

## Nuevas Estrategias de Control Glucémico en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1

Pablo S. Rivadeneira <sup>a,b,\*</sup>, Juan E. Sereno <sup>a,b</sup>, Michelle A. Caicedo <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Minas, Grupo GITA, Cra. 80#65-223, Medellín, Colombia.

<sup>b</sup> INTEC – CONICET, Grupo de Control de Procesos, Güemes 3450, Santa Fe, Argentina.

### Resumen

Actualmente la diabetes mellitus es un problema de salud pública mundial. En este trabajo, se proponen estrategias de control para mantener los niveles de glucosa en sangre de pacientes diabéticos tipo 1 en los rangos ideales en pro de la salud del paciente y su calidad de vida. La primera estrategia propone una retroalimentación de estados con restricciones de positividad, que en términos médicos representa la eliminación de episodios de hipoglucemia durante periodos prolongados de ayuno. Posteriormente, se realiza una extensión para lograr el rechazo de las perturbaciones por ingesta de alimentos, mediante el acoplamiento de un control proporcional, integral y derivativo. La segunda estrategia es un control predictivo con entrada impulsiva y regulación hacia una zona objetivo. Finalmente, el desempeño de las estrategias es evaluado en 50 pacientes virtuales extraídos de la literatura y en el Simulador UVa / Padova aprobado por la Food and Drug Administration de EEUU.

### Palabras Clave:

Sistemas de control lineal, Control predictivo basado en modelo, Control PID, Sistemas biomédicos, Control de variables fisiológicas y clínicas, páncreas artificial.

### New Strategies of the Glycemic Control in Diabetes Mellitus Type 1 Patients

### Abstract

Nowadays, diabetes mellitus remains as a public health worldwide problem. In this work, control strategies are proposed to maintain the blood glucose levels of diabetic type 1 patients in the ideal ranges for the sake of its health and quality of life. The first strategy is based on a state feedback but respecting positivity constraints, which in medical terms, is a guaranty of elimination of hypoglycemic episodes for prolonged fasting periods. Besides, an extension of this strategy is developed to achieve disturbance rejection (meal intake) in diurnal periods by coupling it with a proportional, integral and derivative control. The second strategy is a model-based predictive control with impulsive input and regulation towards a target zone. Finally, the performance of both control strategies is assessed in 50 virtual patients extracted from the literature and in the UVa/Padova Simulator approved by the Food and Drug Administration from the United States.

### Keywords:

Linear Control Systems, Model Predictive Control, PID Control, Biomedical Systems, Physiological and Clinic Variables Control, Artificial Pancreas.

## 1. Introducción

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es una enfermedad crónica y autoinmune que causa la destrucción progresiva de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas, lo cual inhibe la producción endógena de insulina y por esta razón se pierde la homeostasis de la glucosa. Esta sustancia en la sangre funciona como principal fuente de energía del cuerpo; su aporte energético es imprescindible para que las células lleven a cabo los procesos biológicos que suceden en el cuerpo (Bogarin-Solano, 2009). Actualmente, la diabetes sigue siendo

un problema de salud pública mundial, con un índice de crecimiento del 3% al 5% anual (Forlenza *et al.*, 2016) y a su vez representa un 6% de los gastos públicos de salud (Perrasse *et al.*, 2006), lo cual revela una necesidad para el desarrollo de terapias eficientes para los pacientes con DMT1, brindando un beneficio tanto social como económico. En Colombia 3 millones de personas son diabéticas, lo que significa una prevalencia de DM del 8% aproximadamente. En las zonas rurales es menor del 2%, esto debido a factores asociados principalmente a la urbanización. Las ciudades destacan por tener una alta tasa de sobrepeso, factor asociado a la

\* Autor para la correspondencia: psrivade@unal.edu.co

enfermedad. En Colombia, la DM se encuentra entre las 5 primeras causas de muerte, y dentro del país su morbilidad también es considerada alta. Dicha morbilidad se encuentra asociada a una mayor ocupación de la red hospitalaria, lo cual ubica a la DM en el cuarto lugar de ocupación. Por lo tanto, la DM genera unos sobrecostos económicos importantes para el sistema nacional de salud pública de Colombia (P. Aschner, 2010).

El Páncreas Artificial (PA) es un sistema compuesto por varios algoritmos de control que emula el funcionamiento natural del páncreas, buscando suministrar la dosis correcta de insulina para regular los niveles de glucosa, haciendo uso de una bomba de insulina subcutánea y realizando cálculos por métodos de realimentación con base en las mediciones de glucosa intersticial obtenidas de sensores de glucosa denominados "CGM" (Continuous Glucose Monitoring, de su sigla en inglés). Con el gran avance de la instrumentación médica, el desarrollo del PA se ha vuelto de gran interés a nivel mundial. Sin embargo, aún no se ha logrado proponer el conjunto de algoritmos que solucionen de manera adecuada las diferentes problemáticas. El control glucémico actual, requiere de algoritmos de control que aborden de manera efectiva la compensación de perturbaciones tales como la comida, el ejercicio y el estrés; manejo del tiempo de retardo entre la aplicación subcutánea de insulina y la medición subcutánea de glucosa; robustez ante la alta variación paramétrica presentada de forma inter e intra paciente; y mantener el desempeño ante errores en la medición del valor real de glucosa en sangre. (Bondía et al., 2010).

Regular la glucemia en periodos nocturnos o de ayuno, presenta las problemáticas mencionadas. El paciente en este periodo de ayuno corre el riesgo de entrar en estado de hipoglucemia o hiperglucemia. Diversos autores proponen tratar el problema a través de algoritmos de alertas de hipoglucemia e hiperglucemia, que basados en predicción a corto plazo deciden el apagado de la bomba de insulina (Abu-Rmileh et al., 2011; Elleri et al., 2010). Pero en ningún caso se ha logrado asegurar la no ocurrencia de dichos episodios, principalmente por la sobreactuación durante los periodos de ayuno/nocturnos y a que se presentan perturbaciones fisiológicas como el "fenómeno del alba" (Elleri et al., 2010; Forlenza et al., 2016; Mohammadridha et al., 2016).

Por otra parte, las problemáticas mencionadas también se encuentran en los periodos de regulación diurna de glucemia. La perturbación más común a la cual una persona está sometida es precisamente la ingesta de comida, en especial de glúcidos que aumentan la concentración de glucosa en sangre. Estos normalmente vienen como carbohidratos dentro de los alimentos y son el suministro directo del azúcar en sangre que necesita el cuerpo para realizar de forma natural sus actividades biológicas. Aunque la actividad física es asociada a un mejoramiento de la enfermedad, para el sistema de control esto resulta en una perturbación más, debido a que no es medible y genera un consumo mayor de glucosa en sangre. Así mismo, suele asociarse el estrés o los cambios de emociones como perturbaciones de las concentraciones de glucemia (Thabit y Hovorka, 2016). Este tipo de perturbaciones no se tratarán en este trabajo, únicamente la ingesta de alimentos.

Este tipo de problemas ha sido uno de los más tratados desde el inicio del desarrollo del PA. Por ejemplo, en (Hovorka et al., 2004) se propuso un MPC no lineal y adaptable para realizar un control glucémico en periodos de ayuno nocturno.

En el trabajo hace uso de datos clínicos tomados de 15 pacientes para realizar simulaciones en base a estos. En (Kaveh et al., 2006) se presenta un controlador por modos deslizantes de alto orden, implementan un algoritmo cuasi-continuo y super-twisting para generar un algoritmo robusto y estabilizante. Sin embargo, se sabe que la respuesta de control producida puede ser altamente desgastante de los actuadores para estas aplicaciones.

En (R. González y Cipriano, 2016) se propuso un controlador difuso de Insulina para el AP. La estrategia se basa en el modelo mínimo de Bergman, aplicando a su vez un filtro de Kalman extendido. El control glucémico se realiza asumiendo el conocimiento del valor de comida ingesta y la infusión continua de insulina. El conjunto de reglas lógicas que proponen los autores facilita la sintonización por parte de los pacientes, sin embargo, este conjunto de reglas podría no ser generalizable debido a la alta variabilidad paramétrica que se presenta intra e inter paciente en el caso de la DMT1.

A pesar de que en la literatura se encuentran diferentes propuestas de control (Colmegna y Sanchez Peña, 2014; Percival et al., 2011), todavía se considera un tema abierto las problemáticas mencionadas, incluyendo la sobredosis de insulina, por lo cual el control proporcional, integral y derivativo (PID) puro no ha sido exitoso en esta aplicación. A esto también se adiciona la individualización automática del controlador para los distintos pacientes para reducir el conocimiento experto de las tecnologías necesario por parte del personal médico y pacientes.

Ahora bien, los métodos de control basados en modelo para la regulación glucémica necesitan del conocimiento preciso de los estados de la dinámica del proceso fisiológico, pero muchos de estos (como la concentración de insulina en sangre, la insulina subcutánea, la concentración de glúcidos) no se pueden medir de manera frecuente como sí la concentración de glucosa subcutánea. Los observadores de estado son la respuesta de teoría de control ante este problema y posibilitan la estimación de dichos estados con base en las mediciones posibles y un modelo del proceso. Particularmente, el tema ha sido abordado en (A. De Gaetano et al., 2005; Palumbo et al., 2012), donde se proponen observadores en base al modelo mínimo de Bergman, el cual cuenta con equilibrios estables que no describen fisiológicamente la realidad, y además tienen una validez de predicción de alrededor de 5 horas.

En primer lugar, el presente trabajo propone una realimentación de estados sintonizada de una manera muy particular, es decir, una sintonización con garantía de positividad tanto de sus estados como de la variable de control. La positividad de estados y control asegura que no se violen límites de sus estados, que en términos médicos, asegura la eliminación de episodios de hipoglucemia; un resultado único en la práctica de la enfermedad dado que ninguna otra estrategia de control reportada en la literatura brinda este tipo de garantía analítica (Abu-Rmileh y Garcia-Gabin, 2011; Mohammadridha et al., 2016). Además, el controlador propuesto, no presentaría problemas de factibilidad, a diferencia de estrategias como el MPC en la solución del problema de optimización.

En segundo lugar, para el control diurno se proponen dos algoritmos de control: i) el primero de ellos es un controlador K+PID, que añade de forma paralela al controlador nocturno un controlador tipo PID para incluir el rechazo de perturbaciones, de igual forma este controlador logra

positividad en la salida y evita la saturación de su acción de control gracias a restricciones adicionales en su sintonización, y ii) el segundo controlador propuesto es un control predictivo basado en modelo por zonas y con acción de control (iZMPC). Dicho controlador logra regular los episodios de hipo e hiperglucemia en todos los pacientes virtuales simulados, esto ante perturbaciones de ingesta de comida como desayunos, almuerzo, cenas y meriendas, que se asumen desconocidas, durante periodos largos de tiempo ( $t > 24h$ ) (Serenó, González y Rivadeneira, 2017). El manejo de restricciones en el MPC permite garantizar la positividad tanto de los estados como la acción de control. Además, la implementación de forma impulsiva permite acercarse mucho más a la práctica, en donde las bombas de insulina actuales funcionan aplicando micro bolus de insulina.

Las estrategias de control propuestas se realizan en base a modelo dinámico de pacientes DMT1 presentado en (Magdelaine et al., 2015). En la práctica, la dinámica glucosa / Insulina se desarrolla en tiempo continuo, mientras que de manera discreta se mide la glucosa subcutánea mediante el CGM. En particular, el tiempo de muestreo del CGM puede variar entre 5 a 15 minutos. Por lo tanto, para la validación de las estrategias de control basadas en modelo propuestas se hace uso de un observador de Luenberguer impulsivo que considera las mediciones del sensor CGM como impulsos, siendo esta una forma más aproximada a la realidad. Para realizar una correcta estimación de los estados, el observador hace uso de las mediciones del sensor CGM y asume el conocimiento de las ingestas de comida. Dicho observador se presenta en detalle en (Rivadeneira et al., 2017b), donde además se expone los criterios de convergencia asintótica del mismo.

Las estrategias de control propuestas se evalúan para el modelo presentado en (Magdelaine et al., 2015) en una cohorte de 17 pacientes provistos por el autor. Además de ello, se realiza una validación preclínica en 33 pacientes virtuales del simulador Uva / Padova aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) del gobierno de Estados Unidos.

El presente documento se encuentra organizado de la siguiente forma: la sección 2 se dedica a describir las características del modelo para DMT1 seleccionado. En la sección 3 se presenta el control por realimentación de estados para regulación durante periodos de ayuno y su extensión a rechazo de ingesta de alimentos. En la sección 4 se presenta el control predictivo por zonas basado en modelo y con acción de control impulsiva. En la sección 5 se presentan los resultados de simulación y validación en el software TIDMS Metabolic Simulator (Simulador UVa/Padova). Finalmente se presentan las conclusiones y perspectivas, acerca de los resultados obtenidos y el trabajo futuro en el tema.

## 2. Modelo de Pacientes con DMT1

Los modelos tradicionales propuestos para la dinámica de la interacción glucosa-insulina en pacientes DMT1 (Bergman, 2005; Bolie, 1961; De Gaetano y Arino, 2000), se diseñaron con base en el tratamiento intravenoso de tolerancia a la glucosa, debido a esto presentan incongruencias que no son compatibles con los resultados clínicos de pacientes diabéticos tratados con la terapia funcional de la insulina (Forlenza et al., 2016). En (Magdelaine et al., 2015) se propone un modelo basado en la terapia funcional de la insulina que ha mostrado buena aceptación en la práctica clínica. Las principales

características del modelo son una buena predicción a largo plazo, y además la introducción de puntos de equilibrios y parámetros con un claro significado fisiológico.

La descripción detallada sobre las variables que componen el modelo se encuentra en la Tabla 1. El modelo propuesto presenta 5 variables de estado y seis parámetros. La realización en el espacio de estados es:

$$\dot{x}(t) = \begin{pmatrix} -k_{si} & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & -2 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{T_u^2}{T_r} & \frac{T_u}{T_r} & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & -2 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{T_r^2}{T_u} & \frac{T_r}{T_u} \end{pmatrix} x(t) + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ \frac{k_u}{V_i T_u^2} & 0 \\ 0 & k_r \\ 0 & \frac{V_B T_r^2}{V_B T_r^2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u(t) \\ r(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} k_l - k_b \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (1)$$

Tabla 1: Descripción del estado.

Variable	Unidades	Descripción	Tipo
$x_1(t)$	[mg/dl]	Glucemia	Salida
$x_2(t)$	[U/dl]	Insulinemia	Estado
$x_3(t)$	[U/dl/min]	Derivada de $x_2$	Estado
$x_4(t)$	[mg/dl]	Glúcidos	Estado
$x_5(t)$	[mg/dl/min]	Derivada de $x_4$	Estado
$u(t)$	[U/min]	Insulina exógena	Entrada
$r(t)$	[g/min]	Carbohidratos	Entrada

La dinámica de la glucemia (concentración de glucosa en sangre) consiste en la primera ecuación diferencial del modelo (1), y define que la variación de la glucemia depende de: i) los niveles de insulinemia (concentración de insulina en sangre), ii) la absorción de carbohidratos por el proceso de digestión y iii) la diferencia entre la producción endógena del hígado (EGP) y el consumo constante de glucemia por órganos independientes de insulina.

El termino EGP (parámetro  $k_l$ ) es supuesto constante por simplicidad. La tasa de absorción de la glucosa independiente de insulina básicamente representa el consumo del cerebro ( $k_b$ , se asume constante también). La tasa de decrecimiento de la glucosa con respecto a la insulino-dependencia se puede escribir como  $-k_{si}x_2$ , donde  $k_{si}$  está relacionado con el factor de sensibilidad a la insulina (ISF).

Tabla 2: Definición de parámetros.

Parámetro	Unidades	Descripción
$k_{si}$	[mg/U/min]	Sensibilidad a la insulina
$k_l$	[mg/dl/min]	Producción endógena de glucemia
$k_b$	[mg/dl/min]	Consumo de glucemia
$T_u$	[min]	Tiempo de acción insulina
$T_r$	[min]	Tiempo de acción glúcidos
$k_u$	[min]	Ganancia estática
$k_r$	[-]	Ganancia estática
$V_i$	[dl]	Volumen de distribución insulina
$V_B$	[dl]	Volumen de distribución glúcidos

La relación entre las infusiones de insulina y la insulinemia, son derivadas de la farmacocinética y dinámica de la insulina, descrita en (Magdelaine et al., 2015). La dinámica de la

insulina está dada por un modelo de segundo orden con constante de tiempo ( $T_u$ ) y ganancia estática ( $K_u/V_i$ ). De manera similar, un modelo de segundo orden es usado para representar el aumento de glucosa debido a la absorción de carbohidratos. Un compendio de los parámetros, su descripción y unidades se da en la Tabla 2.

2.1. Cambios propuestos en el modelo

Los equilibrios del modelo (1), es decir, sus estados estacionarios ( $\bar{x}$ ) se obtienen de:

$$\begin{aligned} -k_{si}\bar{x}_2 + \bar{x}_4 + k_l - k_b &= 0, \\ \bar{x}_3 &= 0, \\ -\frac{1}{T_u^2}\bar{x}_2 + \frac{k_u}{V_i T_u^2}u_b &= 0, \\ \bar{x}_5 &= 0, \\ -\frac{1}{T_r^2}\bar{x}_4 + \frac{k_r}{V_B T_r^2}r_b &= 0, \end{aligned} \tag{2}$$

donde  $u_b$  y  $r_b$  son las entradas de equilibrio y a las cuales llamaremos insulina basal e ingesta de comida basal. La primera es una infusión constante de insulina que permite regular la glucosa en cualquier valor. La segunda normalmente es cero (no hay ingesta constante de alimentos). De ahí se obtiene que

$$\begin{aligned} \bar{x}_4 &= \frac{k_r}{V_B}r_b, \quad \bar{x}_2 = \frac{k_u}{V_i}u_b, \\ \text{si } r_b = 0 \rightarrow \bar{x}_2 &= \frac{k_l - k_b}{k_{si}}, \quad u_b = \frac{k_l - k_b}{k_{si}} \frac{V_i}{k_u}, \end{aligned} \tag{3}$$

y finalmente  $\bar{x} = \left(\bar{x}_1 \quad \frac{k_l - k_b}{k_{si}} \quad 0 \quad 0 \quad 0\right)$ , para cualquier valor de  $\bar{x}_1$ . Lo cual es concordante con la terapia funcional de insulina (Magdelaine et al., 2015).

Es de notar que el modelo (1) presenta dos estados que son simplemente las derivadas de la insulina en sangre, y del aporte de carbohidratos en sangre. Debido a que estas variables no tienen un significado fisiológico, se plantea dos nuevos estados para reemplazar  $x_3$  y  $x_5$ . Estos representarán a la insulina subcutánea ( $x_3^*$ ), y a un segundo compartimento asociado a la absorción de carbohidratos en el intestino ( $x_5^*$ ), (Loutseiko et al., 2011). Además, se da una nueva definición a los estados  $x_2$  y  $x_4$  de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} x_1^* &= x_1, \quad x_2^* = \frac{V_i}{k_u}x_2, \quad x_3^* = \frac{V_i}{k_u}T_u x_3 + \frac{V_i}{k_u}x_2 \\ x_4^* &= \frac{V_B}{k_r}x_4, \quad x_5^* = \frac{V_B}{k_r}T_r x_5 + \frac{V_B}{k_r}x_4. \end{aligned} \tag{4}$$

Ahora, la glucemia está representada por  $x_1^*$  [mg/dl], el subsistema  $x_2^*-x_3^*$  [U/min] representa la tasa de cambio de la insulina en plasma y la insulina subcutánea, respectivamente, y el subsistema  $x_4^*-x_5^*$  [U/min] representa la tasa de cambio del aporte de glúcidos en sangre y el intestino, respectivamente. Las entradas permanecen como están definidas en la Tabla 2. Para simplificar más la notación tomamos  $\theta_1 = k_l - k_b$ ,  $\theta_2 = \frac{k_u}{V_i}k_{si}$ ,  $\theta_3 = T_u$ ,  $\theta_4 = \frac{k_r}{V_B}$ ,  $\theta_5 = T_r$ . Por lo que el basal de insulina queda entonces  $u_b = \frac{\theta_1}{\theta_2}$ . Además el equilibrio se transforma en  $\bar{x}^* = (\bar{x}_1^* \quad u_b \quad u_b \quad 0 \quad 0)$ .

Con estas inclusiones y los equilibrios se propone el siguiente cambio de variables con las nuevas variables (por simplicidad en la notación  $x_i^* \rightarrow x_i$ ,  $\bar{x}_i^* \rightarrow \bar{x}_i$ )

$$\tilde{x}_1 = x_1 - \bar{x}_1, \quad \tilde{x}_2 = x_2 - \bar{x}_2, \quad \tilde{x}_3 = x_3 - \bar{x}_3, \tag{5}$$

$$\tilde{x}_4 = x_4 - \bar{x}_4, \quad \tilde{x}_5 = x_5 - \bar{x}_5, \quad \tilde{u} = u - u_b. \tag{6}$$

Después de realizar algunas manipulaciones algebraicas, el modelo queda de la forma:

$$\dot{\tilde{x}}(t) = A \tilde{x}(t) + B \begin{pmatrix} \tilde{u}(t) \\ \tilde{r}(t) \end{pmatrix}, \quad \tilde{x}(0) = \tilde{x}_0, \tag{7}$$

$$\tilde{y} = C \tilde{x},$$

$$A = \begin{pmatrix} 0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & -1 & 1 & 0 & 0 \\ \theta_3 & \theta_3 & \theta_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & \theta_5 & \theta_5 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \\ & & & & \theta_5 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ \theta_3 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & \theta_5 \end{pmatrix},$$

$$C = (1 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0). \tag{8}$$

3. Control Glucémico con Realimentación de Estados

El control glucémico en pacientes con DMT1 se suele diferenciar con respecto a su horario de aplicación debido a que se encuentran en “condiciones de trabajo” diferentes en cada caso. Para el control en periodos de ayuno se parte de dos suposiciones importantes: i) El paciente no tiene perturbaciones por ingesta de alimentos al permanecer dormido y ii) se presenta el efecto fisiológico del fenómeno del alba, reportado por la comunidad médica (Elleri et al., 2010; Forlenza et al., 2016; Mohammadridha et al., 2016). Este fenómeno causa un aumento inusual de las concentraciones de glucemia en las madrugadas a una tasa constante.

Debido a que la dinámica de glucosa-insulina, así como la gran mayoría de procesos biológicos, no debería tomar valores negativos, y este modelo permitiría que eso pase, se presenta el desarrollo teórico de un controlador que garantice el cumplimiento de restricciones (de positividad) tanto de los estados como de la entrada, así como el cumplimiento de los objetivos de control. Por simplicidad en el análisis se considera la entrada como continua.

Para el desarrollo del controlador de periodos nocturnos/ayuno, se tienen en cuenta las siguientes definiciones:

Considere un sistema lineal dado por (7) y representado por las matrices (8), entonces

**Definición 1.** El sistema (7) es llamado internamente positivo si para todo  $\tilde{x}_0 \in \mathbb{R}_+^n$ , y  $\tilde{u} \in \mathbb{R}_+^m$ , el estado  $\tilde{x}(t) \in \mathbb{R}_+^n$  y la salida  $\tilde{y}(t) \in \mathbb{R}_+^p$ , para cualquier  $t > 0$ .

**Definición 2.** Para el sistema (7) el conjunto no vacío  $M \in \mathbb{R}^n$  es un conjunto positivamente invariante (PIS, de su sigla en inglés) si  $\tilde{x}_0 \in M$  y además  $\tilde{x}(t, x_0) \in M$  para cualquier  $t > 0$ .

**Definición 3.** Si  $G \in \mathbb{R}^{r \times n}$ , entonces  $M(G)$  denota el poliedro

$$M(G) = \{\tilde{x} \in \mathbb{R}^n | G\tilde{x} \geq 0\}. \tag{9}$$

**Proposición 1.** El poliedro  $M(G)$  es un conjunto positivamente invariante para el sistema (8), si y solo si existe

una matriz Metzler  $H \in \mathbb{R}^{r \times r}$ , tal que  $H_{ij} \geq 0$  para  $i \neq j$ , tal que:

$$GA - HG = 0. \tag{10}$$

**Corolario 1.** Si y solo si  $A$  es Metzler, el octante positivo  $M(I) = \mathbb{R}_+^n$  es un conjunto PIS.

Note que los subsistemas  $x_2-x_3$ , y  $x_4-x_5$  tienen como PIS sus respectivos octantes positivos. Es decir que el cambio de variables propuestos no solo dio una interpretación real sino también garantiza que esos subsistemas sean positivos; más acorde con su fisiología.

3.1. Diseño de realimentación de estados con restricciones de positividad

Partiendo de las 3 primeras ecuaciones diferenciales del modelo (7) y de las características fisiológicas de los estados, se analizan las condiciones que debe cumplir una realimentación de estados para asegurar que tanto los estados del modelo como las entradas permanezcan siempre en la región positiva del espacio de estados. Para ello, considere la siguiente realimentación de estados

$$u_k = k_1 \tilde{x}_1 + k_2(\tilde{x}_2 + \tilde{x}_3), \tag{11}$$

que genera el polinomio característico

$$\lambda^3 + \frac{1}{\theta_3}(2 - k_2)\lambda^2 + \frac{1}{\theta_3^2}(1 - 2k_2)\lambda + \frac{\theta_2}{\theta_3^2}k_1. \tag{12}$$

La primera condición de estabilidad, de acuerdo con el criterio de Routh-Hurwitz, es tal que todos los coeficientes del polinomio (12) deben ser positivos, lo que quiere decir que

$$k_1 > 0 \text{ y } k_2 < \frac{1}{2}. \tag{13}$$

El segundo criterio de estabilidad es

$$\theta_2\theta_3k_1 < -k_2 + 2(1 - k_2)^2. \tag{14}$$

Para asegurar la positividad de las entradas y la solución de los estados, se plantea el siguiente teorema con condiciones necesarias y suficientes:

**Teorema 1.** Considere  $k_2 < 0$ ,  $\theta_2\theta_3k_1 < -k_2$ ,  $\theta_2 \geq 1$  y el conjunto:

$$\Omega = \{\tilde{x} \in \mathbb{R}^3 \mid k_1\tilde{x}_1 + k_2(\tilde{x}_2 + \tilde{x}_3) \geq 0\}. \tag{15}$$

El máximo PIS para el sistema (7) con la realimentación de estados (11) es

$$\Psi = \mathbb{R}_+^3 \cap \Omega. \tag{16}$$

*Demostración.* La suficiencia está dada por la Proposición 1 en el sistema realimentado con:

$$G = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ k_1 & k_2 & k_2 \end{pmatrix}, \tag{17}$$

$$H = \begin{pmatrix} \frac{2k_1\theta_2}{k_2} & \theta_2 & 2\theta_2 & -\frac{2\theta_2}{k_2} \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} \\ \frac{k_1k_2}{\theta_2\theta_3}(\theta_2 - 1) & -\theta_2k_1 - \frac{k_2}{\theta_3} & 0 & \frac{k_2}{\theta_3} \end{pmatrix}. \tag{18}$$

Note que las condiciones  $k_2 < 0$  y  $\theta_2\theta_3k_1 < -k_2$  aseguran que  $H$  sea Metzler (i.e  $H_{14}, H_{41}$  y  $H_{42}$  sean positivos), y además asegura que las raíces del polinomio (12) sean reales y negativas, esto es porque bajo estas condiciones el discriminante,

$$\Delta = (k_2 + k_1\theta_2\theta_3)((2k_2 - 1)^2(k_2 + 4) - 27k_1\theta_2\theta_3), \tag{19}$$

es mayor que cero. También se puede comprobar que bajo estas restricciones la segunda condición de estabilidad dada en (14) se cumple automáticamente. Esto es ilustrado en la Fig. 1, en la cual se muestra la región factible para los parámetros  $k_1$  y  $k_2$ , donde se asegura la positividad de soluciones. La zona amarilla representa la región de las condiciones de estabilidad y positividad, mientras que en la zona de color blanco sólo se garantiza la estabilidad. La zona de la estabilidad del sistema se encuentra caracterizada por las ecuaciones paramétricas que se obtienen del criterio de Routh-Hurwitz (13-14), mientras que la zona de positividad se obtiene a partir del Teorema 1 realizando un análisis de ubicación de polos del polinomio característico (12).

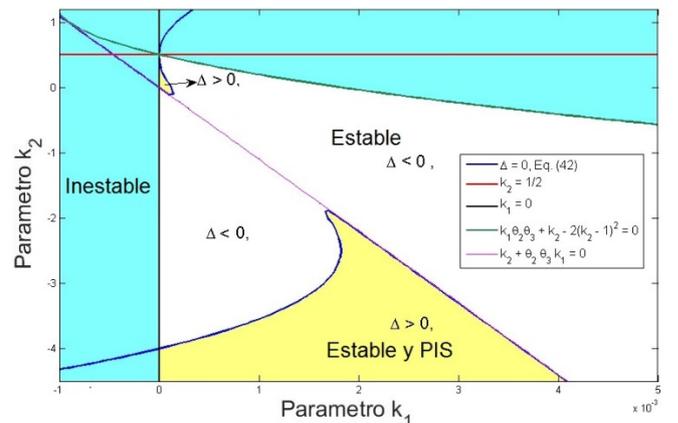


Figura 1: Región admisible de los parámetros  $k_1$  y  $k_2$ .

3.2. Extensión de la estrategia. Controlador K+PID

Para el control en el período diurno, caracterizado por la presencia de perturbaciones debido a la ingesta de comida, ejercicio, estrés, entre otras, el objetivo es mantener al paciente en la zona de normoglucemia. Se plantea una extensión del control nocturno realizado en la subsección anterior, combinándolo en paralelo con un controlador tipo PID. En primera instancia el control por realimentación se encarga de llevar al paciente a la zona de normoglucemia, y por su parte el PID se encarga de rechazar las perturbaciones cuando el paciente ya se encuentra en esta zona o antes si la perturbación aparece antes de entrar en normoglucemia. Las perturbaciones

por ingesta de comida se detectan haciendo uso de la señal CGM, de esta forma, la conmutación entre los controladores se realiza cuando se detecta un incremento mayor a 10 mg/dl en los valores de glucosa, tomando una ventana de tiempo de 20 minutos. De esta forma, bajo la estrategia K+PID, se elimina la necesidad de que el usuario requiera ingresar el momento y valor de la ingesta de comidas. La representación en diagramas de bloque de la estrategia de control K+PID puede observarse en la Fig. 2.

El modelo (7) descrito en funciones de transferencia queda representado de la forma:

$$G(s) = \frac{-\theta_2}{s(1+\theta_3s)^2} U(s) + \frac{\theta_4}{s(1+\theta_5s)^2} R(s). \quad (20)$$

Se realiza el diseño del controlador por ubicación de polos en base a la función de transferencia de la glucemia con respecto a las inyecciones de insulina, primer término de (20). No obstante, para las simulaciones se tiene en cuenta la dinámica de la ingesta de alimentos como perturbación. Para la planta

$$G(s) = \frac{-\theta_2}{s(1+\theta_3s)^2} U(s) = \frac{B(s)}{A(s)} U(s), \quad (21)$$

se propone un controlador de la forma:

$$K(s) = \frac{n_2s^2 + n_1s + n_0}{d_2s^2 + d_1s + d_0} = \frac{P(s)}{L(s)}, \quad (22)$$

por lo cual el modelo a lazo cerrado queda como

$$G_{lc}(s) = \frac{P(s)B(s)}{L(s)A(s) + P(s)B(s)}, \quad (23)$$

realizando una reubicación de polos de la forma

$$L(s)A(s) + P(s)B(s) = A_{lc}(s), \quad (24)$$

donde

$$A_{lc}(s) = (s^2 + 2\xi\omega_n s + \omega_n^2)(s + \alpha)^3. \quad (25)$$

Los parámetros  $\xi$  y  $\omega_n$  se escogen con base en el máximo sobre impulso y tiempo de establecimiento que se desean fijar, el parámetro  $\alpha$  se usa para ajustar el grado adecuado del polinomio  $A_{lc}(s)$ . La principal ventaja de este diseño de control es que permite mantener la positividad de los estados y la acción de control ante rechazos de perturbaciones, siempre y cuando el controlador PID mantenga polos reales negativos y ceros de fase mínima (Farina y Rinaldi, 2000).

#### 4. Controlador iZMPC

El segundo desarrollo de control de este trabajo es una estrategia llamada iZMPC desarrollada recientemente en (Rivadeneira et al., 2017a; Sopasakis et al., 2015). Este control está adaptado para permitir tener en cuenta la entrada impulsiva del controlador y las restricciones en los estados y las entradas, regulando la glucosa en sangre a la zona deseada de normoglucemia,  $70 \leq x_1 \leq 140$  mg/dl. Esta estrategia se podría utilizar en cualquier momento del día, sea en ayunos o

ante ingesta de alimentos. La representación en diagramas de bloque de la estrategia de control iZMPC puede observarse en la Fig. 2.

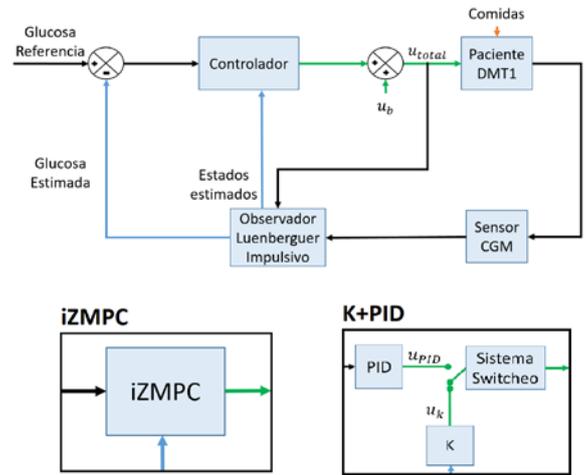


Figura 2: Esquema de Control: K + PID e iZMPC.

La entrada es tomada como impulsiva debido a que normalmente el control realizado de la diabetes por los pacientes es a través de inyecciones, y aún para aquellos que utilizan bomba de insulina, este actuador no es continuo, sino que inyecta pequeños pulsos espaciados considerablemente. Entonces esta suposición parece adecuarse más a la práctica real en el tratamiento de pacientes diabéticos.

#### 4.1. Discretización impulsiva

Para considerar las acciones de control como impulsos se realiza una discretización impulsiva del modelo (7). Considerando el sistema en tiempo continuo expresado en espacio de estados como

$$\dot{\tilde{x}}(t) = A \tilde{x}(t) + B \begin{pmatrix} \tilde{u}(t) \\ \tilde{r}(t) \end{pmatrix}, \quad \tilde{x}(0) = \tilde{x}_0, \quad (26)$$

tomando  $u$  (análogamente  $\tilde{r}$ ) como una entrada impulsiva tal que

$$\tilde{u}(t) = \tilde{u}_k \delta(t - kT) = \begin{cases} \tilde{u}_k & \text{sí } t = kT \\ 0 & \text{sí } t \neq kT \end{cases}, \quad (27)$$

y evaluando el estado del sistema continuo en el instante de muestreo  $t = (k + 1)T$ , nos queda que

$$\begin{aligned} \tilde{x}[(k + 1)T] &= e^{AT} \tilde{x}[kT] \dots \\ &+ \int_{kT}^{(k+1)T} e^{A[(k+1)T-\tau]} B \begin{pmatrix} \tilde{u}_k \\ \tilde{r}_k \end{pmatrix} \delta(t - kT) d\tau, \\ \tilde{x}[(k + 1)T] &= e^{AT} \tilde{x}[kT] + e^{A[(k+1)T-kT]} B \begin{pmatrix} \tilde{u}_k \\ \tilde{r}_k \end{pmatrix}, \\ \tilde{x}[(k + 1)T] &= e^{AT} \tilde{x}[kT] + e^{AT} B \begin{pmatrix} \tilde{u}_k \\ \tilde{r}_k \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (28)$$

Así se llega al modelo en tiempo discreto

$$\tilde{x}[k + 1] = A_d \tilde{x}[k] + B_d \tilde{u}[k], \quad (29)$$

donde  $A_d = e^{AT}$  y  $B_d = e^{AT} B$ .

#### 4.2. Formulación del Control predictivo por zonas

El objetivo principal del control MPC por zonas es calcular las entradas futuras que minimizan la distancia de la trayectoria predicha del sistema a la zona objetivo de control. En esta sección se describe la formulación del MPC por zonas que llevará el sistema desde un estado inicial a una zona objetivo (Maciejowski, 2002), tal como se ha trabajado con algunas variaciones a la formulación en (Gonzalez et al., 2017; González y Odloak, 2009; Grosman et al., 2010; Rivadeneira y Gonzalez, 2015). Para esta aplicación solo se utilizarán las 3 primeras ecuaciones del sistema discreto impulsivo (29) debido a que el subsistema de absorción de carbohidratos no es controlable, y la formulación necesita que el sistema lo sea. Además, se considera que no hay anuncio de comidas (por lo tanto, se desconoce la perturbación), otra práctica deseable en la realidad. La función de costo del problema de optimización que resuelve el MPC en cada instante de muestreo está dada por (Camacho y Bordons, 2007):

$$V(\hat{y}, \hat{u}, \delta) = V_{dyn}(\hat{y}; \hat{u}, \delta) + V_{ter}(\hat{y}; \hat{u}, \delta), \quad (30)$$

donde,

$$V_{dyn}(\hat{y}; \hat{u}, \delta) = \sum_{j=0}^{N-1} \|\hat{y}(k+j|k) - \bar{y} + \delta\|_Q^2 + \|\hat{u}(k+j|k) - \bar{u}\|_R^2, \quad (31)$$

es el término que representa la función de costo que penaliza la trayectoria de las salidas predichas ( $\hat{y}(k+j|k)$ ) y entradas predichas ( $\hat{u}(k+j|k)$ ) del sistema hasta  $N-1$  para permanecer dentro de la zona objetivo, donde  $N$  es el horizonte de predicción.  $Q > 0$  y  $R > 0$ , son los pesos asociados a la salida y entradas respectivamente, usados para llevar el sistema a un cierto equilibrio  $(\bar{y}, \bar{u})$ .  $\delta > 0$  define la zona en la que los estados pueden variar alrededor de la referencia. El término

$$V_{ter}(\hat{y}; \hat{u}, \delta) = (\hat{y}(N) - \bar{y} + \delta)^T P (\hat{y}(N) - \bar{y} + \delta), \quad (32)$$

representa la penalización final del costo debido a que los estados finales son libres, donde  $P > 0$  es el peso de la penalización final. Entre mayor sea el peso  $P$  el control tratará de lograr que la salida esté en la zona objetivo al final del horizonte. Así, el problema de optimización que resuelve el MPC en cada instante  $k$  está dado por:

$$\begin{aligned} \min V(\hat{y}; \hat{u}, \delta) \quad & \text{s. t.} \\ \tilde{x}(j+1) = A\tilde{x}(j) + B\tilde{u}(j), \quad & \tilde{x}(0) = \tilde{x}_0, \\ y_{min} \leq \tilde{y}(j) \leq y_{max} \quad & \delta \leq \delta_{max} \\ u_{min} \leq \tilde{u}(j) \leq u_{max} \end{aligned} \quad (33)$$

donde  $\delta_{max}$  es el máximo valor que puede tomar la zona.

#### 4.3. Formulación del observador de Luenberger impulsivo

Debido a que las dos estrategias de control necesitan de un observador, se presenta brevemente el utilizado en este trabajo: un Luenberger impulsivo. Considere el sistema impulsivo afín

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = A_c x(t) + \phi, & t \neq \tau_k, \\ x(\tau_k^+) = x(\tau_k) + Bu(\tau_k), & t = \tau_k, \\ y(\tau_k) = C_d x(\tau_k), \quad \tau_k = k * T_s \quad k = 0, 1, 2, 3 \dots \end{cases} \quad (34)$$

donde la salida discreta es representada por  $y \in \mathbb{R}^p$  y  $\phi$  representa un vector conocido.

El observador de Luenberger para sistemas lineales impulsivos y con mediciones discretas toma la forma:

$$\begin{cases} \dot{\tilde{x}}(t) = A_c \tilde{x}(t) + \phi, \\ \tilde{x}(\tau_k^+) = A_d \tilde{x}(\tau_k) + Bu(\tau_k) + L [\tilde{y}(\tau_k) - C_d x(\tau_k)], \end{cases} \quad (35)$$

donde  $\tilde{x}$  es el estado estimado,  $L$  es la ganancia del observador de Luenberger impulsivo. La inyección de la salida viene dada por  $(y(t) - \tilde{y}(t))\delta(t - \tau_k)$ , con  $\tilde{y}$  la estimación de la salida y  $C_d x(\tau_k)$  la salida medida discretamente. De esta forma la dinámica del error de estimación,  $z = x - \tilde{x}$ , se expresa como

$$\begin{cases} \dot{z}(t) = A_c z(t), \quad t \neq \tau_k, \\ z(\tau_k^+) = [A_d + LC_d]z(\tau_k), \quad t = \tau_k. \end{cases} \quad (36)$$

donde se puede notar que la dinámica del error es también impulsiva. Sin embargo, esto no se debe a la presencia de estados y controles impulsivos sino a la inyección de salida que se realiza, del tipo impulsiva. Finalmente, la convergencia asintótica del observador se asegura eligiendo  $L$  de forma tal que

$$\rho((A_d + LC_d)e^{A_c T_s}) < 1, \quad (37)$$

donde  $\rho$  simboliza el radio espectral. Por consiguiente,  $L$  se diseña por medio de un problema de asignación de autovalores del sistema. La sintonización y los resultados del uso de este observador pueden ser consultados en (Rivadeneira et al., 2017b).

### 5. Resultados y validaciones

En este apartado se presentan los resultados de simulaciones obtenidas en base al modelo (Magdelaine et al., 2015). En este caso, se asume que la planta y el modelo del controlador son iguales. Posteriormente, se presentan los resultados en el simulador de UVa/Padova.

Se analiza un escenario de simulación compuesto por dos partes: la primera caracterizada por la ausencia de comidas, el cual inicia a las 24 horas y finaliza a las 7 horas, cerrando el lazo inmediatamente. Se simula un inicio en hiperglucemia (200 mg/dl) e hipoglucemia (50 mg/dl). La segunda parte inicia a las 7 horas, y finaliza a la media noche. Se consideran 3 comidas espaciadas de la siguiente forma: desayuno (40g a las 7h), almuerzo (50g a las 12h) y cena (70g a las 20h).

#### 5.1. Verificaciones de la estrategia K+PID

La primera verificación se realiza en la primera parte del escenario y como planta el modelo (7), donde se evalúa el control por realimentación K con estados iniciales en hiperglucemia e hipoglucemia. En la Fig. 3 muestra que al elegir un feedback que se encuentran en la zona de positividad (ver Fig. 1), el sistema (7) cumple con los criterios de diseño, llevando el sistema hacia normoglucemia y logrando evitar los episodios de hipoglucemia. Diferentes valores de  $k_1$  generan un desempeño específico del sistema. Para analizar la capacidad de rechazo a perturbaciones que tiene este diseño, se evalúa la segunda parte del escenario de verificación, manteniendo como planta el modelo (7). En la Fig. 4 muestra que, si bien intenta rechazar la perturbación, no es efectiva

(línea roja), produciendo elevados niveles de glucemia y por ende episodios hiperglucémicos. Para remediar esta situación, se implementa la extensión del control positivo diseñado en la sección 3.2, haciendo uso del controlador dado en (22).

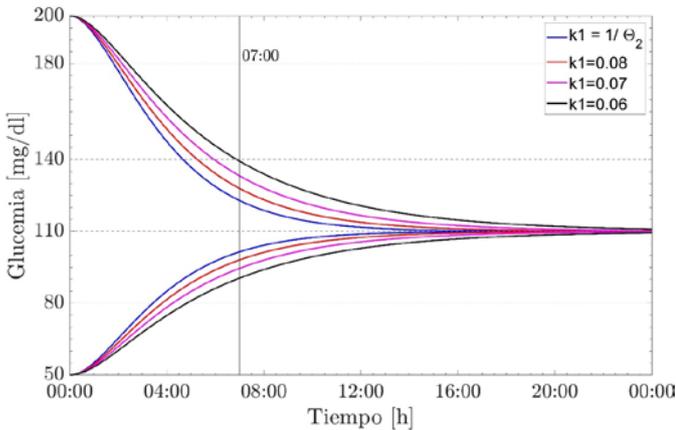


Figura 3: Diferentes desempeños de la dinámica de la glucosa dependiendo de  $k_1$  con  $k_2 = -\theta_2$ .

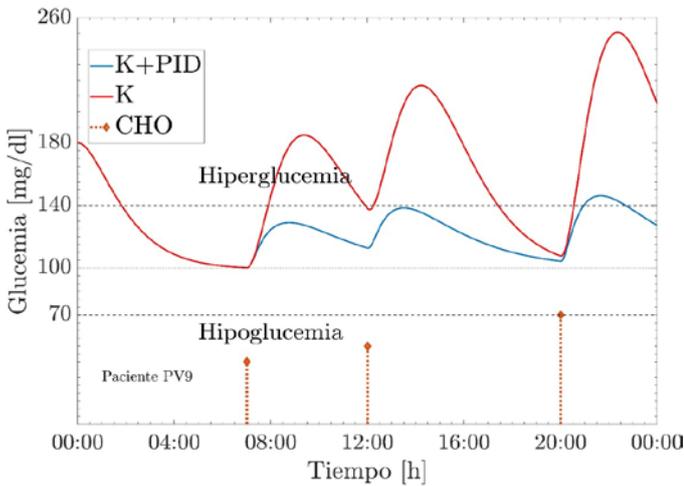


Figura 4: Control glucémico, comparación entre realimentación (K) y realimentación acoplado con PID (K+PID) en el paciente PV9.

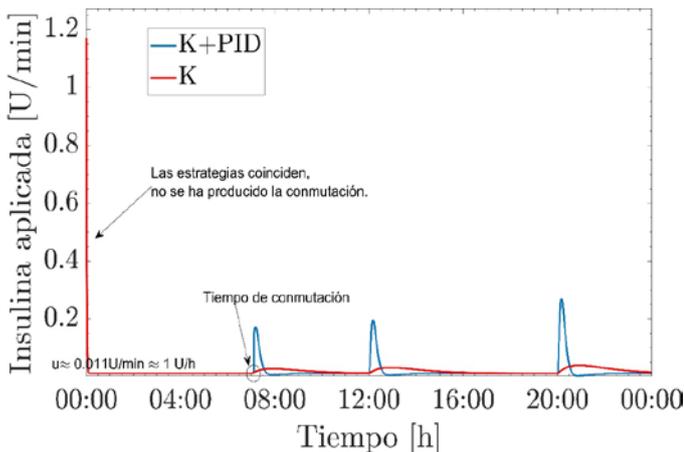


Figura 5: Acciones de control K y K+PID, en el paciente PV9.

Para el paciente PV9 se selecciona  $\xi = 1$  y  $T_s = 250$ . Los resultados del control K+PID se muestran en la Fig. 4 (línea azul). Se puede observar que el controlador por feedback, K, logra llevar al paciente a los niveles de normoglucemia, y en el momento que la perturbación entra al sistema el acople del PID

se encarga de rechazarla efectivamente. De esta forma, el controlador K+PID está en la capacidad de evitar tanto episodios hipoglucémicos como hiperglucémicos. En la Fig. 5 se logra verificar que todas las acciones de control se mantienen positivas. En la Fig. 6 se muestra la evolución de la glucemia para los 50 pacientes aplicando la estrategia K+PID, lográndose para todos evitar hipoglucemia y pocos picos de hiperglucemia.

### 5.2. Verificaciones para la estrategia iZMPC

Para el diseño del controlador iZMPC, las restricciones de los estados y las entradas están dados por  $\{0 \leq \tilde{y} \leq 300\}$ , y  $\{0 \leq \tilde{u} \leq 20\}$ , respectivamente. La zona objetivo se define en este caso como una variación de  $\delta_{max} = 10$  con respecto a  $\bar{y} = 100$ . La condición inicial de la glucemia está por encima de la zona de hiperglucemia (ver Fig. 6). El primer objetivo será entonces llevar el sistema a condiciones de normoglucemia. Una vez el sistema esté en esta zona, el segundo objetivo es mantener el sistema dentro de los límites ante perturbaciones.

En la Fig. 6 se ilustra el desempeño de la estrategia iZMPC aplicada a los 50 pacientes, considerando el escenario completo, y como planta, el modelo (7). Se verifica que cumple con el diseño realizado de evitar hipoglucemia y minimizar hiperglucemia, aun cuando la variable de entrada se toma como impulsiva y no discreta como el MPC estándar. Una de las desventajas del MPC sea estándar o impulsivo, es el costo computacional. Sin embargo, la implementación actual de los controladores MPC es eficiente inclusive para las versiones estándar. En la Tabla 3, se muestra una comparación entre una estrategia de control MPC estándar, la iZMPC y el K+PID. El mejor desempeño obtenido en promedio es para el iZMPC, en cuanto a que la media de glucemia (para los 50 pacientes) permanece más tiempo en la zona de normoglucemia. A comparación del MPC estándar, las dos estrategias propuestas presentan el menor número de eventos postprandiales por fuera de la normoglucemia.

El índice de costo computacional se toma como el tiempo promedio de cómputo necesario para calcular la acción de control en un instante de tiempo. Se comprueba que, el iZMPC requiere más esfuerzo computacional que las demás estrategias al tener que calcular la trayectoria de acciones de control en cada instante y tener una restricción adicional en su formulación ( $\delta \leq \delta_{max}$ ). A pesar de que el iZMPC es el de mayor costo computacional, para esta aplicación no es relevante ya que el tiempo de muestreo es de 1 o 5 minutos como mínimo, y el tiempo de cómputo de la acción de control es de 0.075s, esto evaluado en un computador con un procesador Intel(R) Core(TM) i7 - 4765T 2.00 GHz y memoria RAM de 8.00 GB.

### 5.3. Validación en simulador UVa / Padova T1DMS.

En este apartado se presentan los resultados obtenidos bajo el simulador UVa/Padova T1DMS y el mismo escenario de las verificaciones anteriores. Las figs. 7 y 8 muestran las validaciones de los controladores en el simulador para el caso específico del adulto#003; tanto la evolución de la glucemia como la insulina aplicada. El resumen de resultados de los 33 pacientes virtuales del simulador es presentado en la Tabla 4.

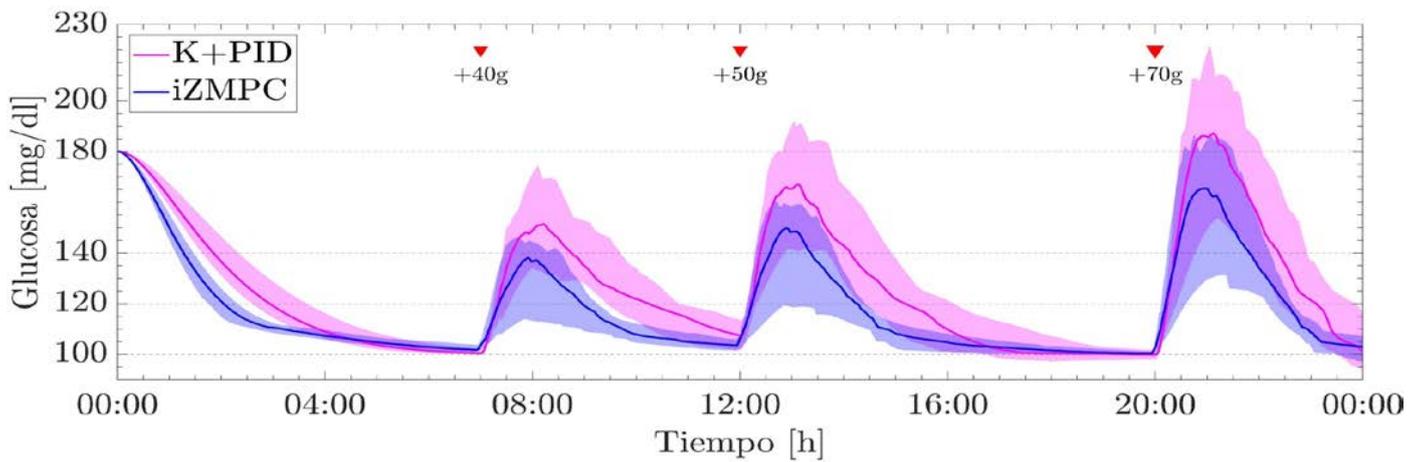


Figura 6: Control glucémico para los 50 pacientes tomados (Magdelaine *et al.*, 2015). Controlador K+PID e iZMPC. Las líneas continuas son la mediana entre los pacientes, los percentiles [25°, 75°] delimitan las zonas sombreadas por abajo y por encima de la mediana respectivamente. Los triángulos rojos expresan las comidas ingeridas durante todo el escenario.

Tabla 3: Resumen de resultados. Comparación estrategias de control.

Estrategia		MPC	iZMPC	K+PID
BG [mg/dl]	[80 , 140]	72,62	83,56	76,09
	[70 , 180]	94,37	97,73	95,01
	< 80	0,43	0,00	0,00
	< 70	0,00	0,00	0,00
	< 60	0,00	0,00	0,00
	< 50	0,00	0,00	0,00
	>180	5,54	2,27	4,99
	>250	0,53	0,00	0,66
	>300	0,00	0,00	0,00
# Eventos	>450	0,00	0,00	0,00
	< 80	3	0	0
	< 70	0	0	0
	< 60	0	0	0
	< 50	0	0	0
	>180	7	2	3
	>250	2	0	0
	>300	0	0	0
	>450	0	0	0
BG [mg/dl] Media:		127,98	119,93	126,54
BG [mg/dl] Min:		62,44	80,34	79,74
BG [mg/dl] Max:		323,96	249,38	325,02
Tiempo Computo [s]:		0.050	0.075	0.0015

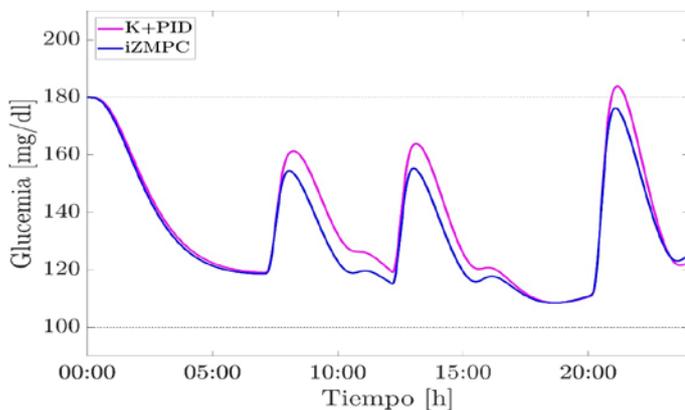


Figura 7: Curva de glucosa: validación en el simulador metabólico UVA/Padova T1DMS para el paciente adulto#003.

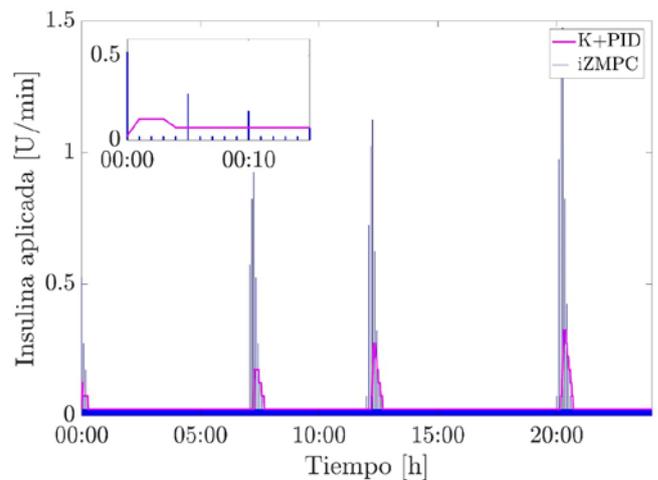


Figura 8: Insulina Inyectada: validación en el simulador metabólico UVA/Padova T1DMS para el paciente adulto#003.

Tabla 4: Resumen de resultados. Simulador UVA/Padova.

Estrategia		iZMPC	K+PID
BG [mg/dl]	[80 , 140]	68,61	58,98
	[70 , 180]	88,08	79,57
	< 80	1,34	1,77
	< 70	0,16	0,00
	< 60	0,00	0,00
	>180	11,76	20,43
	>250	0,16	3,21
	>300	0,00	0,69
	>450	0,00	0,00
# Eventos	< 80	18	10
	< 70	3	0
	< 60	0	0
	>180	60	76
	>250	10	15
	>300	3	2
>450	0	0	
BG [mg/dl] Media:		131,07	140,94
BG [mg/dl] Min:		66,33	70,43
BG [mg/dl] Max:		333,37	365,12

La validación del control K+PID, y del iZMPC en el simulador resultó exitosa, dado que logra mantener los valores normoglucémicos ante las perturbaciones de ingesta de comida en el ensayo preclínico realizado, aun cuando hay una diferencia planta modelo importante, y es gracias al observador. Se debe aclarar que, para la implementación de estos controladores, se utilizó el esquema de la Fig. 2, con un observador de Luenberger (Rivadeneira *et al.*, 2017b).

Sin embargo, el simulador de UVA/Padova no considera variaciones paramétricas tal como sucede en la vida real tal (ver subsección 5.4). Extensiones de estas estrategias considerando estos escenarios se deja como trabajos futuros.

#### 5.4. Robustez del sistema

La robustez de los controladores basados en modelo se verá afectada por la exactitud con la que el modelo representa la dinámica de la planta real. Para hacer un breve análisis de la robustez de las estrategias de control presentadas, a parte de la validación que se realizó con el simulador T1DM, se somete el sistema a variaciones en sus parámetros, constituyendo un error fijo de modelado.

Se varió un 20% adicional en la sensibilidad a la insulina, un 10% adicional en el tiempo de acción de la insulina y un 10% menos en el tiempo de acción de los glúcidos. Todo esto evitando una compensación en la variación y provocando una sobreestimación de los bolos de insulina necesarios, representando riesgo de hipoglucemia.

De la Fig. 9, se deduce que ante diferencias planta-modelo, las estrategias logran mantener los niveles de glucemia dentro de la normoglucemia. Sin embargo, pierden robustez y eventualmente ante diferencias más significativas, el riesgo de presentar eventos de hipoglucemia e hiperglucemia severa será mayor. El iZMPC es la estrategia más afectada pues el cálculo de los bolos de insulina depende totalmente del modelo utilizado para la predicción.

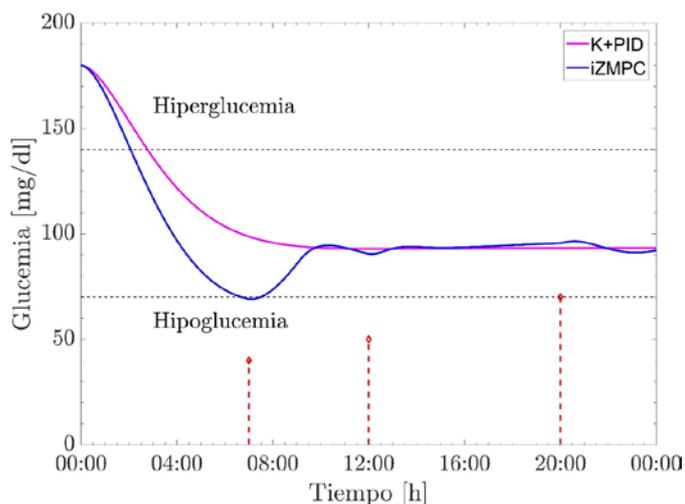


Figura 9: Nivel de glucemia resultante de las estrategias frente a errores de modelado Paciente IF2.

## 6. Conclusiones y perspectivas

El presente trabajo abordó el diseño de algoritmos fundamentales para el dispositivo conocido como “páncreas artificial” para la regulación automática de la glucosa en sangre de personas que padecen de diabetes mellitus tipo 1. Las estrategias de control fueron validadas en simulación con datos

de una cohorte de 50 pacientes reales, registrados en el Hospital Universitario de Nantes, Francia (Magdelaine *et al.*, 2015) y en el simulador virtual UVA/Padova T1DMS.

El objetivo de proponer el feedback con la garantía de positividad es principalmente contar con técnicas de control que ofrezcan características similares al MPC en cuanto a manejo de restricciones, pero con menor costo computacional. Esto debido a que la implementación del páncreas artificial es en sistemas embebidos donde se tiene capacidad de cómputo limitada. Eventualmente, puede funcionar también como una acción de control suplementaria cuando el MPC resulte infactible. Si bien esa garantía es teórica debido a las incertidumbres que se presentan en la vida real, es un primer paso hacia estrategias “robustas” que amplíen esta posible eliminación de episodios hipoglucémicos.

La primera componente está dedicada a la regulación en periodos de ayuno/nocturno. En este caso se asumió que no hay presencia de perturbaciones de alimentación o estrés de la persona en estudio. Se propuso una realimentación de estados sintonizado de una manera muy particular, es decir, una sintonización con garantía de positividad tanto de sus estados como de la variable de control. La positividad se logró estudiando los conjuntos invariantes del sistema en lazo cerrado. En términos médicos, esta realimentación asegura teóricamente la eliminación de episodios hipoglucémicos. Sin embargo, todavía es necesario y se deja como trabajo futuro, estudiar la robustez de estas estrategias ante diferentes perturbaciones, variaciones paramétricas o ruidos que puedan afectar el desempeño del controlador.

La segunda componente está centrada en la regulación diurna de glucosa, para la cual se proponen dos algoritmos de control. El primero es una adaptación del controlador nocturno con un PID, denominado K+PID. Este controlador logró evitar episodios hipoglucémicos en todos los pacientes simulados de (Magdelaine *et al.*, 2015) y brinda dos aportes i) mantener teóricamente la eliminación de episodios hipoglucémicos y ii) buen rechazo a la perturbación sin requerir tener conocimiento de la perturbación, gracias a la conmutación que realiza. En el segundo algoritmo de control se propone un controlador conocido como iZMPC. El controlador logró evitar episodios de hipoglucemia en todos los pacientes virtuales simulados, a su vez los episodios de hiperglucemia fueron evitados totalmente en algunos pacientes, como el adulto#003, en los otros casos, aunque se llegaba a hiperglucemia el controlador lograba llevarlo a normoglucemia de nuevo, todo lo anterior ante perturbaciones de ingesta de comida. Todo ello durante periodos largos de tiempo ( $> 24h$ ).

Si bien el algoritmo muestra un buen desempeño, se debe continuar con el estudio del mismo para incluir el rechazo a diferentes perturbaciones y robustez ante ruido o diferencias con el modelo. Otro problema abierto a resolver para este algoritmo es la sintonización automática del controlador, puesto que una de las dificultades importantes es que se necesita una persona experta para la individualización de la estrategia para diferentes pacientes.

En términos generales, los algoritmos logran ser innovadores al tomar consideraciones realistas del problema (medida impulsiva de la glucemia, considerar el tiempo y la magnitud de la perturbación como valores desconocidos, largos periodos de simulación) y resolver asuntos teóricos aún no reportados en la literatura (garantizar la eliminación episodios hipoglucémicos y evitar la saturación de la acción de

control). A pesar de ser una propuesta inicial de páncreas artificial, los buenos resultados obtenidos en simulación incentivan el seguimiento de estas componentes y su desarrollo tanto a nivel teórico como también su paso a la validación clínica. El desarrollo de esta aplicación tecnológica toma gran relevancia al considerar que a nivel mundial solo 3 empresas tienen el monopolio de la fabricación de bombas de insulina y su costo a nivel regional es elevado (entre 15 a 20 millones de pesos colombianos) lo cual la hace inaccesible a la población de clase media y baja, que constituye el grueso de la población que la requiere en países en desarrollo como Colombia, Argentina, Brasil, México, entre otros. A su vez, la obtención de esta tecnología ofrecería una independencia tecnológica de los llamados países desarrollados, una mejor calidad de vida de la población diabética y una reducción de los gastos en el tratamiento de la enfermedad.

## Referencias

- Abu-Rmieleh, A., Garcia-Gabin, W., 2011. Hypoglycemia prevention in closed-loop artificial pancreas for patients with type 1 diabetes - Damages and Treatments. InTech. DOI: 10.5772/22647.
- Bergman, R. N., 2005. Minimal model: perspective from 2005. *Hormone Research* 64 (3), 8–15. DOI: 10.1159/000089312
- Bogarin-Solano, R., 2009. Diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica. *Acta Pediátrica Costarricense* 21, 76–85.
- Bolie, V. W., 1961. Coefficients of normal blood glucose regulation. *Journal of Applied Physiology* 16(5), 783–788. DOI: 10.1152/jap.1961.16.5.783
- Bondía, J., Vehí, J., Palerm, C. C., & Herrero, P., 2010. El páncreas artificial: control automático de infusión de insulina en diabetes mellitus tipo 1. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI* 7(2), 5–20. DOI: 10.1016/S1697-7912(10)70021-2
- Camacho, E. F., Bordons, C., 2007. *Model predictive control*. Springer Science & Business Media. DOI: 10.1007/978-0-85729-398-5
- Colmegna, P., Sánchez Peña, R. S., 2014. Analysis of three T1DM simulation models for evaluating robust closed-loop controllers. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 113(1), 371–382. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.09.020
- De Gaetano, A., Arino, O., 2000. Mathematical modelling of the intravenous glucose tolerance test. *Journal of Mathematical Biology* 40(2), 136–168. DOI: 10.1007/s002850050007
- De Gaetano, A., Di Martino, D., Germani, A., Manes, C., & Palumbo, P., 2005. Distributed-delay models of the glucose-insulin homeostasis and asymptotic state observation. *IFAC Proceedings Volumes* 38(1), 1041–1046. DOI: 10.3182/20050703-6-CZ-1902.00175
- Elleri, D., Allen, J. M., Nodale, M., Wilinska, M. E., Acerini, C. L., Dunger, D. B., Hovorka, R., 2010. Suspended insulin infusion during overnight closed-loop glucose control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 27(4), 480–484. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02964.x
- Farina, L., Rinaldi, S., 2000. *Positive Linear Systems*. John Wiley & Sons, Inc. DOI: 10.1002/9781118033029
- Forlenta, G. P., Buckingham, B., Maahs, D. M., 2016. Progress in diabetes technology: developments in insulin pumps, continuous glucose monitors, and progress towards the artificial pancreas. *The Journal of Pediatrics* 169, 1–8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.10.015
- Gonzalez, A. H., Rivadeneira, P. S., Ferramosca, A., Magdelaine, N., Moog, C. H., 2017. Impulsive zone mpc for type i diabetic patients based on a long-term model. *IFAC-PapersOnline* 50 (1), 14729–14734. DOI: 10.1016/j.ifacol.2017.08.2510
- González, A. H., Odloak, D., 2009. A stable mpc with zone control. *Journal of Process Control* 19(1), 110–122. DOI: 10.1016/j.jprocont.2008.01.003
- González, R., Cipriano, A., 2016. Control difuso con estimador de estados para sistemas de páncreas artificial. *RIAI - Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial* 13(4), 393–402. DOI: 10.1016/j.riai.2016.09.001
- Grosman, B., Dassau, E., Zisser, H. C., Jovanović, L., Doyle, F. J., 2010. Zone model predictive control: a strategy to minimize hyper- and hypoglycemic events. *Journal of Diabetes Science and Technology* 4(4), 961–975. DOI: 10.1177/193229681000400428
- Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., Pieber, T. R., Wilinska, M. E., 2004. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement* 25(4). DOI: 10.1088/0967-3334/25/4/010
- Kaveh, Parisa, Shtessel, Yuri., 2006. Higher order sliding mode control for blood glucose regulation. In *International Workshop on Variable Structure Systems, 2006. VSS'06*. 11–16. DOI: 10.1109/VSS.2006.1644485
- Loutseiko, M., Voskanyan, G., Keenan, D. B., Steil, G. M., 2011. Closed-loop insulin delivery utilizing pole placement to compensate for delays in subcutaneous insulin delivery. *Journal of Diabetes Science and Technology* 5(6), 1342–1351. DOI: 10.1177/193229681100500605
- Maciejowski, J. M., 2002. *Predictive control : with constraints*. Prentice Hall. DOI: 10.1002/acs.736
- Magdelaine, N., Chaillous, L., Guilhem, I., Poirier, J., Krempf, M., Moog, C. H., Carpentier, E. Le., 2015. A long-term model of the glucose – insulin dynamics of type 1 diabetes. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering* 62(6), 1546–1552. DOI: 10.1109/TBME.2015.2394239
- Mohammadridha, T., Rivadeneira, P. S., Sereno, J. E., Cardelli, M., & Moog, C. H. (2016). Description of the positive invariant sets of a type 1 diabetic patient model. In *XVII Latin American Conference of Automatic Control*, 102–108.
- P. Aschner., 2010. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Avances En Diabetología* 26, 95–100. DOI: 10.1016/S1134-3230(10)62005-4
- Palumbo, P., Pepe, P., Panunzi, S., De Gaetano, A., 2012. Time-delay model-based control of the glucose–insulin system, by means of a state observer. *European Journal of Control* 18(6), 591–606. DOI: 10.3166/EJC.18.591-606
- Percival, M. W., Wang, Y., Grosman, B., Dassau, E., Zisser, H., Jovanović, L., Doyle, F. J., 2011. Development of a multi-parametric model predictive control algorithm for insulin delivery in type 1 diabetes mellitus using clinical parameters. *Journal of Process Control* 21(3), 391–404. DOI: 10.1016/j.jprocont.2010.10.003
- Perrasse, A. V., Abad, S. B., Faciolince, S., Hernández, N., Maya, C., 2006. El control de la diabetes mellitus y sus complicaciones en Medellín, Colombia, 2001 – 2003. *American Journal of Public Health* 20(6), 2001–2003. DOI: 10.1590/S1020-49892006001100005
- Rivadeneira, P. S., Ferramosca, A., Gonzalez, A. H., 2017a. Control strategies for non-zero set-point regulation of linear impulsive systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 2994–3001. DOI: 10.1109/TAC.2017.2776598
- Rivadeneira, P. S., & Gonzalez, A. H., 2015. MPC with state window target control in linear impulsive systems. *IFAC-PapersOnline*, 507–512. DOI: 10.1016/j.ifacol.2015.11.329
- Rivadeneira, P. S., Sereno, J. E., Magdelaine, N., & Moog, C. H. 2017b. Blood glycemia reconstruction from discrete measurements using an impulsive observer. *IFAC-PapersOnLine*, 50(1), 14723–14728. DOI: 10.1016/j.ifacol.2017.08.2509
- Sereno, J. E., Gonzalez, A. H., Rivadeneira, P. S., 2017. A performance comparison between standard and impulsive zmppc on type 1 diabetic patients. *IEEE 3rd Colombian Conference on Automatic Control*, 1–6. DOI: 10.1109/CCAC.2017.8276464
- Sopasakis, P., Patrinos, P., Sarimveis, H., Bemporad, A., 2015. Model predictive control for linear impulsive systems. *IEEE Transactions on Automatic Control* 60(8), 2277–2282. DOI: 10.1109/TAC.2014.2380672
- Thabit, H., Hovorka, R., 2016. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia* 59(9), 1795–1805. DOI: 10.1007/s00125-016-4022-4