplir con la condición 4.2.7. Los valores

resultantes se presentan en la Tabla XI. De acuerdo a estos resultados y a la respuesta en frecuencia de los valores singulares de tres controladores de orden reducido un controlador de orden 10 es seleccionado, ver Figura 4.12(A). En la Figura 4.12(B) se observa la respuesta en frecuencia del sistema a lazo cerrado, el máximo valor singular es menor a 1.

Orden	7	10	15
$\ G(s) - G_r(s)\ _\infty$	0.0051	0.0020	0.0041
$2(\sigma_{r+1} + \sigma_{r+2} + \dots + \sigma_N)$	0.0221	0.0137	0.0017

Tabla XI: Valores calculados para la reducción de orden por truncación balanceada del controlador.

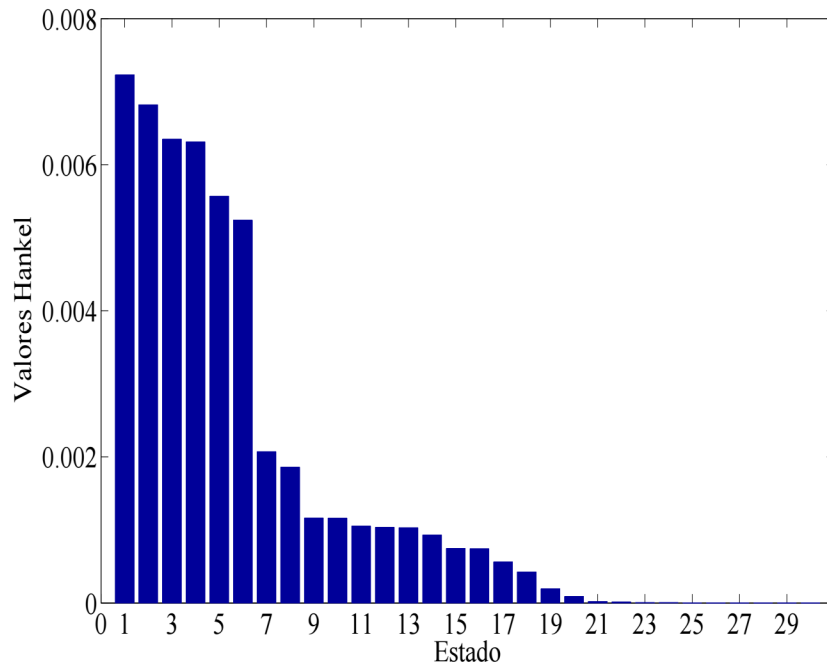


Figura 4.11: Gráfica de los valores Hankel del controlador de orden completo (30). Se observa que la reducción de orden 10 aporta una cantidad considerable de energía.

El controlador reducido es descrito por la siguiente función de transferencia:

$$K(s) = \frac{num_K(s)}{den_K(s)} \quad (4.3.6)$$

donde $num_K = 0.5684s^9 + 0.1514s^8 + 2.609s^7 + 0.5371s^6 + 2.901s^5 + 0.2961s^4 + 0.03621s^3 + 0.002659s^2 + 0.0001104s + 3.769 \times 10^{-6}$ y $den_K = s^{10} + 51.62s^9 + 139.9s^8 + 308.2s^7 + 465.1s^6 + 405.7s^5 + 372.1s^4 + 7.237s^3 + 5.347s^2 + 0.03139s + 0.01938$.

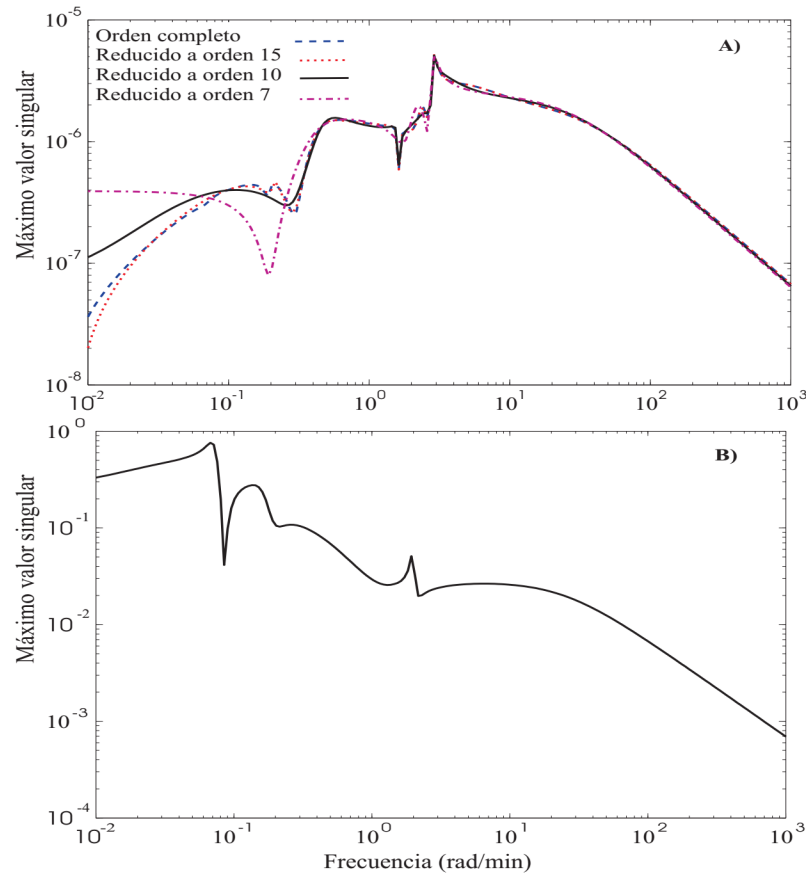


Figura 4.12: A) Respuesta en frecuencia del controlador de orden completo y de los controladores reducidos. El controlador seleccionado es de orden 10. B) Respuesta en frecuencia del sistema a lazo cerrado, el máximo valor singular es menor a 1.

Las condiciones para el desempeño robusto son descritas en el Teorema 4.1 [37] se analizó (i) quedando la ecuación como sigue:

$$\bar{\sigma}(W_m P_m) \bar{\sigma}(W_p S_o) + \bar{\sigma}(W_{ip} T_o) \leq 1 \quad (4.3.7)$$

En la Figura 4.13 se observa que no se cumple con la condición 4.3.7 para cada frecuencia del rango de interés.

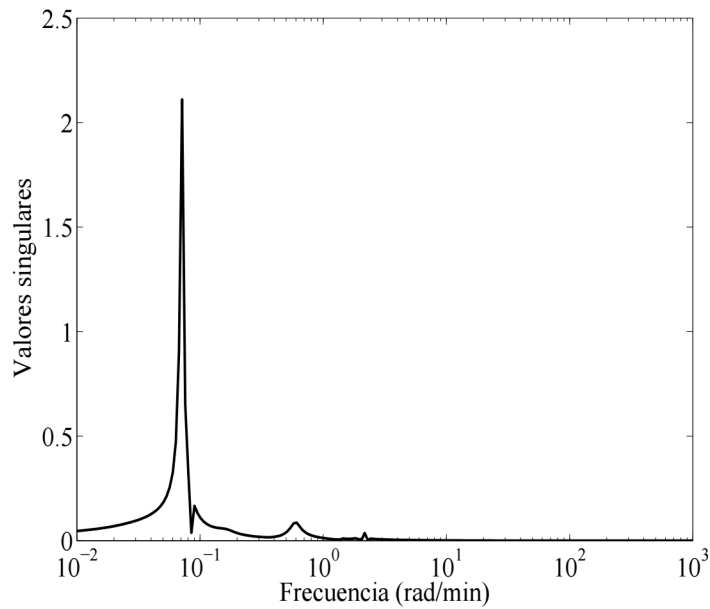


Figura 4.13: Respuesta en frecuencia de la ecuación 4.3.7, se observa que la primera condición del Teorema 4.1 no se cumple.

4.4. Ejecución del controlador

Para probar la ejecución a lazo cerrado del controlador K se realizaron simulaciones donde se incluyeron el bloque de la referencia, el subsistema de la ingesta y el modelo del diabético no lineal [12], ver Figura 4.14. La simulación se realizó para un día considerando tres ingestas que representan la comida típica mexicana con 100 gCh, desayuno, comida y cena respectivamente.

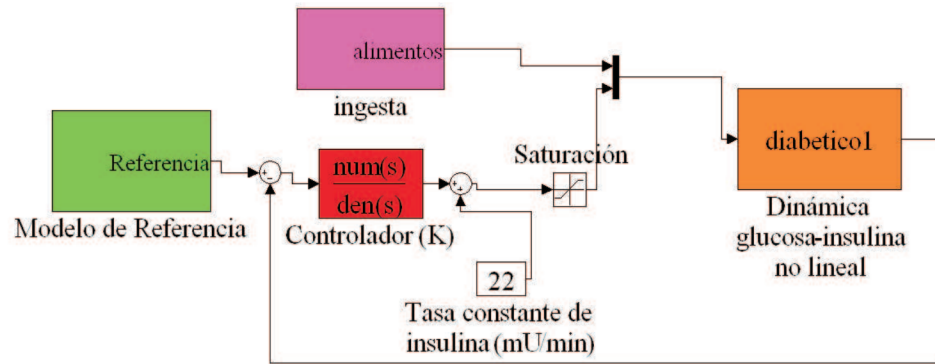


Figura 4.14: Diagrama de bloques a lazo cerrado utilizado para probar la ejecución del controlador K.

Los resultados de las simulaciones numéricas muestran un buen seguimiento con una diferencia de 15 mg/dL respecto a la señal de referencia. Los resultados, en lo que se refiere al seguimiento, son similares a los reportados en [23, 41]. En la Figura 4.15 se muestra la ejecución de un día de simulación del controlador K a lazo cerrado, en A) la comparación del nivel de glucosa intersticial del paciente diabético y la señal de referencia, en B) la señal del controlador muestra que con una inyección de 22mU/min aproximadamente se tiene seguimiento a la referencia.

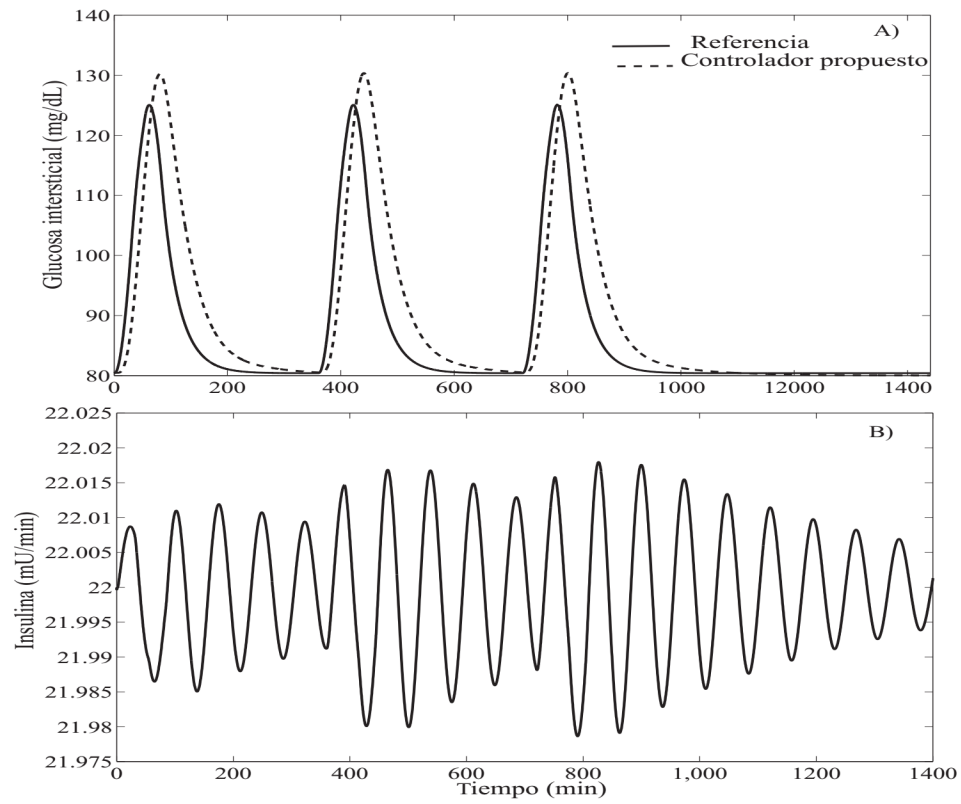


Figura 4.15: Ejecución a lazo cerrado del controlador robusto K. A) Dinámica de la concentración de glucosa en sangre del paciente diabético (línea punteada) y señal de referencia, glucosa en sangre de una persona no diabética, (línea sólida). B) Tasa de infusión de insulina calculada por el controlador para resolver el problema de seguimiento.

Capítulo 5

Conclusiones y Trabajo futuro

A partir del estudio clínico ECCCDD [28] cuyos resultados muestran que es posible reducir complicaciones a largo plazo que se presentan con la DMT1 mediante una terapia intensiva, es decir, con monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina, la comunidad científica se ha dado a la tarea de proponer alternativas que puedan contribuir a la solución de este problema de salud pública. En este sentido el presente trabajo de tesis plantea la siguiente hipótesis: con los datos medidos de un paciente con DMT1 que está bajo un régimen de terapia intensiva, es posible obtener un modelo entrada-salida que sirva como planta nominal para el diseño de un controlador donde se consideren tanto escenarios de hipo e hiperglucemia. A continuación se darán las conclusiones sobre el trabajo realizado.

5.1. Conclusiones

De acuerdo al planteamiento de la hipótesis los resultados se muestran en dos partes: identificación de modelos entrada-salida y la síntesis del controlador.

En relación a las identificaciones realizadas tanto para la planta como para las funciones de peso incluidas en la síntesis del controlador se utilizaron herramientas estándar para la identificación de sistemas. Para la planta P y la función de peso W_{ip} se eligió la estructura Hammerstein tomando como indicadores para la validación del modelo los siguientes parámetros: la función de pérdida y el error de predicción. En el caso de las funciones de peso del error de recepción en la medición W_n y de la absorción de carbohidratos P_m se eligió la estructura combinada Hammerstein-Wiener dado que se obtuvieron mejores resultados en la validación del modelo en comparación con la estructura simple de Hammerstein. Con la identificación de la planta es posible probar la primera parte de la hipótesis que indica que se puede obtener un modelo entrada-salida a partir de mediciones realizadas a un paciente específico.

Con respecto a la síntesis del diseño del controlador, el planteamiento del problema de control está basado en resultados anteriores, en primer lugar del trabajo de Ruiz-Velázquez [23] se considera el problema de control como seguimiento con rechazo a perturbaciones por ingesta y variaciones paramétricas en la planta con el fin de que el desempeño del controlador permanezca aún con cambios metabólicos en el diabético. En segundo lugar basado en los resultados de Femat [24] se incluye la liberación bifásica de insulina de tal manera que imite la liberación de un páncreas sano.

Con las consideraciones anteriores y además incluyendo las funciones de peso identificadas en el Capítulo 4 se obtuvo un controlador robusto que cumple con las condiciones presentadas en la sección 4.1 con $\gamma < 1$; sin embargo, las condiciones sobre desempeño robusto no se cumplen para cada frecuencia en el rango de interés. La ejecución del controlador a lazo cerrado se realiza mediante simulaciones numéricas para comprobar que el nivel del paciente diabético siga a la referencia aún en presencia de perturbaciones por ingesta. Para este fin se utiliza el modelo de Sorensen [12] es un modelo no lineal que considera la entrada de ingesta. Las ingestas son representadas con el modelo de Lehmann [30] y consideran la dieta típica del mexicano. Con las simulaciones se observa un buen seguimiento a la referencia con resultados similares a los de [23, 41].

Es importante mencionar que a pesar de que el planteamiento del problema de control está basado en resultados anteriores, a diferencia de ellos, en esta investigación se utilizaron datos de mediciones de un paciente particular por lo que los resultados obtenidos corresponden exclusivamente a este paciente. Además otra diferencia es en relación a la función de peso W_n que representa al ruido en el sensor, en [23, 41] se considera esta función de peso como una constante, en este trabajo se realizó una identificación para representar el error en la recepción de la medición entre la bomba y el sensor.

En resumen es posible verificar la hipótesis debido a que utilizando la metodología correspondiente se realiza la identificación de un modelo entrada-salida y el diseño de un controlador robusto para la paciente en específico donde se presentan resultados satisfactorios en términos de seguimiento a la referencia.

5.2. Trabajo futuro

El trabajo presentado en esta tesis es una primera aproximación de un controlador robusto que incluye una planta identificada con mediciones de un paciente con DMT1 incorporando eventos de hipo e hiperglucemia. Existe mucho trabajo por realizar en diferentes líneas de investigación, a continuación se presentan algunas de ellas:

- *Identificación.* Con el acceso a datos de diferentes pacientes con DMT1 será posible obtener distintas identificaciones explorando nuevas técnicas de identificación de

sistemas que nos permitan minimizar la función de pérdida y en consecuencia el error de predicción. Otro punto será incluir sistemas MISO (Multiple Input Single Output) con el objetivo de considerar la entrada por ingesta y de esta manera poder probar en simulaciones las perturbaciones por ingesta con el modelo identificado.

- *Modelo de referencia.* Otro trabajo interesante será identificar un modelo para representar la referencia con datos de personas sanas y de esta manera será posible comparar resultados futuros con los resultados reportados hasta el momento.
- *Técnicas de control.* En este trabajo se utilizan técnicas de control lineales en un futuro será necesario explorar técnicas de control no lineal que vayan de acuerdo a las identificaciones que se realicen.

Apéndice A: Modelo Hammerstein-Wiener

La estructura del modelo de Wiener es muy parecida a la del modelo de Hammerstein pero en sentido contrario, es decir aquí tenemos un bloque con la dinámica lineal seguido de un bloque con la no linealidad estática, [33]. Un ejemplo donde se usa este tipo de estructura es en el proceso de valoración del pH, también en sistemas de control donde la no linealidad se atribuye al sensor. Las siguientes ecuaciones describen al modelo de Wiener:

$$x(k) = b_1 \tilde{u}(k) + \dots + b_m \tilde{u}(k-m) - a_1 x(k-1) - \dots - a_m x(k-m) \quad (5.2.1a)$$

$$y(k) = f(x(k)) \quad (5.2.1b)$$

Los esquemas de Hammerstein y Wiener están representados en la Figura 5.1 (A) y (B) respectivamente, se observa que cada uno cuenta con una no linealidad en la entrada y salida. En 5.1 (C) se observa el modelo combinado cuyas ecuaciones son descritas como sigue:

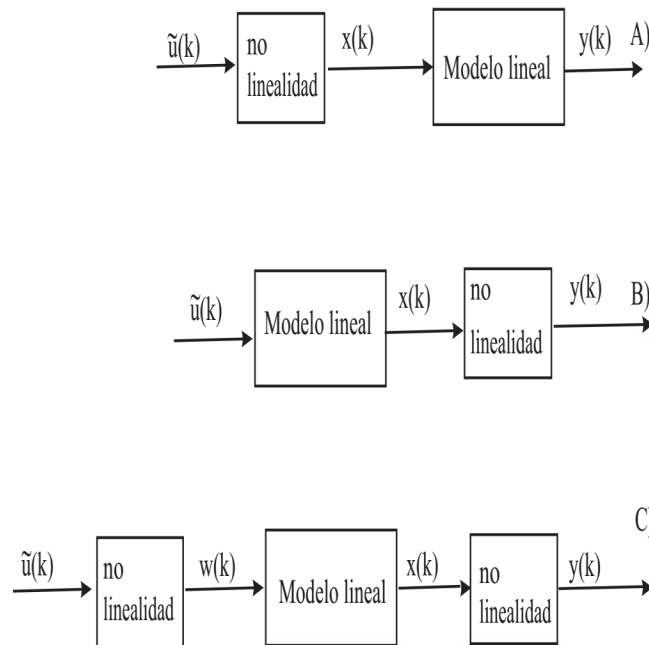


Figura 5.1: Esquema de los modelos para la identificación de sistemas. En A) Modelo de Hammerstein, B) Modelo de Wiener y C) Esquema combinado.

$$x(k) = b_1 w(k) + \dots + b_m w(k-m) \quad (5.2.2a)$$

$$- a_1 x(k-1) - \dots - a_m x(k-m)$$
$$y(k) = f(x(k)) \quad (5.2.2b)$$

Referencias

- [1] R. Linkeschova, M. Raoul, U. Bott, M. Berger, M. Spraul, “Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years”, *Diabetic Medicine*, Vol. 19, issue 9, pp. 746-751, 2001.
- [2] <http://www.idf.org/>
- [3] <http://www.who.int/diabetes/actionnow/>.
- [4] <http://www.inegi.gob.mx/inegi/default.asp>.
- [5] <http://www.sifide.gob.mx/>
- [6] American Diabetes Association, “Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2002”, *Diabetes Care*, Vol. 3, pp. 917-932, 2003.
- [7] A. Arredondo y A. Zuñiga, “Economic Consequences of Epidemiological Changes in Diabetes in Middle-Income Countries”, *Diabetes Care*, Vol. 27, pp. 104–109, 2004.
- [8] A. Arredondo, A. Zuñiga y I. Parada, “Health care costs and financial consequences of epidemiological changes in chronic diseases in Latin America: evidence from Mexico”, *Public Health*, Vol. 119, pp. 711–720, 2005.
- [9] C. Burant, Medical Management of type 2 diabetes, American Diabetes Association, fifth edition, 2004.
- [10] W. B. Bode, Medical Management of type 1 diabetes, American Diabetes Association, fourth edition, 2004.
- [11] E. Ackerman, L. C. Gatewood, J. W. Rosenver y G. D. Molnar, “Model studies of blood glucose regulation”, *Bulletin of Mathematical Biophysics* , Vol. 27 (Suppl.), pp. 21–37, 1965.

- [12] J. T. Sorensen, “Physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes”, *Ph.D. Thesis*, Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [13] R. N. Bergman, L. S. Phillips and C. Cobelli, “Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man”, *The Journal of Clinical Investigation* Vol. 68, pp. 1456–1467, 1981.
- [14] J. R. Guyton, R. O. Foster, J. S. Soeldner, M. H. Tan, C.B. Kahn, L. Koncz and R. E. Gleason , “A model of glucose-insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release”, *Diabetes*, Vol. 27, pp. 1027–1042, 1978.
- [15] Z. Trajanoski, G. Brunner, L. Schaupp, M. Ellmerer, P. Wach, TR. Pieber, P. Kotanko and F. Skrabal, “Open-flow microperfusion of subcutaneous adipose tissue for on-line continuous ex vivo measurement of glucose concentration”, *Diabetes Care*. Vol. 20, pp. 1114–1121, 1997.
- [16] Z. Trajanoski and P. Wach, “Neural Predictive Controller for Insulin Delivery using Subcutaneous Route”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Vol. 45, pp.1122–1134, 1998.
- [17] S. Shimoda, K. Nashida, M. Sakakida, Y. Konno, K. Ichinoshi, M. Urkhara, T. Nowak and M. Shichiri, “Close-loop subcutaneous insulin infusin algorithm with a short acting insulin analog for long-term clinical application of a wearable artificial endocrine pancreas”, *Frontiers of Medical & Biology Engineering*, Vol. 8, pp. 197–211, 1997.
- [18] D. U. Campos-Delgado, R. Femat, M. Hernández-Ordoñez and A. Gordillo-Moscoso, “Self-Tuning insulin adjustment algorithm for type 1 diabetic patients based on multi-doses regime”, *Applied Bionics and Biomechanics*, Vol. 2, pp. 61–71, 2005.
- [19] D. U. Campos-Delgado, R. Femat, M. Hernández-Ordoñez and A. Gordillo-Moscoso, “Fuzzy-based controllers for glucose regulation in type I diabetic patients by subcutaneous route”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 53, pp. 2201–2210, 2006.
- [20] E. Salzsieder, G. Albrencht, U. Fisher, and E-J. Freyse, “Kinetic modeling of glucoregulatory system to improve insulin teraphy”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 32, pp. 846–855, 1985.
- [21] U. Fisher, W. Schenk, E. Salzsieder, G. Albrencht, P. Abel and E-J. Freyse, “Does physiological blood glucose control require an adaptive strategy?”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 34, pp. 575–582, 1987.

- [22] R. S. Parker, F. J. Doyle III, J. H. Ward, and N. A. Peppas, “Robust H_∞ glucose control in diabetes using a physiological model”, *American Institute of Chemical Engineers Journal*, Vol. 12, pp. 2537–2549, 2000.
- [23] E. Ruiz Velázquez, R. Femat and D. U. Campos-Delgado, “Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking approach”, *Control Engineering Practice*, Vol. 12, pp.1179–1195, 2004.
- [24] R. Femat, E. Ruiz-Velázquez and G. Quiroz, “Weighting Restriction for Intravenous Insulin Delivery on T1DM Patient via H-infinity Control”, *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, Vol. 6, pp.239–247, 2007.
- [25] <http://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/historicos/dm/cap1.pdf>
- [26] <http://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/historicos/dm/cap1.pdf>
- [27] S. G. Korenman, *Atlas of Clinical Endocrinology*, Blackwell Science, Volumen 2: Diabetes, Pennsylvania, USA, 2000.
- [28] DCCT, “The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes Mellitus”, *New England Journal of Medicine*, Vol. 329, pp.997–986, 1993.
- [29] DCCT-EDIC, “The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study”, *National Institutes of Health*, Publication No. 083874, 2008.
- [30] E. D. Lehmann and T. Deutsch, “A physiological model of glucose-insulin interaction in type I diabetes mellitus”, *Journal of Biomedical Engineering*, Vol. 14, pp.235–242, 1992.
- [31] M. Wilinska, L. Chassin, H. Schaller, L. Schaupp, T. Pieber and R. Hovorka, “Insulin Kinetics in Type-1 Diabetes: Continuous and Bolus Delivery of Rapid acting Insulin”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.*, Vol. 52, pp. 3–12, 2005.
- [32] L. Ljung, *System identification: theory for the user*. Prentice Hall, USA, 1999.
- [33] O. Nelles, *Nonlinear System Identification*. Prentice Hall, Germany, 2001.
- [34] B. C. Kuo, *Sistemas de control automático*. Prentice Hall, México, 1996.
- [35] J. C. Doyle, K. Glover, P. P. Khargonekar and B. A. Francis, “State-space solutions to standard H_2 and H_∞ control problems”, *IEEE Transactions on Automatic Control*, Vol. 34, pp.831–847, 1989.
- [36] P. Gahinet and P. Apkarian, “A linear matrix inequality approach to H_∞ control”, *International Journal of Robust and Nonlinear Control*, Vol. 4, pp.421–448, 1994.

- [37] K. Zhou, J. C. Doyle and K. Glover, *Robust and Optimal Control*. Prentice Hall. New Jersey, 1996.
- [38] D. W. Gu, P. Hr. Petkov and M. M. Konstantinov, *Robust control desing with MATLAB*. Springer-Verlag. London, 2005.
- [39] <http://es.wikipedia.org/wiki/Insulina>
- [40] M. Berger, D. Rodbard, “Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection”, *Diabetes Care*, Vol. 12, pp.725–736, 1989.
- [41] G. Quiroz, C. P. Flores-Gutiérrez and R. Femat, “Suboptimal H_∞ hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia”, *Optimal Control Applications and Methods* , Vol. 32, pp.239–252, 2011.
- [42] G. Quiroz and R. Femat, “On hyperglycemic glucose basal levels in Type 1 Diabetes Mellitus from dynamical analysis”, *Mathematical Biosciences*, Vol. 210, pp. 554–575, 2007.
- [43] L. M. Gandrud, D. Xing, C. Kollman, J. M. Block, B. Kunselman, D. M. Wilson and B. A. Buckingham, “The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age”. *Diabetes Technology and Therapeutics.*, Vol. 9, pp. 307–316, 2007.
- [44] C. P. Flores-Gutiérrez, R. Femat, E. Ruiz-Velázquez, “On hypoglycemic levels induced by H_∞ control on Type I Diabetes Mellitus”, *Applied Mathematics and Computation* , Vol. 218, pp. 376–385, 2011.

Anexo

Artículos de investigación

- G. Quiroz, C. P. Flores-Gutiérrez and R. Femat, “Suboptimal H_∞ hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia”, *Optimal Control Applications and Methods*, Vol. 32, pp. 239-252, 2011.
- C. P. Flores-Gutiérrez, R. Femat, E. Ruiz-Velázquez, “On hypoglycemic levels induced by H_∞ control on Type I Diabetes Mellitus”, *Applied Mathematics and Computation*, Vol. 218, pp. 376-385, 2011.

Suboptimal H_∞ hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia

G. Quiroz[‡], C. P. Flores-Gutiérrez and R. Femat^{*†}

Grupo de Biodinámica y Sistemas Alineales. División de Matemáticas Aplicadas, IPICYT. Camino a la Presa San José No. 2055, Lomas Cuarta Sección, c.p. 78216, San Luis Potosí, S.L.P., México

SUMMARY

The availability of novel technologies for exogenous insulin release and continuous glucose monitoring have increased the possibilities of developing an artificial pancreas. This contribution tackles the design of a H_∞ -based controller to manage glycemia in Type 1 diabetes mellitus (T1DM) under two scenarios: exercise and nocturnal hypoglycemia. Two biosignals are integrated to the blood glucose control problem: lactate is used in exercise scenario, while adrenaline releasing is used for nocturnal hypoglycemia. The effects of each scenario are represented by weighting transfer functions at the control design. Each weighting function accounts the effect of hepatic glucose production and defines separately the following relations: (a) from plasmatic glucose to lactate during exercise and (b) from plasmatic glucose to adrenaline during nocturnal hypoglycemia. Also, the controller is designed by adding a frequency restriction in control signal to incorporate frequency components by the pancreatic insulin release pattern in a healthy subject. A nonlinear physiological model, including Glucose–Insulin–Glucagon dynamics and counter-regulatory effects, is used to show the time-response of the closed-loop including actuator dynamics and parametric changes. Copyright © 2011 John Wiley & Sons, Ltd.

Received 15 May 2009; Revised 20 December 2010; Accepted 24 December 2010

KEY WORDS: H_∞ -based glucose control; type 1 diabetes; biosignaling

1. INTRODUCTION

Novel technology has been well accepted in clinical applications about therapy of Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) [1, 2] via continuous subcutaneous insulin infusion [3] or blood glucose continuous monitoring [4]. This fact has been encouraged by the potential improvement of glucose control in T1DM patients. The success is a result of four decades of scientific and technological work directed to develop an artificial pancreas [5–7]. Thus, the underlying idea is to construct a feedback closed-loop approach to mimic the pancreatic insulin release of a healthy subject through the exogenous delivery of insulin and continuous monitoring of glucose [8]. Together with the development of insulin pump as the actuator and glucose monitoring as the sensor, the design of control algorithms has been tackled since early 1990s [9] with the role of computing the necessary insulin to lead the blood glucose level around healthy range; namely euglycemia. This fact has opened many questions in control theory discipline.

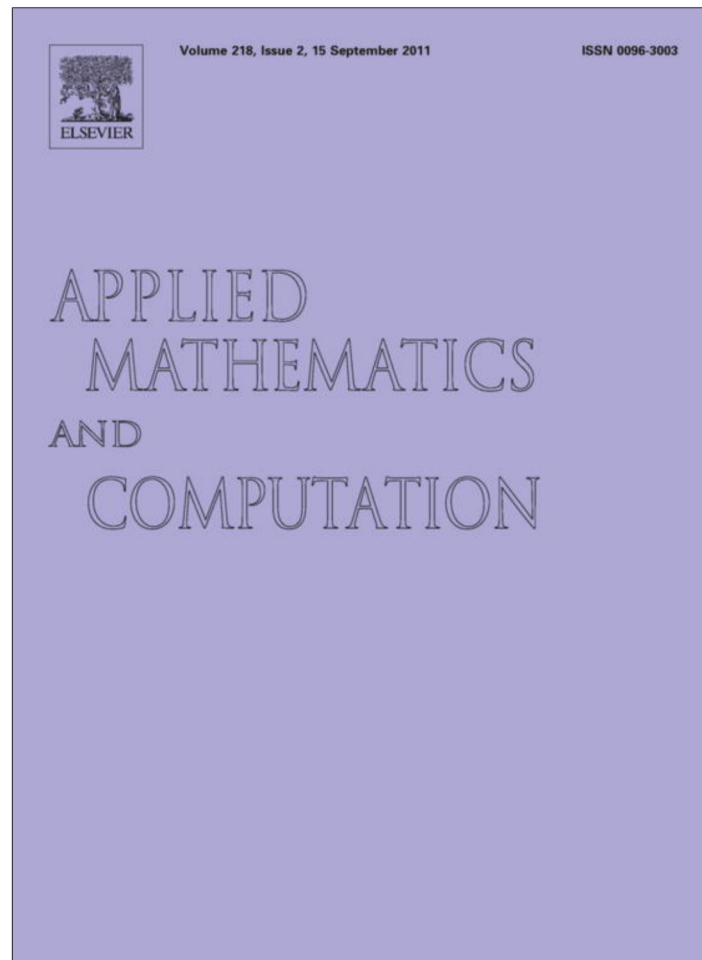
There are many interesting issues with respect to handle the blood glucose level in T1DM via closed-loop approach. One of the challenges is related to the high variability of blood glucose

*Correspondence to: R. Femat, Grupo de Biodinámica y Sistemas Alineales. División de Matemáticas Aplicadas, IPICYT. Camino a la Presa San José No. 2055, Lomas Cuarta Sección, c.p. 78216, San Luis Potosí, S.L.P., México.

†E-mail: rfemat@ipicyt.edu.mx

‡G. Quiroz is currently with Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, UANL.

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Contents lists available at ScienceDirect

Applied Mathematics and Computation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/amcOn hypoglycemic levels induced by H_∞ control on type I diabetes mellitusC.P. Flores-Gutiérrez¹, R. Femat^{*}, E. Ruiz-Velázquez²

Grupo para Biodinámica y Sistemas No Lineales, División de Matemáticas Aplicadas, IPICYT, Camino a la Presa de San José 2055, Lomas 4a Secc. 78290, San Luis Potosí, S.L.P., Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Robust H_∞ controllers
Hypoglycemic
Glucose regulation in type I diabetes

ABSTRACT

Distinct robust controllers based on H_∞ -theory have been developed to prevent hyperglycemic levels in type I diabetic patients. The underlying idea is that the calculated insulin by these controllers is automatically adjusted by computation and delivered by an insulin pump via intravenous route. Although the evidence shows that severe hyperglycemic condition can be handled by these controllers, none has been tested on possible hypoglycemic scenarios which can be attributable to changes in physiological parameters under action of automatic insulin delivery. In this paper, a computational essay on hypoglycemic scenarios for three robust H_∞ controllers is presented. The objective is to study controllers performance in face to hypoglycemic scenarios induced by metabolic parameters. For this purpose two parameters on hepatic glucose production were selected to test the controllers execution against hypoglycemic scenarios. The results were analyzed statistically resulting similar for the three controllers. Our essay shows conditions such that the analyzed controllers cannot prevent hypoglycemic conditions even if they compute that delivered insulin has to be null at sub-intervals.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

A basal level of blood glucose concentration (BGC) between 70 and 120 mg/dL is known as euglycemic or normoglycemic [1]. In healthy subjects an euglycemic level is reached by the physiological process named glucose homeostasis. Thus, a condition for a BGC less than 70 mg/dL is named as hypoglycemic; otherwise, hyperglycemic is defined as BGC is greater than 120 mg/dL. Both hyperglycemic and hypoglycemic are seen as consequence of a fail in glucose homeostasis and are attributable to changes in physiological parameter values of diabetic subjects. According to world health organization (WHO), more than 180 million people are diagnosed with diabetes mellitus (DM) and this number is estimated to be 360 millions by 2030 [2]. As matter of fact, DM is determined as the first leading cause of death in Mexico [3] and provoked 67090 deaths only in 2005. In economic terms, DM and its complications have represented significant impact on public health systems. WHO have estimated that China will lose \$ 558 billion USD, over decade 2006–2015, in foregone national income due to DM and some its complications. In USA, health care spending in 2002 for diabetic subjects was more than double respect to non-diabetic patients. The DM costs were estimated \$ 92 billion USD attributable to diabetes care and chronic complications; see [4]. Furthermore, other costs were estimated \$ 40 billion USD including lost workdays, home services, permanent

^{*} Corresponding author.

E-mail addresses: patricia@ipicyt.edu.mx (C.P. Flores-Gutiérrez), rfemat@ipicyt.edu.mx (R. Femat), eduardo.ruiz@cucei.udg.mx (E. Ruiz-Velázquez).

¹ C.P. Flores-Gutiérrez thanks to CONACyT for Scholarship grant number 102693.

² This paper was partially supported by Promep under grant 103.5/07/2636. E. Ruiz-Velázquez is with Departamento de Electrónica, CUCEI Universidad de Guadalajara, Av. Revolución 1500, Guadalajara, Jal., Mexico.