

Control Neuronal Óptimo Inverso de Glucosa en la Sangre para Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1

Blanca S. Leon¹, Edgar N. Sanchez¹, Alma Y. Alanis² and Eduardo Ruiz-Velazquez²

Abstract— En este artículo, se aplica control neuronal óptimo inverso para el seguimiento de trayectorias en el control de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1). La ley de control calcula la tasa de liberación de insulina con el fin de prevenir hiperglucemia o hipoglucemia en pacientes con DMT1. Se usan dos modelos: 1) un modelo compartamental no lineal para obtener el comportamiento de un paciente con diabetes mellitus tipo 1 y 2) un modelo neuronal que se obtiene con un identificador neuronal en línea, el cual usa una red neuronal recurrente, entrenado con un filtro de Kalman extendido (FKE); lo último permite la aplicabilidad del control neuronal óptimo inverso. El algoritmo propuesto se sintoniza para que siga una trayectoria deseada; esta trayectoria reproduce la absorción de glucosa de una persona sana. El esquema de control es capaz de controlar los niveles de glucosa en la sangre.

I. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una enfermedad metabólica causada por la destrucción de las células β del páncreas las cuales se encargan de producir la insulina. La diabetes mellitus (DM) es uno de los problemas de salud más costosos y una de las principales causas de muerte en el mundo. 171 millones de personas fueron afectadas por la DM en el 2000 y se estima que el número incrementará a 366 millones en el 2030 [1]. De acuerdo a la Federación Internacional de la Diabetes, en el 2010 los gastos globales para tratar y prevenir la diabetes y sus complicaciones fueron de al menos US \$ 376 billones y en el 2030 esta cantidad aumentará a US \$ 490 billones. USA invirtió un promedio estimado de US \$7,873 por persona en el 2010. Considerando todos los problemas relacionados con la DM, el desarrollo de un páncreas artificial es aún una difícil tarea.

Los niveles normales de glucosa en la sangre están entre 90 y 110mg/dl; Los pacientes con DMT1 pueden presentar dos condiciones; hiperglicemia la cual significa altos niveles de glucosa en el plasma en la sangre (mayor a 180mg/dl) o hipoglucemia (menor a 70mg/dl) lo cual significa niveles menores a los normales de glucosa en la sangre. Para prevenir condiciones de hipoglucemia, las personas con DMT1 necesitan inyecciones de insulina. Las elevaciones crónicas de glucosa en la sangre pueden traer complicaciones crónicas tales como enfermedades cardiovasculares, nefropatía,

neuropatía, amputación y la retinopatía. Si el paciente presenta largos periodos de hiperglicemia este podría experimentar cetoacidosis metabólica, y posiblemente la muerte.

Actualmente existen modelos representando la dinámica glucosa-insulina, estos van desde modelos simples [2] a modelos muy detallados [3]. Aun cuando la glucosa se puede medir en tiempo real, es difícil aplicar métodos determinísticos para estimar la cantidad de insulina liberada basados en estos modelos, debido a la incertidumbre de los parámetros y a la complejidad asociada con las mediciones [4]. Por lo tanto la identificación neuronal es una excelente opción para determinar modelos que representen la dinámica glucosa-insulina.

Nuestro objetivo es obtener un modelo el cual capture el comportamiento no lineal del complejo modelo de Sorensen [3] con el fin de poder diseñar un algoritmo para la liberación automática de insulina. Este artículo se enfoca en el modelo y el control porque esto permite representar un paciente virtual, para la predicción y evaluación del controlador propuesto [5].

Actualmente, algunos autores han trabajado para desarrollar un controlador apropiado para la DMT1 [6] [7] [8] [9] [10]. Estos trabajos utilizan técnicas como el control predictivo basado en modelo, control adaptativo e incluso PID basado en modelo. La técnica utilizada en este trabajo es el control óptimo inverso en tiempo discreto para sistemas no lineales [5], esta estrategia se basa en una función de almacenamiento cuadrática, la cual se puede seleccionar como una función de control de Lyapunov discreta en el tiempo (DTCLF por sus siglas en inglés Discrete-Time Control Lyapunov Function), y en la síntesis de una salida tal que el sistema sea pasivo. Por lo tanto, se logra seguimiento de trayectoria del sistema pasivo con retroalimentación de la salida bajo condiciones de detectabilidad.

El artículo se organiza de la siguiente forma: Primero se obtiene el modelo que representa la dinámica glucosa-insulina; después se explica la ley de control óptimo inverso, finalmente se muestran algunos resultados de las simulaciones y se presentan importantes conclusiones.

II. MODELO QUE REPRESENTA LA DINÁMICA GLUCOSA-INSULINA

A. Modelo fisiológico

Con el fin de reproducir el comportamiento de un paciente con DMT1 se usa el modelo propuesto por Sorensen [3], este es un modelo complejo que describe la dinámica

¹CINVESTAV, Unidad Guadalajara, Apartado Postal 31-438, Plaza La Luna, Guadalajara, Jalisco, C.P. 45091, Mexico, e-mail: sanchez@gdl.cinvestav.mx

²CUCEI, Universidad de Guadalajara, Apartado Postal 51-71, Col. Las Aguilas, C.P. 45080, Zapopan, Jalisco, Mexico. e-mail: almay-alanis@gmail.com

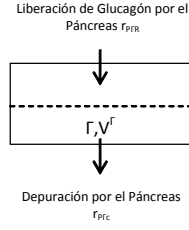


Fig. 1. Diagrama esquemático para el Glucagón.

de la glucosa-insulina. El modelo consiste de 3 subsistemas que representan: las dinámicas de la glucosa, insulina y glucagón, cada uno con tasas metabólicas para acoplar los tres subsistemas. El modelo fisiológico se obtiene dividiendo el cuerpo en seis compartimentos los cuales representan: 1) el cerebro incluyendo el sistema nervioso central, 2) el corazón y los pulmones, 3) la periferia, 4) el intestino incluyendo el estómago y el intestino delgado 5) el hígado implicando los efectos contrarreguladores del glucagón y 6) el riñón para la filtración, la excreción y la absorción de la glucosa. La dirección del flujo sanguíneo está representado por las flechas que conectan cada compartimento. El subsistema para representar la dinámica del glucagón se obtiene con un simple compartimento, como el que se muestra en la Fig. 1.

El balance de masas para la glucosa viene de la Fig. 2 y resulta en 8 ecuaciones diferenciales ordinarias (por sus siglas en inglés ODE's) las cuales son no-lineales como resultado de las tasas metabólicas. El balance de masas para la insulina viene de una figura similar a la anterior y resulta en siete ODE's. El modelo del páncreas se elimina para representar la respuesta endógena negativa C-péptido a la glucemia y tiene escalas de concentración absoluta fijas en las fuentes metabólicas y sumideros tales que la respuesta de la diabetes a cualquier combinación particular local de concentración de glucosa, insulina y glucagón sería la misma que la respuesta normal bajo condiciones similares [3]. En el trabajo reportado por Quiroz [11] las dinámicas del modelo compartamental propuesto por Sorensen se representa por las siguientes ODE's: (para más detalles vea [11].)

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= 1.685x_3 - 2.297x_1 + 0.612x_2 \\
\dot{x}_2 &= 0.476x_1 - 0.476x_2 - 15.555 \\
\dot{x}_3 &= 0.427x_1 - 3.166x_3 + 0.913x_5 + 0.731x_6 + 1.094x_7 - 0.724 \\
\dot{x}_4 &= 0.901x_3 - 0.901x_4 - 1.785 + \Gamma_{meal} \\
\dot{x}_5 &= 0.099x_3 + 0.402x_4 - 0.501x_5 \\
&\quad + 6.175x_{16} (2.7 \tanh(0.389x_{19}) - x_{18}) \\
&\quad \times (1.42 - 1.41 \tanh(0.006x_5 - 0.308)) \\
&\quad - 4.505x_{17} (1 + \tanh(0.024x_5 - 3.611)) \\
\dot{x}_6 &= 1.53x_3 - 1.53x_6 - 10.721 \tanh(0.11x_6 - 50.60) - 10.721 \\
\dot{x}_7 &= 1.451x_3 - 2.748x_7 + 1.296x_8 \\
\dot{x}_8 &= 0.2x_7 - 0.2x_8 - 0.005x_8 \\
&\quad \times (7.03 + 6.52 \tanh(0.015x_{15} - 1.967)) \\
\dot{x}_9 &= 1.73x_{10} - 1.73x_9
\end{aligned}$$

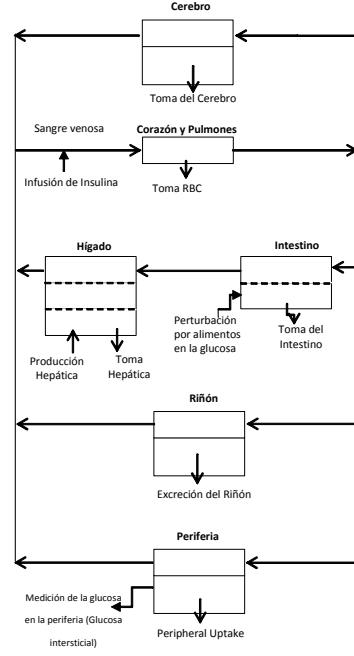


Fig. 2. Representación esquemática del modelo compartamental para obtener el balance de masa de la glucosa. El diagrama incluye una ruta para la entrada de control y la perturbación en la glucosa por los alimentos.

$$\begin{aligned}
\dot{x}_{10} &= 0.454x_9 + 0.909x_{12} + 0.727x_{13} + 1.06x_{14} - 3.151x_{10} + i(t) \\
\dot{x}_{11} &= 0.765x_{10} - 0.765x_{11} \\
\dot{x}_{12} &= 0.094x_{10} + 0.378x_{11} - 0.789x_{12} \\
\dot{x}_{13} &= 1.411x_{10} - 1.835x_{13} \\
\dot{x}_{14} &= 1.418x_{10} - 1.874x_{14} + 0.455x_{15} \\
\dot{x}_{15} &= 0.05x_{14} - 0.111x_{15} \\
\dot{x}_{16} &= 0.048 - 0.045 \tanh(0.077x_{12} - 1.477) - 0.04x_{16} \\
\dot{x}_{17} &= 0.08 \tanh(0.025x_{12}) - 0.04x_{17} \\
\dot{x}_{18} &= 0.02 \tanh(0.389x_{19}) - 0.015x_{18} - 0.007 \\
\dot{x}_{19} &= (2.93 - 2.10 \tanh(0.041x_3 - 2.5498)) \\
&\quad \times (0.105 - 0.049 \tanh(0.049x_{10} - 0.4982)) - 0.08x_{19}
\end{aligned}$$

La salida del sistema es $y = x_8$, la cual representa la glucosa en el fluido intersticial de la periferia; la entrada del sistema es $u = [\Gamma_{meal}, i(t)]$. Γ_{meal} es la glucosa que absorbe el intestino del paciente con cada comida, $i(t)$ es la evolución en el tiempo de la insulina en el plasma después de un bolo o una dosis subcutánea basal suministrada al paciente por medio de la bomba de insulina.

B. Identificación Neuronal en Línea

Las redes neuronales artificiales (ANN) se han aplicado con éxito para el reconocimiento de patrones, clasificación de patrones y modelado debido a sus características no lineales. Las redes neuronales más usadas son: feedforward y redes neuronales recurrentes. Diferentes autores han demostrado la viabilidad de la utilización de redes neuronales recurrentes, arquitecturas en aplicaciones tales como identificación de sistemas y control [12], [13] prin-

principalmente el RMLP (Recurrent Multi-Layer Perceptron). Si se elige el RMLP, la estructura del modelo neuronal se reduce a la selección de: 1) las entradas de la red y 2) la arquitectura interna de la red.

Un enfoque muy común es usar las estructuras de los modelos lineales pero con una arquitectura interna de red neuronal tipo MLP. Esto tiene varias ventajas, por ejemplo: 1) Es una extensión natural de los bien conocidos modelos lineales, 2) La arquitectura interna puede expandirse gradualmente con una gran flexibilidad necesaria para modelar relaciones no lineales complejas, 3) las decisiones estructurales requeridas por el usuario son reducidas a un nivel en que son razonables de manejar 4) son convenientes para el diseño de sistemas de control [14]. La estructura seleccionada en este artículo es la NNARX (acrónimo para Neural Network AutoRegresive eXternal input); el vector de salida para la ANN se define como el vector de regresión de una estructura de un modelo lineal AutorRegresive eXternal input (ARX) [15].

Esta estructura permite encontrar series de tiempo $\hat{y}(N+1), \dots, \hat{y}(N+M)$ hasta el tiempo M después del entrenamiento con la secuencia $\hat{y}(1), \dots, \hat{y}(N)$ hasta el tiempo N ; donde $\hat{y}(\bullet)$ es la predicción del valor real de $y(\bullet)$. Igual que para la versión lineal, estos predictores son siempre estables, debido a que son solamente una relación algebraica entre la predicción, entradas pasadas y salidas pasadas. Esto es particularmente importante en el caso no lineal, debido a que el estudio de la estabilidad es mucho más complejo que para sistemas lineales. Para muchas aplicaciones de control es preferente expresar el modelo en una forma afin, la cual puede ser representada por las siguientes ecuaciones:

$$y_{k+1} = f(x_k) + g(x_k)u_k \quad (1)$$

$$= f(y_k, y_{k-1}, \dots, y_{k-q+1}) + gu_k$$

donde q es la dimensionalidad del espacio de estado y g es la matriz de entrada. En otras palabras, existe un mapeo no lineal f , para el cual el valor actual de la salida y_{k+1} es únicamente definido en términos de valores pasados y_k, \dots, y_{k-q+1} y valores actuales de la entrada u_k .

Considerando que es posible definir:

$$\phi_k = [y_k \dots y_{k-q+1}]^T$$

el cual es similar al vector de regresión de una estructura de modelo lineal ARX; entonces el mapeo no lineal f puede ser aproximado por una red neuronal definida como:

$$y_{k+1} = \varphi(\phi_k, w^*) + w'^* u_k + \varepsilon$$

donde w^* es un vector de pesos ideales, w'^* es un vector de pesos ideales para las entradas y ε es el modelo del error; tal red neuronal puede ser implementada en forma de predictor como

$$\hat{y}_{k+1} = \varphi(\phi_k, w) + w' u_k \quad (2)$$

donde w es el vector que contiene los parámetros ajustables en la red neuronal y w' es un vector de pesos fijos para las entradas, esto se usa para asegurar controlabilidad en el modelo neuronal.

El RMLP usado en este trabajo contiene unidades sigmoideas únicamente en la capa oculta; la capa de salida es lineal. La función sigmoide $S(\bullet)$ se define como:

$$S(\varsigma) = \frac{1}{1 + \exp(-\beta\varsigma)}, \beta > 0$$

donde ς es cualquier variable de valor real.

B.1 Algoritmo de entrenamiento FKE

El filtro de Kalman (FK) estima el estado de un sistema lineal con estados adicionales y salida de ruido blanco [16] [17]. En la aplicación del filtro de Kalman al entrenamiento de redes neuronales, los pesos sinápticos de la red neuronal son los estados que el filtro de Kalman estima. Debido al hecho de que el mapeo de la red neuronal es no lineal, se requiere un filtro del tipo filtro de Kalman extendido (FKE) [18]. El objetivo del entrenamiento es encontrar los valores de los pesos óptimos los cuales minimicen la predicción del error. El algoritmo modificado para el filtro de Kalman extendido (FKE) se define por:

$$w_{k+1} = w_k + K_k [y_k - \hat{y}_k]$$

$$K_k = P_k H_k^T M_k$$

$$P_{k+1} = P_k - K_k H_k P_k + Q_k$$

con

$$M_k = [R_k + H_k P_k H_k^T]^{-1}$$

$$e_k = y_k - \hat{y}_k$$

donde $e_k \in \mathfrak{R}$ es la aproximación del error, es la predicción del error asociado a la matriz de covarianza en el paso k , $w \in \mathfrak{R}^L$ es el vector de pesos (estado), L es el número respectivo de pesos en la red neuronal, y es la salida del sistema, \hat{y} es la salida de la red neuronal, $K \in \mathfrak{R}^L$ es el vector de ganancias de Kalman, $Q \in \mathfrak{R}^{L \times L}$ es la matriz de covarianza asociada al ruido del estado, $R \in \mathfrak{R}$ es la matriz de covarianza asociada a la medición del ruido; $H \in \mathfrak{R}$ es un vector, en el cual cada entrada (H_{IJ}) es la derivada de una salida de la red neuronal (\hat{y}) con respecto a un peso de la red neuronal y (w_j) definido como:

$$H_{ij,k} = \left[\frac{\partial \hat{y}_k}{\partial w_{j,k}} \right]_{w_{i,k}=w_{i,k+1}}^T$$

donde $i = 1, \dots, m$; $j = 1, \dots, L$. Usualmente P y Q se inicializan como matrices diagonales, con entradas $P(0)$ y $Q(0)$ respectivamente. Es importante señalar que H_k , K_k

y P_k son acotadas para el FKE; para una explicación detallada vea [16]. Los ruidos de medición y proceso se caracterizan típicamente como media cero, los ruidos blancos con covarianzas dadas por $\delta_{k,,j}R_k$ y $\delta_{k,,j}Q_k$, respectivamente por $\delta_{k,j}$ una función delta Kronecker (cero para $k \neq l$ y 1 para $k = l$) [19]. Con el fin de simplificar la notación en este documento las covarianzas se representan por sus respectivas matrices asociadas, R_k y Q_k para los ruidos y P_k para la predicción del error.

III. CONTROL NEURONAL ÓPTIMO INVERSO

Considerando un sistema no lineal afin, con una salida y_k (para asegurar pasividad) dado como:

$$x_{k+1} = f(x_k) + g(x_k)u_k \quad (3)$$

$$y_k = h(x_k) + J(x_k)u_k \quad (4)$$

donde $x \in \mathfrak{R}^n$ es el estado del sistema en el tiempo $k \in N$, $u, y \in \mathfrak{R}^m$ $f : \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}^n$, $g : \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}^{n \times m}$, $h : \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}^m$, y $J : \mathfrak{R}^n \rightarrow \mathfrak{R}^{m \times m}$ son mapeos suaves y acotados. $f(0) = 0$ y $h(0) = 0$. N denota el conjunto de enteros no negativos.

En [5], se establece que si se tiene un sistema afin no lineal discreto en el tiempo como (3) con una función de Lyapunov para control en tiempo discreto como:

$$V(x_k, x_{\delta,k}) = \frac{1}{2}(x_k - x_{\delta,k})^T K^T P K (x_k - x_{\delta,k}) \quad (5)$$

donde $x_{\delta,k}$ es la trayectoria deseada y K es una matriz de ganancia adicional para modificar la tasa de convergencia del error de seguimiento. La salida definida como:

$$y_k = h(x_k, x_{\delta,k+1}) + J(x_k)u_k \quad (6)$$

la cual es cero estado detectable con (5) y satisface la condición de pasividad

$$V(x_{k+1}, x_{\delta,k+1}) - V(x_k, x_{\delta,k}) \leq y_k^T u_k$$

En esta estrategia de control la ley de control es óptima inversa en el sentido de que minimiza una funcional de costo dada como:

$$C = \sum_{k=0}^{\infty} L(x_k, x_{\delta,k}, u_k)$$

Entonces, el sistema (1) con la salida (6) es asintóticamente estabilizado por la retroalimentación de la salida $u_k = -y_k$ y la ley de control se define como sigue:

$$u_k = -(I_m + J(x_k))^{-1} h(x_k, x_{\delta,k+1}) \quad (7)$$

con

$$h(x_k, x_{\delta,k+1}) = g^T(x_k) \bar{P} (f(x_k) - x_{\delta,k+1}) \quad (8)$$

y

$$J(x_k) = \frac{1}{2} g^T(x_k) \bar{P} g(x_k) \quad (9)$$

si

$$f^T \bar{P} f + x_{\delta,k+1}^T \bar{P} x_{\delta,k+1} - f^T \bar{P} x_{\delta,k+1} +$$

$$x_{\delta,k+1}^T \bar{P} f - (x_k - x_{\delta,k})^T \bar{P} (x_k - x_{\delta,k}) \leq 0,$$

donde I_m es la matriz de identidad $m \times m$, $(\cdot)^{-1}$ significa la inversa, y $\bar{P} = K^T P K$ es una matriz definida positiva.

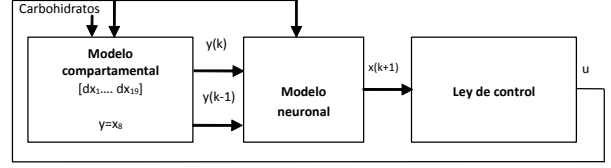


Fig. 3. Diagrama a bloques en lazo cerrado para la ley de control.

IV. RESULTADOS DE SIMULACIÓN

A. Diagrama de Control para la Estrategia de Control

La Fig. 3 es un diagrama a bloques el cual representa como el modelo compartamental está conectado al identificador en línea, y como el modelo neuronal se usa para determinar la ley de control. El modelo compartamental toma como entrada la glucosa absorbida por el intestino del paciente con cada comida y la insulina en plasma después de un bolo o una dosis basal de insulina subcutánea como condiciones iniciales, entonces el identificador en línea captura la dinámica del modelo compartamental y se obtiene el modelo neuronal. El modelo neuronal se usa para calcular la ley de control y obtener la dosis de insulina que será suministrada al modelo compartamental y al modelo neuronal.

B. Simulación del modelo compartamental

Los datos experimentales de la glucosa en sangre se obtienen usando la bomba de insulina Paradigm[®] Real-time y el sistema de monitoreo continuo de glucosa (CGMS) de MiniMed Inc. Este dispositivo incluye una bomba de insulina para la infusión subcutánea continua de insulina y un sensor subcutáneo para medir la glucosa intersticial en la sangre. La bomba de insulina libera tasas preprogramadas y bolos preprandiales vía subcutánea. Esta información la registra el paciente en base a su condición en particular, en tal caso, que el nivel de glucosa en la sangre se mantenga en rangos euglucémicos. Sumado a esta información, el paciente incluye en la bomba de insulina la cantidad de carbohidratos ingeridos en cada comida. El sensor de glucosa es conectado al paciente subcutáneamente, que a su vez está conectado a un transmisor inalámbrico el cual proporciona una muestra de glucosa en la sangre intersticial cada cinco minutos al CGMS incluido en la bomba de insulina. De esta forma es posible obtener la interacción entre los niveles de glucosa en la sangre, la insulina que se suministra y las comidas. Después del tiempo de vida del sensor (3 días), la bomba de insulina y el sensor deben ser desconectados del cuerpo del paciente. En ese momento, los datos experimentales con concentración de glucosa en la sangre, la infusión subcutánea de insulina y los gramos de carbohidratos en las comidas pueden ser almacenados en la computadora.

La simulación se hace con datos reales los cuales se obtuvieron de un paciente con las siguientes características: sexo femenino, 23 años, 14 años padeciendo DMT1, 1.68 m de altura y un peso de 58.5kg. La paciente no presenta alguna complicación o enfermedad asociada a la diabetes

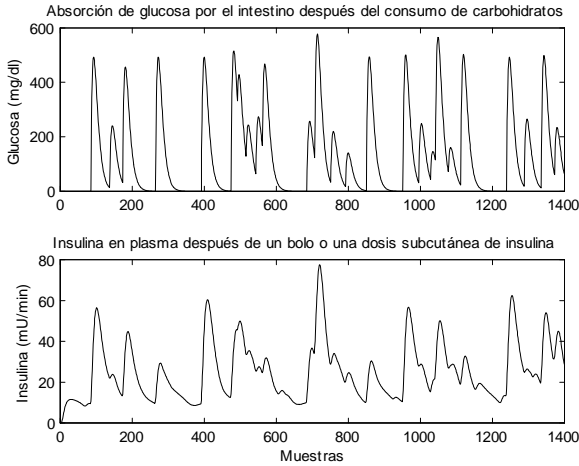


Fig. 4. Evolución en el tiempo para la absorción de glucosa en el intestino e insulina en el plasma.

mellitus. Los datos se seleccionaron de entre cinco días normales de la paciente, bajo supervisión médica, con una ingesta estandar (tres comidas por día y algunos entremeses) y sin actividades de ejercicio. Para la paciente, el contenido de carbohidratos en gramos de las comidas son de 55, 15, 15, 25, 50, 17, 75, 40, 45, 20, 25, 45, 60, 22, 35, 55, 15, 45, 15, 60, 30, 25, 70, 70, 30, 15, 15, 65, 25, 80, 25, 60. Los bolos de insulina programados para prevenir hiperglicemia son los siguientes 8, 2.5, 0.1, 0.6, 4.2, 1.5, 8.5, 3.6, 4.0, 1.8, 2.2, 3.8, 5.9, 2, 3.1, 4.8, 3, 4.6, 1.3, 5.5, 2.7, 3.5, 6.5, 6.3, 2.7, 4.6, 0.1, 5.9, 2.2, 8.3, 2.2, 8 en unidades de insulina. Para obtener los valores de Γ_{meal} , se usa la cantidad de carbohidratos que ingirió en cada comida durante el tiempo que uso el sistema de monitoreo continuo para la glucosa. Con la cantidad de carbohidratos y usando el modelo propuesto por Lehmann et Al. [21], la apariencia de glucosa vía absorción de glucosa del intestino se presenta en la Fig. 4. La Fig. 4 también muestra la insulina suministrada al paciente a través de la bomba de insulina Paradigm Real-time. La evolución en el tiempo de la insulina en el plasma se obtiene usando el modelo propuesto por Berger et Al. [20], la cual representa la administración de insulina vía intravenosa.

C. Identificación en Línea

El modelo neuronal (2) se puede representar en espacio de estados de la siguiente forma:

$$x_{1,k+1} = f_1(x_k) \quad (10)$$

$$x_{2,k+1} = f_2(x_k) + g(x_k)u(x_k) \quad (11)$$

$$\hat{y}_k = x_{2,k}$$

$$y_k = h(x_k, x_{\delta,k+1}) + J(x_k)u_k$$

$$f_1(x_k) = x_{2,k}$$

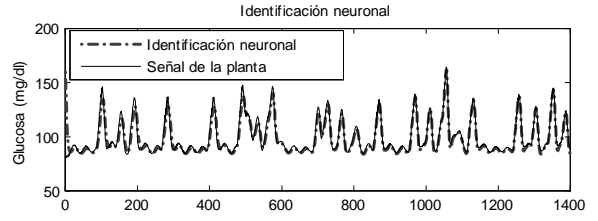


Fig. 5. Identificación de la red neuronal.

$$f_2(x_k) = \sum_{i=0}^5 w_{1i}^{(2)} v_i \text{ with } v_0 = +1$$

$$v_i = \left[S \left(\sum_{j=0}^2 w_{ij}^{(1)} x_j \right) \right] \text{ with } x_0 = +1$$

$$g(x_k) = \begin{bmatrix} 0 \\ w' \end{bmatrix}$$

donde $h(x_k, x_{\delta,k+1})$ es igual a (8) y $J(x_k)$ es igual a (9), $x_{2,k+1}$ es el nivel de glucosa, u_k es la dosis de insulina.

La capa oculta de la red neuronal tiene 5 neuronas, con funciones de activación logísticas, la capa de salida está compuesta por una neurona, con una función de activación lineal. Los valores iniciales para las matrices de covarianza (R, Q, P) son $R_0 = Q_0 = P_0 = 10000$. La recurrencia de las entradas del RMLP es igual a 2. El entrenamiento se realiza en línea, usando el algoritmo de aprendizaje FKE en una configuración serie paralelo; para este caso las salidas retrasadas se toman de datos experimentales. El error de predicción es 10^{-4} . La Fig. 5 muestra los resultados para el identificador de la red neuronal y el error de identificación. El tiempo de muestreo es de 5 minutos debido a que el sistema de monitoreo continuo de glucosa Paradigm Real-time toma una muestra cada 5 minutos.

D. Implementación de la Ley de Control

P y K se eligen de la siguiente forma:

$$P = \begin{bmatrix} 14 & 11.5 \\ 11.5 & 14 \end{bmatrix} \text{ y } k = \begin{bmatrix} 46 & 0 \\ 0 & 6.5 \end{bmatrix}$$

$$\text{y } \bar{P} = k^T P k$$

La trayectoria de referencia se obtiene usando el modelo propuesto por Lehmann et Al. [21] con el propósito de tomar en cuenta el efecto postprandial. Para asegurar valores positivos de la insulina se usa el valor absoluto de la ley de control (7). El seguimiento de trayectoria y el seguimiento del error se muestran en la Fig. 6. En la Fig. 7 se muestra la diferencia entre la glucosa en el plasma tomada del paciente con el sistema de monitoreo continuo de glucosa y la glucosa en plasma calculada con la ley de control propuesta. La Fig. 7 también muestra la diferencia entre la insulina suministrada al paciente con la bomba de insulina y la insulina que fue calculada con la ley de control propuesta. El promedio de la insulina suministrada por la bomba es de 25.47mU/min y el promedio de la insulina calculada por la ley de control propuesta es de 26.81mU/min.

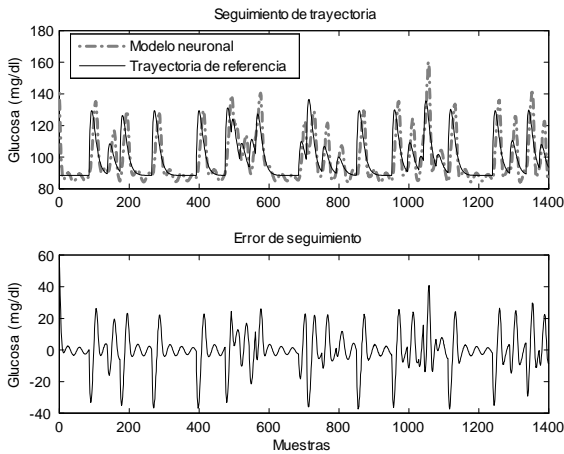


Fig. 6. Seguimiento de la glucosa en plasma para un paciente con DMT1.

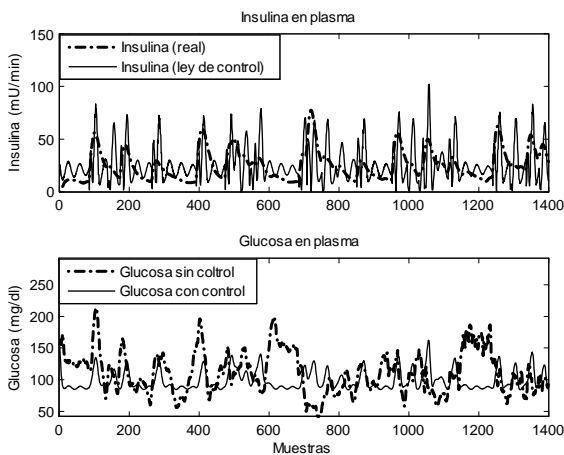


Fig. 7. Esta figura muestra que la ley de control es capaz de controlar los periodos de hipoglucemia y de hiperglucemia en un paciente con DMT1.

V. CONCLUSIONES

Este artículo propone el uso de redes neuronales recurrentes (RNN) para el modelado y control de la dinámica glucosa-insulina en pacientes con DMT1. La RNN usada en los experimentos, captura muy bien la complejidad asociada con los niveles de glucosa en la sangre para pacientes con DMT1. En este trabajo la RNN propuesta se usa para obtener un modelo matemático afín para representar la dinámica de la diabetes mellitus tipo 1. El modelo matemático se obtiene con el propósito de aplicar control neuronal óptimo inverso. Una vez que el modelo se obtiene, se desarrolla una ley de control inversa, basada en este modelo. Los resultados de simulación ilustran la aplicabilidad del esquema propuesto. De hecho, este sistema mejora mucho la regulación del nivel de glucosa en pacientes con DMT1, aumentando ligeramente la cantidad de insulina.

Agradecimientos: Los autores agradecen el apoyo de la SEP México, por medio del proyecto PROMEP/103.5/11/6290 y al CONACYT México, por medio de los proyec-

tos 57801Y y 103191Y.

REFERENCES

- [1] S. Wild, G. Roglic, A. Green and R. Sicree, "Global prevalence of Diabetes", *Diabetes Care*, 27, 1047-1053 (2004).
- [2] R. N. Bergman, Y. Z. Ider, C. R. Bowden, and C. Cobelli, "Quantitative estimation of insulin sensitivity", *Am. J. Physiology, Endocrinology and Metabolism*, vol. 235, pp. 667–677, 1979.
- [3] J. T. Sorensen, *A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes*, Ph.D. Thesis, MIT, USA, 1985.
- [4] M. A. Gonzalez-Olvera, A. G. Gallardo Hernandez, Y. Tang, M. C. Revilla-Monsalve and S. Islas-Andrade, "A Discrete-Time Recurrent Neurofuzzy Network for Black-Box Modeling of Insulin Dynamics", *International Journal of Neural Systems*, vol. 20, no. 2, pp. 149–158, 2010.
- [5] F. Ornelas, E. N. Sanchez and A. G. Loukianov, "Discrete time inverse optimal control for nonlinear systems trajectory tracking", *Proceedings of the 49th IEEE Conference on Decision and Control*, pp. 4813-4818, 2010.
- [6] R. Hovorka, "Management of diabetes using adaptative control", *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, vol. 19, pp. 309-325, 2005.
- [7] G. Marchetti, M. Barolo, L. Jovanovic, H. Zisser and D. E. Seborg, "An improved PID switching control strategy for type 1 diabetes", *Proceedings of the IEEE EMBS Annual International Conference*, 2006.
- [8] M. W. Percival, H. Zisser, L. Jovanovic and F. J. Doyle, "Closed-loop control and advisory mode evaluation of an artificial pancreatic β cell: use of proportional-integral-derivative equivalent model-based controllers", *Journal of Diabetes Science and Technology*, pp. 636-644, 2008.
- [9] Y. Wang, E. Dassau, F. J. Doyle, "Closed-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, 2010.
- [10] Zlatko Trajanoski, Paul Wach, "Neural Predictive Controller for Insulin Delivery Using the Subcutaneous Route", *IEEE Transactions on biomedical engineering*, vol. 45, no. 9, 1998.
- [11] G. Quiroz, R. Femat, "On hyperglycemic glucose basal levels in Type 1 Diabetes Mellitus from dynamic analysis", *Mathematical Biosciences* 210 (2007) 554-575
- [12] G. A. Rovithakis and M. A. Chistodoulou, *Adaptive Control with Recurrent High-Order Neural Networks*, Springer Verlag, New York, USA, 2000.
- [13] E. Ruiz-Velázquez, R. Femat and D. U. Campos-Delgado, "Blood glucose control for type 1 Diabetes Mellitus: A tracking H_∞ problem", *Control Engineering Practice*, vol. 12, pp. 1179-1195, 2004.
- [14] M. Norgaard, N. K. Poulsen, and O. Ravn, "Advances in Derivative-Free State Estimation for Nonlinear Systems", *Technical Report IMM-REP-1988-15* (revised edition), Technical University of Denmark, 2000.
- [15] E. N. Sanchez, A. Y. Alanis and J. J. Rico, "Electric Load Demand Prediction using Neural Networks Trained by Kalman Filtering", *Proceedings of the IEEE International Joint Conference on Neural Networks*, Budapest, Hungary, 2004.
- [16] Y. Song and J. W. Grizzle, "The extended Kalman filter as local asymptotic observer for discrete-time nonlinear systems", *Journal of Mathematical Systems, Estimation and Control*, 5:1, 59-78 (1995).
- [17] R. Grover and P. Y.C. Hwang, *Introduction to Random Signals and Applied Kalman Filtering*, Second edition, Wiley, New York, USA (1992).
- [18] A. Y. Alanis, E. N. Sanchez and A. G. Loukianov, "Discrete time adaptive backstepping nonlinear control via high order neural networks", *IEEE Transactions on Neural Networks*, 18:4, 1185-1195 (2007).
- [19] S. Haykin, *Kalman Filtering and Neural Networks*, John Wiley and Sons, New York, USA, (2001).
- [20] M. Berger and D. Rodbard, "Computer Simulation of Plasma Insulin and Glucose Dynamics after Subcutaneous Insulin Injection", *Diabetes Care*, Vol. 12, pp. 725-736, 1989.
- [21] E. D. Lehmann, T. Deutsch, "A physiological model of glucose-insulin interaction in type I diabetes mellitus", *Journal on Biomedical Engineering*, vol. 14, pp. 235-242, 1992.