

Identificación de un modelo para diseño de control en DMT1

C.P. Flores Gutiérrez, G. Quiroz, R. Femat

Laboratorio de Biodinámica y Sistemas Alineales. División de Matemáticas Aplicadas, IPICYT
Camino a la Presa de San José 2055, Lomas 4a. secc. C.P. 78216 San Luis Potosí., México
{patricia, gquiroz, rfemat}@ipicyt.edu.mx Tel: +52 (444)8342000 ext. 7202.

Resumen—La Diabetes Mellitus (DM) se ha convertido en un problema de interés para la comunidad científica debido a su alta prevalencia a nivel mundial. Un reto científico es el modelado de la dinámica glucosa-insulina. En este trabajo se muestra una identificación de un modelo entrada-salida que representa una persona diabética tipo 1. La entrada es la infusión subcutánea continua de insulina mientras que la salida es la concentración de glucosa intersticial. El suministro subcutáneo de insulina se realiza mediante una bomba de infusión continua y la medición de glucosa a través de un sensor colocado en espacio intersticial periférico. Dado que la insulina suministrada es absorbida por el tejido periférico para ingresar en el sistema de metabolización de carbohidratos, hemos incluido la dinámica de absorción subcutánea para caracterizar la entrada. La identificación del modelo se realiza utilizando el esquema no lineal de Hammerstein-Wiener.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 1, Identificación de sistemas, Modelo de Hammerstein-Wiener.

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, entre las enfermedades crónico-degenerativas que se han convertido en pandemia se encuentra la Diabetes Mellitus (DM). Este padecimiento es un desorden crónico caracterizado por anomalías en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas (Burant, 2004). Una de las clasificaciones más generales de la DM es la siguiente:

- Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1): se caracteriza por la nula producción de insulina.
- 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) y una deficiencia de secreción de insulina en las células beta.

Con el fin de abordar problemas asociados a la DM, desde el punto de vista de teoría control, se han construido modelos para representar la dinámica glucosa-insulina. Existen modelos llamados mínimos debido a su estructura simple, éstos son de gran ayuda para obtener información acerca de la efectividad de la glucosa ante la secreción de insulina. Un modelo mínimo, el más aceptado, se caracteriza porque describe la cinética de la glucosa en su sólo compartimento (Bergman, 2005) bajo las consideraciones siguientes: 1) la inhibición de la producción de glucosa por presencia de insulina y 2) la estimulación de la utilización de glucosa debido a la presencia de insulina, las cuales son proporcionales

a la concentración de insulina en un compartimento remoto. El modelo mínimo de Bergman ha sido muy aceptado y usado para proponer esquemas de control retroalimentado (Bergman, 1981).

Por otro lado, algunos modelos se han desarrollado usando técnicas por compartimentos donde se involucra a los órganos más importantes relacionados con la homeostasis de la glucosa y están orientados a describir con más detalle procesos fisiológicos. De hecho, un modelo por compartimentos fue reportado a mediados del decenio de 1980 (Sorensen, 1985). En este modelo se realizó un balance de masa alrededor de los tejidos que circundan al cerebro, corazón (incluyendo pulmones), intestino, hígado y la periferia (músculo y tejido adiposo), cada órgano representa un compartimento. Los efectos del estómago e intestino son agrupados en un sólo compartimento. El modelo está representado por 19 ecuaciones diferenciales ordinarias y en ellas se incluyen procesos tales como: el efecto de la glucosa en la producción hepática de glucosa, efecto de la insulina en el toma de glucosa periférica entre otros. El modelo propuesto por Sorensen ha tenido una aceptación creciente pues ha mostrado facilitar análisis matemático más completo (Quiroz y Femat, 2007) por contener información fisiológica detallada pero sin llegar a ser inmanejable para el diseño de control (Femat y col., 2009).

Con respecto a la terapia de DMT1, investigaciones científicas han reportado lineamientos de desarrollo científico y tecnológico (WHO, 2009). Por ejemplo, un reporte del Instituto Nacional de Salud en E.U. plantea preguntas como las siguientes: ¿La terapia de monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina previene la aparición de retinopatía en pacientes diabéticos que no presentan esta complicación? ¿La terapia intensiva afecta la evolución de retinopatía en diabéticos? Como resultado se expuso lo siguiente: existen evidencias de una reducción del 76 % en el desarrollo de retinopatía y además se retarda un 54 % la progresión de la retinopatía (DCCT Research Group, 1993).

Con los resultados recientes (Ruiz y col., 2004; Femat, 2009) es posible inferir que teniendo una terapia de monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina se pueden reducir algunas complicaciones que se dan a largo plazo como consecuencia de la DM. Para entender mejor la diferencia entre terapia tradicional y

TABLA I

TERAPIA TRADICIONAL VS. TERAPIA DE MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA Y SUMINISTRO CONTINUO DE INSULINA

Tradicional	Continua
1 ó 2 inyecciones diarias	3 o más dosis de insulina
Monitoreo diario de glucosa	Monitoreo al menos 4 veces al día
Evitar hipo e hiperglucemia	Glucosa postpandrial < 180 mg/dL

terapia de monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina. En la Tabla 1 se muestran algunas características de cada terapia.

En este trabajo se propone un modelo entrada-salida identificado en un paciente diabético tipo 1. Para ello se han tomado mediciones de una persona con DMT1 que está bajo tratamiento de terapia de monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina; es decir, con monitoreo continuo a través de un sensor de glucosa y la infusión de insulina es vía subcutánea mediante una bomba. Los datos obtenidos por los dispositivos se han usado para hacer una identificación utilizando el esquema no lineal de Hammerstein-Wiener. Como entrada se tiene a la dinámica derivada de la cantidad de insulina suministrada por vía subcutánea y la salida son las mediciones de glucosa en el espacio intersticial.

El documento está organizado de la siguiente manera. En la segunda sección se presenta información acerca del modelo utilizado en la identificación del sistema. En la tercera sección se describe de forma breve la configuración del experimento. En la cuarta sección se muestran los resultados obtenidos y por último, en la quinta sección se dan las conclusiones del trabajo realizado.

II. IDENTIFICACIÓN DE SISTEMAS

En general existen dos formas de obtener un modelo matemático, una de ellas es a través del conocimiento previo del comportamiento del sistema, es decir utilizando leyes físicas sobre un fenómeno o un proceso. La otra forma es la identificación, en donde para construir un modelo es necesario contar con tres elementos (Ljung, 1999):

- Conjunto de datos (mediciones).
- Conjunto de modelos candidatos para determinar la estructura del modelo.
- Una regla con la cual el modelo candidato pueda ser evaluado, un ejemplo puede ser mínimos cuadrados.

En el conjunto de candidatos para determinar la estructura del modelo se pueden encontrar modelos lineales como AR, ARX, ARMA, ARMAX, Box-Jenkins, entre otros; sin embargo la mayoría de los sistemas físicos requieren de una representación no lineal. Para ello se pueden tomar diferentes estructuras no lineales tales como: NARX, NARMAX, modelos de Hammerstein, Wiener, entre otras. En este trabajo se eligió la combinación del modelo de Hammerstein y del modelo de Wiener, los cuales son descritos brevemente a continuación.

El modelo de Hammerstein es ampliamente usado en identificación de sistemas. En este esquema se asume la

separación de la no linealidad y la dinámica del proceso; su estructura consiste en un bloque con un modelo no lineal estático seguido por un bloque de un modelo lineal (ver Figura 1-a). El modelo de Hammerstein es descrito por las siguientes ecuaciones (Nelles, 2001):

$$x(k) = g(u(k)) \quad (1a)$$

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

El modelo de Hammerstein es ampliamente usado en el campo de la ingeniería debido a que se asume que la no linealidad dominante es atribuible al actuador y que algunas otras no linealidades presentes pueden ser ignoradas; además en cuestiones de análisis de estabilidad, éste se realiza solamente en la parte lineal del modelo. La no linealidad estática generalmente es aproximada por polinomios debido al uso de interpolación y extrapolación; sin embargo otros aproximadores estáticos pueden ser utilizados. Por su parte, el modelo de Wiener tiene una estructura en sentido contrario que el modelo de Hammerstein, es decir el bloque de la dinámica lineal es seguido por el bloque de la no linealidad estática (ver Figura 1-b), las siguientes ecuaciones describen dicho modelo.

$$x(k) = b_1(u(k)) + \dots + b_mu(k-m) - a_1x(k-1) - \dots - a_mx(k-m) \quad (2a)$$

$$y(k) = g(x(k)) \quad (2b)$$

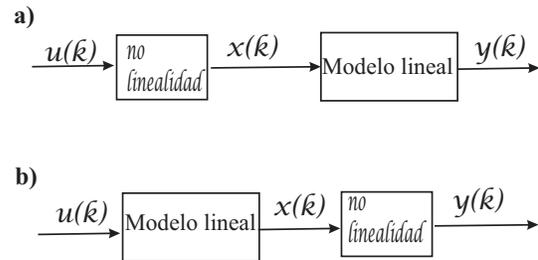


Figura 1. Esquemas de los modelos no lineales: (a) Hammerstein y (b) Wiener.

III. CONFIGURACIÓN EXPERIMENTAL

Para la identificación entrada-salida del modelo se utilizó un conjunto de datos de un paciente con DMT1 con las siguientes características clínicas: sexo femenino, 31 años de edad, 23 años de padecimiento de la enfermedad, 1.58 m de estatura, 5.5 Kg de peso e índice de masa corporal (IMC) de 22.2. El paciente recibió un tratamiento de monitoreo continuo de glucosa intersticial (utilizando el *Guardian® REAL-time Continuous Glucose Monitoring System* de Medtronic MiniMed Inc.) y suministro subcutáneo y continuo de insulina (utilizando la bomba de suministro de insulina *MiniMed Paradigm® REAL-time Insulin Pump*, también de Medtronic MiniMed Inc.). En la Figura 2 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. Como datos de entrada del modelo se consideraron los datos de tasa de suministro basal de insulina y dosis de bolos, para compensar los eventos de ingesta. Como datos de salida se utilizan las mediciones de glucosa intersticial.



Figura 2. 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.

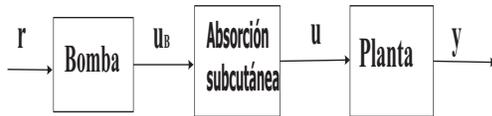


Figura 3. Esquema del experimento para obtener los datos.

En la Figura 3 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 (en dosis de bolos y la dosis basal, ver Figura 4). 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 esta representada por la siguiente ecuación (Berger y Roadbard, 1989):

$$\frac{dA}{dt} = \frac{s(t - t_{insulina})^s (aD + b)^s D}{(t - t_{insulina})[(t - t_{insulina})^s + (aD + b)^s]^2} - k_e A \quad (3)$$

donde s es el tiempo de absorción, a y b son parámetros que permiten caracterizar la dependencia del tiempo para permitir que el 50% de la dosis inyectada sea absorbida, k_e es la constante de eliminación y D es la cantidad de unidades inyectadas (bolos). En la Tabla 2 se muestran los valores que deben tomar los parámetros para representar las diferentes formulaciones de insulina (ver Figura 5). Ahora, la salida del bloque de Absorción subcutánea en la Figura 3 es u y es la entrada a la planta (paciente diabético), cuya

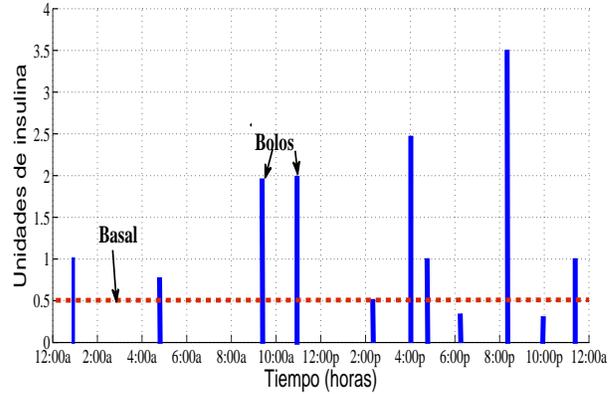


Figura 4. Reporte del suministro de insulina de 1 día de monitoreo.

TABLA II
PARÁMETROS PARA EL PROCESO DE ABSORCIÓN PARA LOS
DIFERENTES TIPOS DE INSULINA

	Lispro	Regular	NPH	Lenta	Ultralenta
s	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

salida es y . La identificación entrada-salida se realizó de la entrada u a la salida y .

IV. RESULTADOS

Para la identificación entrada-salida se tiene el conjunto de datos de entrada que representan la dinámica de la insulina en plasma después de una inyección subcutánea. La Figura 6 muestra la cantidad total de insulina suministrada que incluye las dosis por bolos y la dosis basal. En el eje de las abscisas se observan las marcas que especifican el horario en que fueron suministrados los bolos, es posible observar que cada marca corresponde a un incremento en la cantidad de insulina en plasma. El conjunto de datos de salida es representado por las mediciones de glucosa intersticial.

Utilizando la función *ident* de la herramienta de identificación de sistemas de Matlab®, se realizaron diversas aproximaciones. Como primer paso se eligió un esquema lineal ARX como estructura del modelo; sin embargo no se obtuvieron resultados satisfactorios, por lo que se eligieron esquemas no lineales tales como el NARMAX y el esquema Hammerstein-Wiener, teniendo mejores resultados con el último. Algunas características del modelo aproximado se exponen a continuación. Con respecto a los estimadores no lineales, se eligieron funciones lineales por pedazos tanto para la entrada como para la salida, definidos de la siguiente forma:

$$y_k = g(x_k) \quad (4)$$

siendo $g(x_k)$ lineal por pedazos. Con $k = 1, \dots, n$, donde n representa el número de puntos de rompimiento. En este

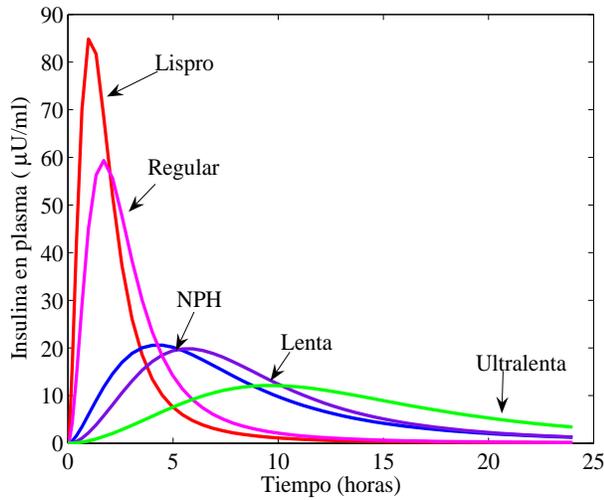


Figura 5. Perfiles temporales de insulina en plasma después de una inyección de 10 U.

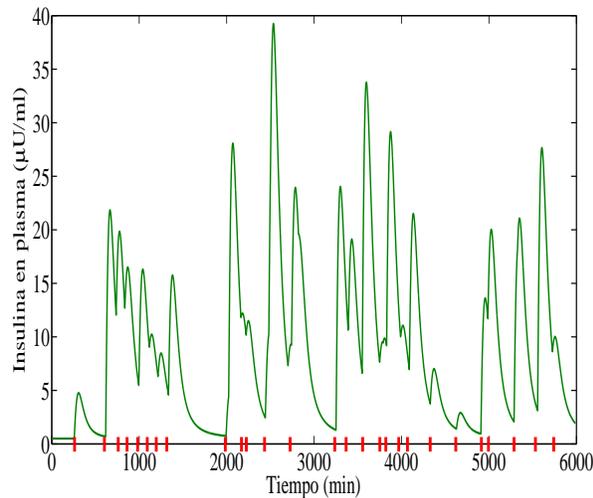


Figura 6. Insulina en plasma a lo largo de 4 días de monitoreo.

caso particular $n = 24$ para la entrada y $n = 14$ para la salida. La función $g(x_k)$ es aproximada a través de interpolación lineal. La interpolación se realiza entre cada dos puntos de rompimiento. La función por pedazos de la entrada y de salida se muestran en la Figura 8.

En lo que se refiere al bloque lineal se utilizó como modelo de estructura el esquema ARX definido por la ecuación en diferencias:

$$y(k) + a_1y(k-1) + \dots + a_ny(k-n) = b_1u(k-1) + \dots + b_nu(k-n) \quad (5)$$

Donde n es el orden de la ecuación de diferencias y k es el tiempo discreto. En este trabajo el modelo aproximado es de orden 13 y la ecuación en diferencias es la siguiente:

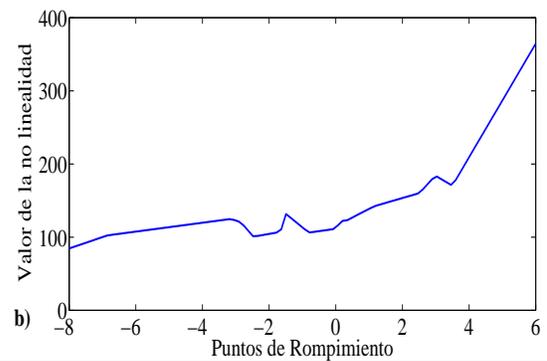
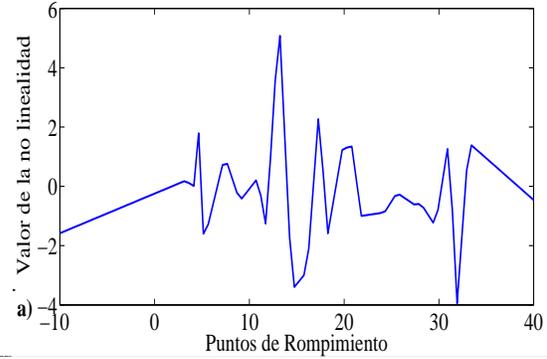


Figura 7. Identificación usando el esquema Hammerstein-Wiener. a) Entrada estática no lineal, b) Salida estática no lineal. Las aproximaciones no lineales se realizan mediante interpolación lineal.

$$\begin{aligned} y(k) - 3,42y(k-1) + 4,51y(k-2) - 3,86y(k-3) \\ + 3,62y(k-4) - 2,81y(k-5) + 1,69y(k-6) \\ - 1,08y(k-7) + 0,14y(k-8) - 0,15y(k-9) \\ + 0,7y(k-10) - 0,13y(k-11) - 0,33y(k-12) \\ + 0,13y(k-13) = -0,08u(k-1) + 0,32u(k-2) \\ - 0,62u(k-3) + 1,0u(k-4) - 1,14u(k-5) \\ + 1,06u(k-6) - 0,88u(k-7) + 0,61u(k-8) \\ - 0,33u(k-9) + 0,1u(k-10) + 0,01u(k-11) - 0,01u(k-12) \end{aligned} \quad (6)$$

La mejor aproximación es presentada en la Figura 8, en donde es posible observar que existe una diferencia notable entre los datos medidos y el modelo aproximado en los tiempos donde los niveles de glucosa aumentan rápidamente, aún así, en general se muestra una buena aproximación a lo largo del tiempo de monitoreo.

V. CONCLUSIONES

Se obtuvo un modelo entrada-salida mediante identificación experimental de un paciente con DMT1 bajo el régimen de monitoreo continuo de glucosa y suministro continuo de insulina; es decir con monitoreo y ajuste de tasas de insulina subcutánea. Con este experimento se obtuvieron datos de los horarios y dosis de las inyecciones

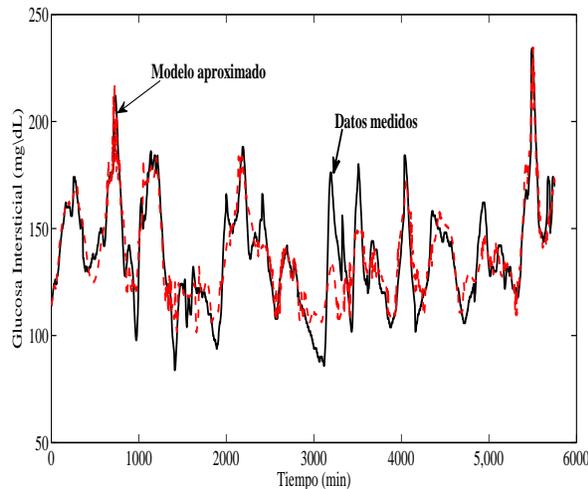


Figura 8. Comparación de la medición de glucosa y la salida del modelo usando el esquema Hammerstein-Wiener.

de insulina vía subcutánea y de las mediciones de glucosa intersticial. Los datos referentes a las inyecciones de insulina fueron la entrada al modelo de la dinámica de insulina en plasma después de una inyección subcutánea, esto con el objeto de incluir la dinámica de insulina en plasma. El conjunto de datos de salida esta formado por las mediciones de glucosa. Así fue posible obtener una representación entrada-salida utilizando el esquema Hammerstein-Wiener. Aunque la mayoría de los datos son aproximados de manera adecuada, cuando el nivel de glucosa aumenta en un lapso de tiempo relativamente pequeño, el modelo no pierde precisión. El contar con este tipo de modelos abre la posibilidad de aplicar herramientas de control para diseñar controladores capaces de regular el nivel de glucosa en sangre de un paciente en específico con DMT1.

VI. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por CONACyT a través de los proyectos con número de referencia 55951, 48307-R y 84299. C.P. Flores Gutiérrez agradece al CONACyT por la beca de doctorado con número 102693.

REFERENCIAS

- Berger, M., Rodbard D. (1989). Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes Care* **12**, 725-736.
- Bergman, R.N., Phillips L.S., and Cobelli C. (1981). Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. *J. Clin. Invest* **68**, 1456-1467.
- Bergman R.N., (2005) Minimal Model: Perspective from 2005, *Hormone Research* **64**, 8-15.
- Burant, C. (2004). *Medical Management of type 2 diabetes*. Fifth edition. DCCT Research Group (1993). 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* **329**, 979-986.
- Femat R., Ruiz-Velázquez E., Quiroz G., (2009) Weighting restriction for intravenous insulin delivery on T1DM patient via H_{∞} control, *IEEE Transactions on Automatization Science* **6**, 239-247.

- Ljung L. (1999). *System identificación: theory for the user*. Prentice Hall, USA.
- Nelles O. (2001). *Nonlinear System Identificación*. Prentice Hall, Germany.
- Quiroz G., Femat R., (2007) On hyperglycemic glucose basal levels in Type 1 Diabetes Mellitus from dynamical analysis, *Mathematical Biosciences* **210**, 554-575.
- Ruiz-Velázquez E., Femat R., Campos-Delgado D.U., (2004) Blood glucose control for type 1 Diabetes Mellitus: A tracking H_{∞} problem, *Control Engineering Practice* **12**, 1179-1195.
- Sorensen J.T. (1985) Physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes. *Ph.D. Dissertation, Chemical engineering Department, MIT, Cambridge*.
- <http://www.who.int/en/>