

Regulación robusta de glucosa en sangre en pacientes con DMT1 por la vía subcutánea

H. Lagunes-Espinosa, E. Ruiz-Velázquez†, G. Solís-Perales

Departamento de Electrónica, CUCEI, U de G

Av. Revolución 1500 Guadalajara. Jal. Méx. C.P. 44430, México

{eduardo.ruiz,gualberto.solis}@cucei.udg.mx, hector.lagunes@red.cucei.udg.mx

Resumen—En este documento se plantea el desarrollo de un controlador robusto en H_∞ para el suministro automático de insulina en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1). La dinámica de la glucosa-insulina es representada por el modelo matemático propuesto por R. Hovorka para un paciente con DMT1 de aproximadamente 75 kg. (R. Hovorka *et. al.*, 2004). Este modelo incluye la dinámica de absorción de la insulina por la vía subcutánea. Para la síntesis del controlador, el modelo se linealiza en un punto que representa las condiciones de glucemia de una persona sin diabetes en ayunas. El problema de control se plantea desde el punto de vista de seguimiento, para el cual la señal de referencia es proporcionada por el nivel de glucosa obtenido de curvas de tolerancia a la glucosa (CTG) de personas sin diabetes. Para la síntesis del controlador robusto, se contemplan incertidumbres no estructuradas en el modelo y son representadas por funciones de peso en el dominio de la frecuencia. Simulaciones numéricas muestran el desempeño del controlador implementado en el modelo no lineal. Estas simulaciones dejan ver que los niveles de glucosa del paciente están en el rango glucémico, 75.39-173.8 mg/dL después de un ingesta de 50 g de carbohidratos. Se consideraron variaciones en los parámetros del $\pm 50\%$ de su valor nominal.

Palabras clave: Control Robusto H_∞ , Diabetes mellitus tipo 1.

I. INTRODUCCIÓN

La DMT1 es una enfermedad del páncreas, en la cual las células beta son destruidas por el sistema inmune, disminuyendo la capacidad de producir insulina (Manrique y Silva, 2006). La principal función de esta hormona, es propiciar el metabolismo de la glucosa, además de controlar la velocidad a la que ésta última se consume en las células del cuerpo. Con la ausencia de insulina, los niveles de Glucosa Sanguínea (GS) en un organismo, no pueden ser regulados a un nivel normal (glucemia). El índice glucémico en ayunas de una persona sin diabetes, es de 70 – 110 mg/dL. Después de una ingesta de carbohidratos no debe ser mayor a 140 – 160 mg/dL y después de 2 a 3 hrs., debe volver al valor glucémico en reposo (Norma Oficial Mexicana, 2007). Para un paciente con (DMT1), el nivel de GS se mantiene en valores hiperglucémicos durante largos periodos de tiempo. Esto trae consigo complicaciones crónicas que se clasifican, según el calibre del vaso sanguíneo afectado. Las macroangiopáticas: cardiopatía isquémica, accidentes vasculocerebrales y angiopatía de miembros inferiores y

las microangiopáticas: nefropatía, retinopatía y neuropatía diabética (Sanzana M., 2009). Por este motivo, existe la necesidad de suministrar dosis de insulina externa de forma sistemática de acuerdo a un tratamiento médico específico.

Una de las terapias de insulina, consiste de varias inyecciones diarias que están predeterminadas por el médico. Estas dosis se fundamentan normalmente en información generada por las muestras de glucosa capilar tomadas en el dedo del paciente y de la cantidad de carbohidratos ingeridos durante las comidas (Bellazzi *et. al.*, 2001). Las inyecciones de insulina se suministran vía subcutánea, pero a menudo puede también ser suministrada por vía intravenosa a nivel hospitalario.

Otra alternativa consiste en utilizar una bomba portátil semiautomática para el suministro de insulina (Minimed Inc., 2009). Este dispositivo inyecta subcutáneamente la cantidad de insulina programada por el paciente, en función de la ingesta de carbohidratos y la medición del nivel de GS.

En ambas terapias, se puede observar que se trata de un sistema de control en lazo abierto con incertidumbre en la toma de decisión de la insulina a ser suministrada. La terapia de inyecciones carece de una retroalimentación continua para asegurar los niveles de glucosa deseados y aunque la bomba portátil sea capaz de suministrar la cantidad precisa de insulina programada, el paciente debe ser un experto en el manejo de la DMT1 para programar adecuadamente dicho dispositivo.

Dado que la insulina en el plasma es el resultado de la absorción por el tejido subcutáneo, la insulina activa corresponde a la insulina que es absorbida en el cuerpo según su tipo de acción. Los diferentes tipos de insulina, son de acción: rápida, lenta, ultralenta, por lo tanto su tiempo de aparición como insulina activa es diferente. En el presente trabajo se considera que la insulina es suministrada subcutáneamente, debido a que es menos agresiva para el paciente y que el modelo de R. Hovorka así lo considera (R. Hovorka, 2004).

En un sistema retroalimentado para la regulación de la glucosa en sangre para pacientes con DMT1, deben ser consideradas principalmente tres componentes (Bellazzi, 2001), (Parker *et. al.*, 1999)

1. Un sensor para mediciones continuas de GS, de preferencia no invasiva.

2. Un algoritmo de control para calcular la cantidad necesaria de insulina en tiempo real.
3. Un dispositivo, por ejemplo, una bomba electromecánica, para el suministro de la insulina.

En el presente trabajo, se aborda el diseño del algoritmo de control. Recientemente, una técnica basada en la metodología de identificación fuera de línea se ha utilizado para la síntesis de algoritmos de control (Trajanosky y Wach, 1998).

También, un algoritmo basado en control predictivo para mantener los niveles de GS regulados en pacientes con DMT1, ha sido reportado (Parker *et. al.*, 1999). Esta técnica se aplica para determinar los parámetros de la farmacocinética-farmacodinámica en el modelo, lo que representa las características más importantes de la dinámica GI (Sorensen, J. T., 1985).

El mismo modelo también fue utilizado por (Parker *et. al.*, 1999) para obtener un controlador robusto en H_∞ . Interpretaron el problema del control de GS, como un problema regulación. Esto es, se realizó la síntesis para el rechazo de perturbaciones dadas por ingestas teniendo como referencia el nivel glucémico en todo el intervalo de tiempo.

Ruiz-Velázquez *et. al.*, propusieron un controlador, basado en H_∞ que hiciera seguimiento sobre una curva de tolerancia a la glucosa de personas sin diabetes (Ruiz-Velázquez *et. al.*, 2004). Se tomaron muestras cada 5 minutos a 7 personas sin diabetes y se validó la curva de tolerancia a la glucosa (CTG). Bajo esta misma idea, R. Femat, *et. al.*, han propuesto una nueva versión del controlador antes descrito, incluyendo en la síntesis una restricción en el dominio de la frecuencia de la dinámica de liberación de insulina pancreática sana (Femat *et. al.*, 2009). Cabe mencionar que estas aportaciones, hacen la suposición de que la insulina es suministrada de manera intravenosa y por lo tanto, que su acción es inmediata, además de utilizar el modelo de Sorensen para simular la dinámica GI de pacientes con DMT1 (Sorensen, J. T., 1985).

Por su parte, Gani A. *et. al* reportan que combinando los monitoreos continuos de GS y un modelo predictivo autoregresivo, es posible calcular niveles de GS en pacientes con DMT1 estables y precisos con tiempo de retraso clínicamente aceptables ($< 60min$) (Gani *et. al.*, 2009).

Wang *et. al.* reportan que el control de aprendizaje interactivo y el modelo de control predictivo se pueden combinar para dar lugar a un modelo predictivo de control de aprendizaje interactivo. Dicha combinación logra mantener un rango de concentración de glucosa entre 90-170 mg/dL en menos de 10 días (Wang *et. al.*, 2010).

En lo que respecta a los modelos matemáticos que representan la dinámica GI, Mitsis *et. al.* reportan que es preferible obtener los modelos en un contexto más general y realista por medio de métodos inductivos. Esto evita recurrir a suposiciones restrictivas y simplificaciones del modelo y/o protocolos de experimentación (por ejemplo, pruebas de tolerancia a la glucosa). Dichos datos se obtienen del modelo inductivo adecuado que se toma de los modelos de

Volterra (Mitsis *et. al.*, 2009).

En el presente trabajo, se utiliza la teoría de control en H_∞ , sin embargo, se hace uso del modelo reportado por R. Hovorka, para simular la dinámica GI en pacientes con DMT1 (R. Hovorka, 2004). Una de las ventajas de éste modelo, radica en la consideración de la dinámica de absorción de insulina subcutánea, que caracteriza de una mejor manera la cantidad de insulina activa en el organismo. Por otro lado, se plantea el problema desde el punto de vista de seguimiento, donde el nivel de glucosa de referencia, se ha tomado en base a los datos de personas sin DMT1, empleando el sistema de monitoreo continuo de glucosa Guardian[®] de Medtronic Minimed Inc (Guardian, 2009).

La contribución de este trabajo es la síntesis de un controlador robusto para calcular la infusión subcutánea de insulina de tal manera que el nivel de glucosa en pacientes con DMT1 siga al de una persona sin diabetes.

II. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

EL problema de regular los niveles de glucosa en la sangre por medio de algoritmos de control en lazo cerrado no es tarea fácil. Una de las principales dificultades que se tienen es contar con un modelo que represente de manera adecuada la dinámica de la glucosa-insulina en un paciente con DMT1. Este modelo deberá incorporar los principales componentes fenomenológicos de la interacción de la glucosa dependiente de la ingesta de carbohidratos y de la glucosa dependiente del suministro de insulina. Así mismo, el modelo deberá ser, en lo más posible, de orden bajo para el diseño de los algoritmos de control. Teniendo el modelo del paciente, se debe tomar en cuenta que los niveles de glucosa son altamente dependientes de los parámetros fisiológicos. Lo que significa que estos niveles pueden cambiar de un momento a otro o de un día a otro, aún cuando la ingesta de carbohidratos y el suministro de insulina sean los mismos. Desde el punto de vista de Control, el modelo tiene incertidumbres en sus parámetros. De esta manera, la técnica de control a emplear debe contemplar estas variaciones en paramétricas, esto es, los algoritmos de control deberán ser robustos ante estas incertidumbres.

En el presente trabajo se ha elegido emplear el modelo propuesto por R. Hovorka *et. al.*, el cual ha sido bien aceptado por la comunidad científica como viable para describir la dinámica del nivel de glucosa en un paciente con DMT1. Este modelo está compuesto por tres partes que representan la glucosa en plasma, la insulina subcutánea y en plasma y, la de la acción de la insulina. La parte de la glucosa está dividida en dos compartimentos, uno de la glucosa en plasma y un compartimento no accesible. La absorción de la insulina subcutánea también está dividida en dos compartimentos. La parte de la acción de la insulina considera los efectos fisiológicos de la insulina en el transporte, eliminación y de la producción de la glucosa. La entrada de control es la tasa de insulina por la vía subcutánea y la salida es la concentración de glucosa en plasma. El modelo

también contempla una entrada de perturbación dada por la ingesta de carbohidratos. El modelo está compuesto por ocho ecuaciones diferenciales ordinarias que contienen no linealidades dadas por la acción de la insulina así como por efectos de saturación fisiológicos (R. Hovorka, 2004).

La técnica de control empleada es la de H_∞ en el dominio de la frecuencia. De esta manera, las incertidumbres paramétricas, las perturbaciones y los requerimientos de desempeño son dados como funciones de peso de transferencia (Zhou y Doyle, 1997). Para la entrada de control, la insulina, se considera que es de acción rápida, *e.g.* Lispro.

III. SÍNTESIS DE LOS CONTROLADORES

III-A. Preliminares

Considere el sistema descrito por el diagrama de bloques de la Figura 1, donde la planta G y el controlador K se dice que son funciones de transferencia propias y racionales reales.

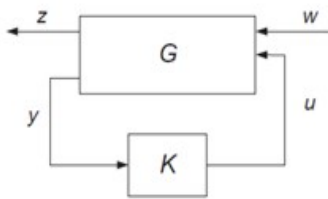


Figura 1. Transformación Lineal Fraccional (TLF)

Se puede asumir que los modelos en espacios de estados para G y K están disponibles y que estas realizaciones se suponen como estabilizables y detectables. Para la síntesis del control se tiene que, dada una $\gamma > 0$, un controlador subóptimo K , si existe, debe satisfacer que $\|T_{zw}\|_\infty < \gamma$ (Doyle *et. al.*, 1989). La función de transferencia a minimizar está dada por:

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

Que se puede ser descrita mediante una Transformación Lineal Fraccional TLF.

Donde:

$$G(s) = \begin{bmatrix} G_{11} & G_{12} \\ G_{21} & G_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A & B_1 & B_2 \\ C_1 & D_{11} & D_{12} \\ C_2 & D_{21} & D_{22} \end{bmatrix} \quad (2)$$

G se conoce como matriz de transferencia generalizada. Si existe el controlador, debe cumplir con las siguientes condiciones (Zhou, K., 1997)

1. (A, B_2) Es estabilizable.
2. (C_2, A) Es detectable.

3. $\begin{bmatrix} A - j\omega I & B_2 \\ C_1 & D_{12} \end{bmatrix}$ sea de rango completo.
4. $\begin{bmatrix} A - j\omega I & B_1 \\ C_2 & D_{21} \end{bmatrix}$ sea de rango completo.

III-B. Diseño del controlador nominal en H_∞

Para la síntesis de los controladores, el modelo no lineal es linealizado en un punto de equilibrio, que para el presente problema, es el que representa una condición de glucemia. De esta manera se encuentran los valores del vector de estado x^* de tal manera que, en el equilibrio, el nivel de glucosa en plasma sea de 80 mg/dl . Computacionalmente, con la ayuda de Simulink®, se resuelve que para mantener este nivel de glucosa, es necesario suministrar de manera constante $7,45 \text{ mU/min}$. Así, el punto de equilibrio es encontrado y el modelo linealizado alrededor de este valor.

La planta generalizada G en la representación de la TLF es obtenida siguiendo la síntesis del diagrama de bloques mostrado en la Figura 2, donde P es la función de transferencia de la planta que relaciona la salida (glucosa en plasma) con respecto a la entrada de control (insulina por vía subcutánea). P_m es la función de transferencia de la planta que relaciona la salida con respecto a la entrada de perturbación (ingesta de carbohidratos). Se escribe entonces la planta generalizada de la siguiente manera:

$$\begin{bmatrix} z_1 \\ z_2 \\ y \end{bmatrix} = G(s) \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} W_p P_m W_m & 0 & W_p P \\ 0 & 0 & W_u \\ -W_m P_m & -W_n & -P \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ u \end{bmatrix} \quad (3)$$

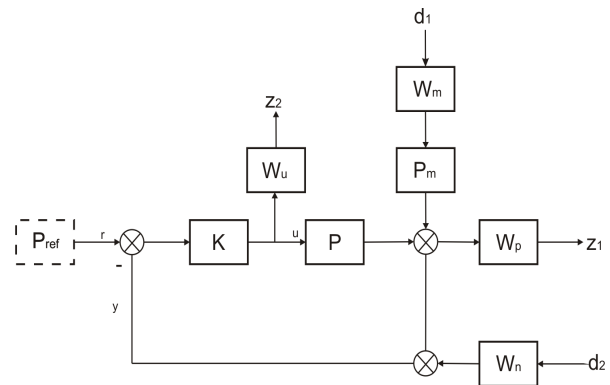


Figura 2. Planteamiento del problema de control nominal.

La función de transferencia de peso W_p que es de primer orden, se eligió de tal manera que el contenido en frecuencia de P_m fuera capturado y los requisitos de desempeño fueran incluidos. El peso W_m , representa la velocidad y el contenido máximo de la ingesta de carbohidratos. W_n , representa los ruidos del sensor. W_u , es la función de peso que restringe la señal de control. Finalmente, P_{ref} representa el nivel de glucosa para una persona sin

diabetes. Esta función de transferencia fué obtenida con datos experimentales de la CTG de personas sin diabetes. A las personas sanas, se les proporcionó una glucosada de 50g y sus niveles de GS fueron almacenados en el equipo Guardian® de Medtronic®. Para obtener P_{ref} , fueron cuantificados los picos máximos del nivel de GS y el tiempo en el que ocurrieron; el tiempo en el cual el nivel de GS regresó a su nivel inicial antes de la toma de glucosa. Las funciones de transferencia están dadas por las siguientes ecuaciones:

$$P = \frac{-1,5e^{-7}s^3 - 1,7e^{-8}s^2}{s^8 + 0,3717s^7 + 0,0519s^6 + 0,0034s^5 + 1,2e^{-4}s^4} \cdot \frac{-5,3e^{-10}s - 2,4e^{-12}}{2,2e^{-6}s^3 + 2,0e^{-8}s^2 + 7,6e^{-11}s + 7,8e^{-14}} \quad (4)$$

$$P_m = \frac{0,5014s^2 + 0,0624s + 1,910^{-3}}{s^3 + 0,9095s^2 + 0,082s + 1,2e^{-4}} \quad (5)$$

y las funciones de peso

$$W_p = \frac{0,1952s + 0,05657}{s + 0,02828} \quad (6)$$

$$W_m = \frac{0,5014s + 0,02694}{s + 0,8081} \quad (7)$$

$$W_u = \frac{1}{10000} \quad (8)$$

$$W_n = \frac{1}{10000} \quad (9)$$

Se emplea la función *hinfsv* de la Robust Control Toolbox® de Matlab® para resolver el problema de optimización y realizar la síntesis del controlador como se expuso en la Sección 3. El controlador resultante es de doceavo orden y $\gamma = 0.4229$. Antes de implementar el controlador en el sistema de lazo cerrado, se hace un análisis de sus valores singulares Hankel con el propósito de reducirlo de orden. Mediante el comando *reduce* de la Robust Control Toolbox® de Matlab®, se puede ver que la reducción de orden del controlador se puede llevar a una función de transferencia de séptimo orden. Esta función de transferencia se muestra en la siguiente ecuación:

$$K_{nom} = \frac{-5,485e^8s^7 - 5,714e^8s^6 - 1,237e^8s^5 - 9,103e^6s^4}{s^8 + 5027s^7 + 6,93e^4s^6 + 5,702e^4s^5 + 2,286e^4s^4} \cdot \frac{-2,248e^5s^3 - 2151s^2 - 3,825s - 0,008565}{5611s^3 + 779,3s^2 + 1,409s + 0,003767} \quad (10)$$

III-C. Diseño del controlador robusto en H_∞

El controlador descrito en la sección anterior se dice que es nominal, ya que la planta del paciente considera únicamente parámetros nominales. Con la finalidad de diseñar un controlador robusto, es necesario considerar aquellos parámetros que son inciertos o que fueron obtenidos con errores en el modelado. En el presente artículo, se considera que estas incertidumbres son no estructuradas, por lo que se deben de representar por funciones de transferencia de peso (Ruiz-Velázquez *et. al.*, 2004). Estas funciones se obtienen al construir una familia de plantas que resulta de las respuestas en frecuencia de la planta nominal modificada por un porcentaje de variación a partir del valor nominal de los parámetros. Para el diseño de esta familia de plantas, se consideraron como inciertos a aquellos parámetros que son más sensibles para modificar el nivel de glucosa del paciente a una entrada de carbohidratos y llevar al paciente a una condición de hiperglucemia. Tres parámetros resultan significativos después de este análisis. k_{a3} con $\pm 50\%$ (tasa de desactivación de la insulina min^{-1}), k_e con $\pm 50\%$ (eliminación de insulina en el plasma min^{-1}), V_I con $\pm 50\%$ (volumen de distribución de la insulina L/kg). Así, la familia puede ser representada por un conjunto de perturbaciones de tipo multiplicativa, a saber $\hat{P} = (I + W_{ip}\Delta)P$ con $\|\Delta\|_\infty \leq 1$. P es la planta nominal y W_{ip} es una función de peso que en su contenido en frecuencia representa la familia de plantas. Por lo tanto, la incertidumbre tiene la siguiente representación:

$$W_{ip}\Delta = \left| \frac{\hat{P} - P}{P} \right| \quad (11)$$

y consecuentemente, para cada frecuencia se tiene que

$$W_{ip}(j\omega) = \max \left| \frac{\hat{P}(j\omega) - P(j\omega)}{P(j\omega)} \right| \quad (12)$$

Así, W_{ip} es la máxima respuesta en frecuencia de la variación paramétrica a partir del valor nominal. Con la ayuda de Matlab®, se puede identificar una función de transferencia que represente W_{ip} . De esta manera, se tiene que

$$W_{ip} = \frac{6e^{-4}s^4 + 1,5e^{-4}s^3 + 4,02e^{-6}s^2 + 5,9e^{-8}s + 5,02e^{-10}}{s^4 + 0,23s^3 + 0,008s^2 + 0,0001s + 1,606e^{-6}} \quad (13)$$

La Ecuación 13 representa la incertidumbre paramétrica no modelada de la planta P del diabético. El mismo procedimiento se lleva a cabo para proponer una función de peso que represente la incertidumbre de la planta con respecto a la entrada de carbohidratos, esto es, con respecto a P_m . Por lo tanto, se propone la función de peso, W_{im} para este caso:

$$W_{im} = \frac{0,02404s^4 + 0,07858s^3 + 0,0658s^2 + 0,002921s + 3,21e^{-5}}{s^4 + 0,8144s^3 + 0,1801s^2 + 0,005916s + 5,124e^{-5}} \quad (14)$$

El diagrama de bloques para el planteamiento del problema de control, en el caso robusto, queda modificado de acuerdo a la Figura 3.

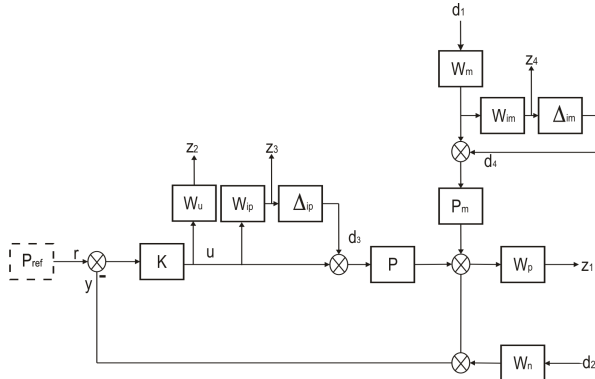


Figura 3. Diagrama de bloques para el caso robusto.

La planta generalizada para el caso robusto se plantea a continuación:

$$G(s) = \begin{bmatrix} W_p P_m W_m & 0 & W_p P & W_p P_m & W_p P \\ 0 & 0 & 0 & 0 & W_u \\ 0 & 0 & 0 & 0 & W_{ip} \\ W_{im} W_m & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -P_m W_m & -W_n & -P & -P_m & -P \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d_1 \\ d_2 \\ d_3 \\ d_4 \\ u \end{bmatrix} \quad (15)$$

Las funciones de peso W_p , W_m y W_u se ajustaron para garantizar la estabilidad robusta de lazo cerrado. De esta manera, se realiza la síntesis del controlador robusto como se plantea en la Sección 3. Se obtiene un $\gamma = 0.776$ y el controlador en esta ocasión es de orden 16, por lo que por inspección de sus valores singulares Hankel se reduce de orden. La reducción de orden del controlador provee la siguiente función de transferencia:

$$K_{rob} = \frac{-1,542e^7 s^7 - 4,05e^6 s^6 - 3,611e^5 s^5 - 9562s^4}{s^8 + 1,001e^4 s^7 + 2,847e^4 s^6 + 1,159e^4 s^5 + 1574s^4} \\ \frac{-264,1s^3 - 4,006s^2 - 0,03946s + 1,915e^{-5}}{141,9s^3 + 0,9075s^2 + 0,07584s + 9,168e^{-7}} \quad (16)$$

IV. SIMULACIONES NUMÉRICAS

Para probar el desempeño de los controladores, ambos fueron implementados en el modelo no lineal. El diagrama de bloques de la Figura 4, muestra la implementación, en

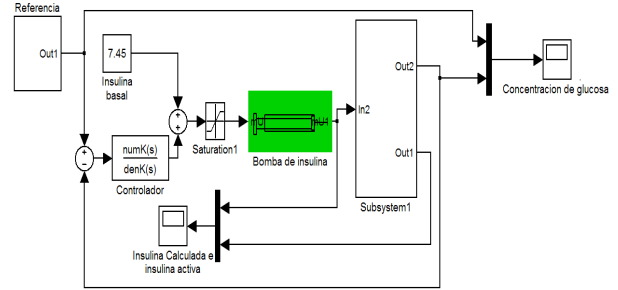


Figura 4. Implementación numérica de los controladores diseñados.

donde se puede observar que es contemplada la dinámica de una bomba electromecánica de infusión de insulina.

Las simulaciones corresponden a dos ingestas de 50g de carbohidratos cada una, la Figura 5 muestra el desempeño del sistema de control en lazo cerrado con el controlador nominal. Se puede observar que el nivel de glucosa del paciente es regulado al nivel proporcionado por la señal de referencia. Con respecto a la señal de control, se aprecia que el controlador calcula insulina para ser suministrada subcutáneamente y debido al retardo en su efecto, en ciertos momentos el controlador detiene su acción. Esto se debe a que la insulina activa correspondiente en esos momentos es la necesaria para mantener el nivel de GS regulado. En la Figura 6 también se encuentra el nivel de GS cuando no existe infusión de insulina, esto es, en lazo abierto.

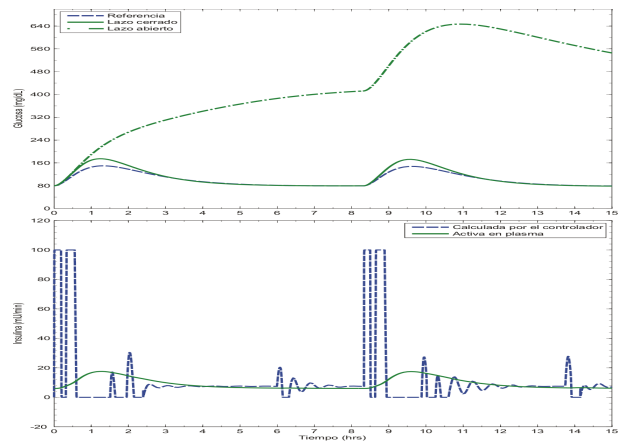


Figura 5. Implementación del Controlador Nominal H_∞ .

Las Figuras 6 y 7 muestran el desempeño del controlador robusto cuando los parámetros inciertos, descritos en la Sección IV, han sido modificados al 80% y 120% de su valor nominal respectivamente. Se aprecia que en ambos casos, el nivel de GS del diabético tiene un desempeño deteriorado comparado con el del caso nominal. Sin embargo, se puede observar que la dinámica de la GS en lazo abierto, cuando los parámetros inciertos han sido modificados,

tienen pendientes más rápidas para alcanzar niveles hiperglucémicos. Se puede apreciar que el controlador robusto muestra una dinámica mejor en el cálculo de la insulina a suministrar en comparación con el controlador nominal. Las simulaciones correspondientes a la implementación del controlador robusto cuando los parámetros del modelo son nominales no son mostradas ya que su desempeño es mejor que el de la Figura 6.

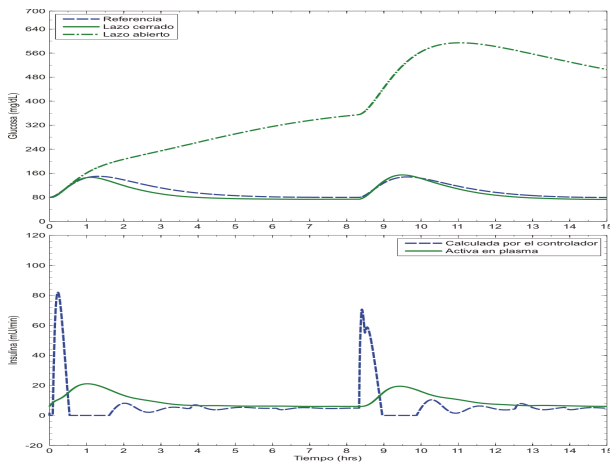


Figura 6. Control Robusto ante variaciones paramétricas del 80 % .

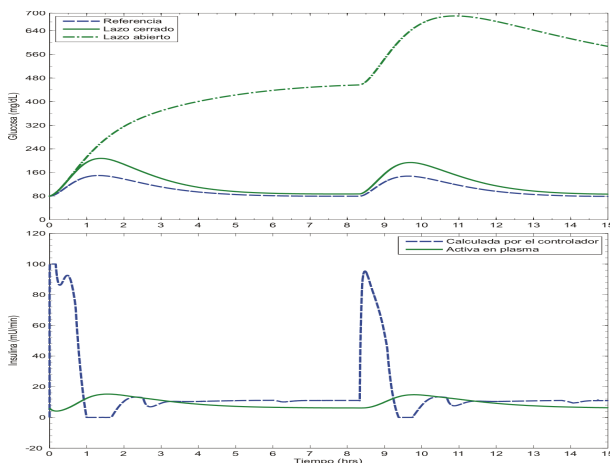


Figura 7. Control robusto ante variaciones paramétricas del 120 %

V. CONCLUSIONES

Se han diseñado algoritmos de control robustos para el suministro automático de insulina en pacientes con DMT1. El modelo propuesto por R. Hovorka ha sido empleado para hacer la síntesis de los controladores. Se diseñó un controlador robusto que puede manejar incertidumbres paramétricas con una variación del 120 % de su valor nominal. La implementación de los controladores, así como las variaciones paramétricas se han llevado a cabo en el modelo no lineal. La insulina calculada por el controlador robusto

y proporcionada a un modelo dinámico de una bomba de infusión hace pensar que es posible su implementación en dispositivos electrónicos.

VI. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido auspiciado con recursos del Proyecto PROMEP/103.5/07/2636. H. Lagunes-Espinosa agradece al CONACyT por la beca otorgada para sus estudios de Maestría con número 220895.

REFERENCIAS

Manrique, C. y D.G. Silva (2006). *Apoptosis de las Células Beta del Páncreas Durante la Diabetes de Tipo 1*. Rev Fac Med Univ Nac Colomb 2006 Vol. 54 No. 3

Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2007, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.

Sanzana M.G. (2009). *Complicaciones Crónicas de la Diabetes Mellitus I: Fisiopatología, Nefropatía Diabética*. Medwave. Año IX, No. 10 Octubre 2009.

Bellazzi, R., Nucci, G., y Cobelli, C. (2001). *The subcutaneous route to insulin-dependent diabetes therapy*. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 20(1), 54-64. (<http://www.minimed.com>, <http://www.disetronic.com>)

R. Hovorka, V. Canonico, L.J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M.O. Federici, T.R. Pieber, H.C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, and M.E. Wilinska. (2004). *Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes*. *Physiological Measurement*. 25:905-920, 2004.

Parker, R. S., Doyle III, F. J., y Peppas, N. A. (1999). *A model-based algorithm for blood glucose control in type 1 diabetes patients*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 46(2), 148-157.

Trajanosky, Z. y P. Wach. (1998). *Neural predictive controller for insulin delivery using the subcutaneous route*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 45(9), 1122-1134.

Sorensen, J. T. (1985). *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. Ph.D. thesis, Department of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge.

Ruiz-Velázquez, E., R. Femat y D.U. Campos-Delgado. (2004). *Blood glucose control for type 1 diabetes mellitus: A robust tracking H_∞ problema*. Control Engineering Practice 12 (2004) 1179-1195.

R. Femat, E. Ruiz-Velázquez, and G. Quiroz. (2009). *Weighting Restriction for Intravenous Insulin Delivery on T1DM Patient via H_∞ Control*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 6, No. 2, April 2009.

Adiwinata Gani, Andrei V. Gribok, Srinivasan Rajaraman, W. Kenneth Ward, and Jaques Reifman. (2009). *Predicting Subcutaneous Glucose Concentration in Humans: Data-Driven Glucose Modeling*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 56, no. 2, February 2009.

Daniel A. Finan, Howard Zisser, Lois Jovanovic, Wendy C. Bevier, Dale E. Seborg. (2006). *Identification of Linear Dynamic Models for Type 1 Diabetes: A Simulation Study*. Pendiente

Youqing Wang, Eyal Dassau, Francis J. Doyle, III. (2010). *Loop Control of Artificial Pancreatic β -Cell in Type 1 Diabetes Mellitus Using Model Predictive Iterative Learning Control*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 57, NO. 2, February 2010.

Georgios D. Mitsis, Mihalis G. Markakis, and Vasilis Z. Marmarelis. (2009). *Nonlinear Modeling of the Dynamic Effects of Infused Insulin on Glucose: Comparison of Compartmental With Volterra Models*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 56, No. 10, October 2009.

Doyle, J.C., Glover, K., Khargonekar, P.P., y Francis, B.A. (1989). *State-space solutions to standard H_2 and H_∞ control problems*. IEEE Transactions on Automatic Control, Vol. 34, 831-847, 1989.

K. Zhou, J.C. Doyle. (1997). *Essentials of Robust Control*. Prentice Hall, 1997.