

## Control Difuso con Estimador de Estados para Sistemas de Páncreas Artificial

Rodrigo González<sup>a,\*</sup>, Aldo Cipriano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ingeniería Eléctrica, Escuela de Ingeniería Civil, Pontificia Universidad Católica de Chile  
Av. Vicuña Mackenna 4860, Santiago, Chile.

### Resumen

Se propone la utilización de un controlador difuso sobre un modelo de estados mínimos con el fin de alcanzar un control de infusión de insulina continuo y eficiente en pacientes con T1DM. El sistema se apoya con un Filtro Extendido de Kalman para suplir las deficiencias de los dispositivos físicos actuales y estimar insulina remanente en el organismo con el fin de predecir su comportamiento futuro. El controlador sintonizado logra una respuesta restringida entre  $[80, 140]$   $mg/dl$ , con una media de  $117,6$   $mg/dl$  y desviación estándar de  $11,3$   $mg/dl$  sobre un conjunto de 365 realizaciones de 24 horas de control con 4 ingestas diarias. Estos resultados muestran que es posible diseñar controladores de baja complejidad que son fácilmente sintonizables por usuarios experimentados o médicos, con un nuevo enfoque de revisión en lazo cerrado. Además, la combinación de técnicas heurísticas con aquellas basadas en modelos permite sintetizar un controlador robusto frente al contexto real de aplicación y, también, administrar en forma eficiente el gasto de insulina. Aún así, la aplicación de un sistema completamente automatizado en un ser humano requerirá modelos de mayor dimensión para ajustarse a diferentes situaciones, un controlador de alta robustez y amplia adaptabilidad al organismo de cada paciente y su rutina de ingestas.

### Palabras Clave:

Control biomédico, Control difuso, Filtros Extendidos de Kalman, Sistemas médicos, Sistemas no lineales

### 1. Introducción

Un sistema de páncreas artificial corresponde a un conjunto de sensores, actuadores y algoritmos de control configurados para trabajar en forma simultánea y regular los niveles de glucosa e insulina en el plasma sanguíneo. Esta tarea es realizada en forma natural por el páncreas, no obstante, existen diversos trastornos, clasificados como diabetes, que deterioran esta acción de autorregulación.

En este caso, nos enfocamos particularmente en suplir las deficiencias de individuos con Diabetes Mellitus, conocida también como Tipo 1, que se caracteriza por una insuficiente o nula secreción de insulina en el páncreas.

Como es ampliamente conocido, la insulina es responsable del transporte de glucosa del torrente sanguíneo a gran parte de las células del organismo. Este proceso es la base de la síntesis de ATP y, en consecuencia, de la producción de energía en el cuerpo humano. Por tanto, su regulación es esencial para garantizar la salud de pacientes diabéticos.

Actualmente, los principales dispositivos comerciales a disposición de los pacientes son bombas de infusión y sensores de

glucosa, como aquellos de la Fig. 1.

Aunque estos dispositivos proveen suficiente ayuda para un control simple, no existen sistemas completamente autónomos para esta tarea de regulación biológica pues todos aquellos disponibles requieren constante intervención del paciente, ya sea para ingresar información de sus comidas, rutinas de ejercicio o, en muchos casos, también indicar cuándo y cuánta insulina se debe aplicar.

En contraposición, la necesidad de una alternativa a una enfermedad que aumenta en densidad poblacional y los avances en medicina y teoría de control han permitido una creciente cantidad de investigaciones relativas a la aplicación de controladores en lazo cerrado.

Sin embargo, resolver este problema no es una tarea sencilla debido a los riesgos y responsabilidades éticas que conlleva la toma autónoma de decisiones que involucran la salud y bienestar de seres humanos.

Las principales dificultades por resolver incluyen no solo un control de glucosa estable y preciso sino también completa automatización, esto es, operación sin intervención del paciente, mínimo uso de insulina y adaptabilidad de parámetros al organismo de cada individuo, entre otros.

\* Autor en correspondencia.

Correos electrónicos: [ragonz11@uc.cl](mailto:ragonz11@uc.cl) (Rodrigo González),  
[aciprian@ing.puc.cl](mailto:aciprian@ing.puc.cl) (Aldo Cipriano)

## 2. Estado del Arte

En la actualidad, se ha alcanzado un progreso concreto tanto en modelamiento, identificación y estimación de modelos como en configuración de diversos tipos de controladores.

En relación al modelamiento, existen formas básicas para describir la dinámica de la glucosa como el Modelo de Estados Mínimos de Bergman et al. (1981) y sus variantes, que ha sido ampliamente utilizado aún hasta hoy por su buen ajuste al proceso real pese a su simplicidad. No obstante, estudios más recientes escalan en complejidad al utilizar vectores de estado de mayores dimensiones (Tolić et al. 2000; Khan et al. 2013; Mythreyi et al. 2014), lo que permite representar en forma más precisa el funcionamiento del organismo en términos de cantidad de variables involucradas y procesos no lineales relacionados. En detalle, estos modelos nuevos incorporan la dinámica oscilatoria ultradiana que relaciona la insulina y la glucosa (Sturis et al. 1991).

En adición, otros procesos relativos al control de glucemia han sido vastamente analizados. Destaca entre estos la ingesta de alimentos, que corresponde a la principal perturbación del sistema, y la cual se caracteriza en función de la carga glucémica asociada a los alimentos (Foster-Powell et al. 2002) y la tasa de absorción intestinal de la glucosa contenida (Lehmann y Deutsch 1992). Combinando ambos aspectos es posible modular el proceso continuo y exógeno de absorción de glucosa producto de un evento puntual ingesta con el fin de poner a prueba los algoritmos de control en condiciones de operación realistas.

No obstante, independiente del avance en modelos, todos ellos cuentan con parámetros que son específicos del organismo de cada paciente. En una aplicación real, estos deben ser identificados previamente, tal como Furler et al. (1985) realiza sobre un amplio grupo de pacientes para hallar valores promedio. Aún así, algunos parámetros como la sensibilidad a la insulina pueden variar en el tiempo, por lo que una identificación adaptativa y en tiempo real como Turksoy et al. (2014) sugiere a través de un estimador recursivo permite evitar reconfiguraciones manuales durante el uso del sistema.

Respecto de la investigación en el área de control, esta presenta dos tipos de acercamientos: controladores basados en modelos y heurísticos. Por un lado, los primeros son la tendencia actual de estudio, en tanto permiten predecir condiciones futuras y derivar leyes explícitas de control que se pueden sintonizar para garantizar robustez en un entorno real. Como expone Bondia et al. (2010), la estrategia PID y sus variaciones ha sido la más estudiada, con mayor evidencia clínica y aplicación comercial (Steil et al. 2006; Atlas et al. 2010); la segunda de estas y actual foco de desarrollo es el control predictivo (Zarkogianni et al. 2007; Mythreyi et al. 2014), de donde se busca explotar las ventajas del manejo retardos y fijación de trayectorias de referencia para una óptima dosificación de insulina.

Por otro lado, variados estudios incorporan controladores heurísticos, principalmente de lógica difusa, para evitar desajustes resultantes de la estructuración de un modelo dinámico rígido para emular el sistema biológico. La configuración de estos controladores difiere entre los trabajos: Maleki y Gerami-pour (2011) presenta una estructura básica con un único contro-

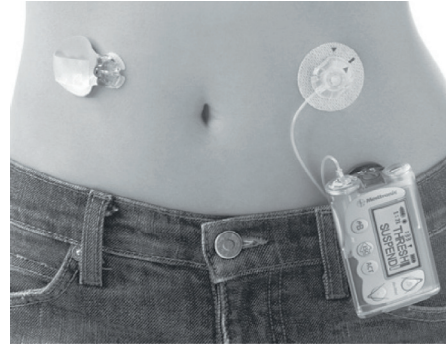


Figura 1: El sistema de monitoreo continuo de glucosa MiniMed® consiste de un sensor de glucosa o glucómetro (izquierda) y una bomba de infusión de insulina (derecha).

lador difuso; Al-Fandi et al. (2012) propone una combinación lineal entre controladores PI y PD difusos; Campos-Delgado et al. (2006) utiliza un control en dos etapas donde el primero calcula la dosis de infusión y el otro su rango de saturación; y Khan et al. (2013) formula un modelo en espacio de estados con entradas y salida difusas que admite soluciones óptimas de control inverso (Ismail et al. 2009).

Como menciona Nimri y Phillip (2014), el control lógico difuso es un acercamiento clínico al problema de automatización de infusión de insulina que comprende el razonamiento común de pacientes diabéticos y el conocimiento médico en un lenguaje de fácil interpretación. Al incorporar la toma de decisiones diaria que realiza un paciente en una base de reglas de fácil configuración, estos sistemas se convierten en una forma eficiente y adaptable de regulación de glucemia.

Así, en este trabajo se presenta un estudio con enfoque en la síntesis de un sistema de lógica difusa para regular el organismo de un paciente con T1DM. Se propone un controlador único que, al igual que las metodologías anteriores, considera la glucemia y su tasa de cambio como entradas mínimas. No obstante, se computa una media móvil de la última para obtener una tendencia suavizada del cambio de glucemia, lo que minimiza el efecto de ruidos del proceso en el control.

Además, a diferencia de los estudios previos, la glucemia utilizada por el controlador no corresponde directamente a las mediciones del glucómetro sino a una estimación del estado real del paciente a partir de estas. Con ello, se busca superar las perturbaciones en el funcionamiento de los dispositivos que componen el páncreas artificial y generar un controlador capaz de operar en un contexto real. Asimismo, se estima el nivel de insulina plasmática para predecir el comportamiento futuro de la glucosa, minimizar las infusiones y reducir el gasto de insulina. Este nuevo formato para el cuidado de la diabetes propone un cuidado especial en la exposición prolongada a niveles de alta o baja insulina plasmática pues esto compromete la salud a largo plazo del paciente y su sensibilidad a esta enzima.

En esta línea, se utiliza un Filtro Extendido de Kalman (EKF) para estimar las condiciones del sistema. Con esta técnica, a partir de modelos simples se estiman y predicen comportamientos que son luego interpretados en forma difusa con el fin de in-

cluirlos en el lazo de retroalimentación. Es más, como se mencionó, esto permite incluir efectos de todo tipo de perturbaciones (de infusión, de medición y oscilaciones biológicas) lo que favorece la síntesis de un controlador robusto que compense las limitaciones de la tecnología y pueda operar en condiciones no ideales.

Otros trabajos han relacionado previamente algoritmos de control basado en modelos con diversas técnicas heurísticas, principalmente utilizando las últimas como complemento de las primeras. Por ejemplo, Russell et al. (2014) utiliza un sistema de interpretación difusa para incorporar datos exógenos ingresados por el paciente en el lazo de control mientras que Zarkogianni et al. (2007) configura una red neuronal para ajustar el proceso subyacente del organismo y aplicar un control predictivo no lineal. Sin embargo, aquí se presenta un control esencialmente heurístico de lógica difusa que potencia sus funcionalidades mediante apoyo de filtros y estimadores basados en modelos.

En suma, el controlador propuesto queda definido por tres variables de entrada de fácil interpretación estimadas a partir de las mediciones: glucemia, su tendencia e insulina remanente en el organismo; y una variable de salida correspondiente a la infusión a inyectar. Con estas variables, se espera capturar el conocimiento auto-adquirido por cada paciente en un controlador con una calibración simple e intuitiva, aún para aquellos sin mayores conocimientos de medicina o ingeniería.

### 3. Modelamiento

En general, todos los sistemas biológicos abarcan elementos fuera de aquellos fácilmente identificables y posibles de incorporar en modelos, independiente de su dimensión. En consecuencia, dado que la finalidad del controlador es ser usado en pacientes reales, este debe considerar estos aspectos con una respuesta robusta.

Para lograr esto, no solo se debe usar un modelo preciso para la dinámica de la glucosa, sino también para el dispositivo de medición y las perturbaciones asociadas a cada uno. Todos estos aspectos se describen a continuación.

#### 3.1. Modelo de Estados Mínimos

El clásico modelo de estados mínimos de Bergman et al. (1981) es utilizado por su gran relación entre simplicidad y ajuste al proceso biológico real. Este modelo no lineal considera un vector de estados  $\mathbf{x} = (G \ X \ I)^T$  con dinámicas dadas por:

$$\dot{\mathbf{x}} = \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \begin{pmatrix} -G(t)X(t) + h(t) \\ -p_2X(t) + p_3(I(t) - I_B) \\ -p_4I(t) + \frac{i(t)}{V_L} \end{pmatrix} + \mathbf{v}_x \quad (1)$$

donde  $G(t)$  ( $mg/dl$ ) es la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo o glucemia,  $X(t)$  ( $l/min$ ) es una variable de estado generalizada proporcional a la concentración intersticial de insulina,  $I(t)$  ( $mU/dl$ ) es la concentración plasmática de insulina,  $h(t)$  ( $mg/dl$ ) es una perturbación conocida de ingesta,  $i(t)$  ( $mU/min$ )

es la infusión de insulina,  $I_B$  es el nivel basal de insulina plasmática,  $V_L$  es el volumen de distribución de la insulina y  $p_i$  son parámetros de distribución y absorción. Adicionalmente, una perturbación  $\mathbf{v}_x$  se asume en la transición de estados.

El vector de control se considera como  $\mathbf{u} = (i \ h)^T$ , donde el primer elemento es la variable manipulada y el segundo es un proceso conocido. Igualmente, una perturbación aditiva  $\mathbf{v}_u$  se considera en la dinámica de estas variables.

#### 3.2. Equilibrio Dinámico

El principal objetivo del control de glucemia es la regulación en torno a una concentración de glucosa  $G_B$ , llamada basal, que en un sujeto sin diabetes corresponde al nivel de equilibrio homeostático.

Dado el modelo descrito en (1), en ausencia de ingesta es posible mantener dicho nivel de glucemia a través de una infusión constante  $i^*$ . Esta situación equilibrio queda descrita por:

$$\mathbf{x}^* = \begin{pmatrix} G^* \\ X^* \\ I^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} G_B \\ 0 \\ I_B \end{pmatrix} \quad \mathbf{u}^* = \begin{pmatrix} i^* \\ h^* \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} p_4 I_B V_L \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2)$$

De esto, se destaca que la infusión de equilibrio, o basal, que la bomba de insulina debe inyectar a cada paciente es función de sus características físicas y fisiológicas.

Para el sistema a configurar, se considerará que la infusión de insulina posee dos componentes, una basal y correspondiente al valor de equilibrio, y una incremental a determinar por el controlador para mantener la concentración basal de glucosa frente a eventos de ingesta. Así, el controlador emula el tratamiento manual de pacientes sin bomba de infusión donde se hace uso de insulina de acción lenta diaria y ultrarrápida al ingerir alimentos.

#### 3.3. Parámetros

En base al estudio de Furler et al. (1985), se cuenta con los valores promedios de la Tabla 1, obtenidos considerando un amplio grupo de individuos con T1DM, para los parámetros específicos de cada paciente del modelo de Bergman.

Parámetro	Valor
$G_B$	100 ( $mg/dl$ )
$I_B$	1,5 ( $mU/dl$ )
$V_L$	120 ( $dl$ )
$p_2$	$20 \cdot 10^{-3}$ ( $l/min$ )
$p_3$	$13 \cdot 10^{-6}$ ( $l/min$ )
$p_4$	$5/54$ ( $l/min$ )

Tabla 1: Parámetros del modelo de estados mínimos.

Aquí, el valor del volumen de distribución implícitamente asume un paciente masculino promedio de 70 kg.

#### 3.4. Modelo de Medición

Respecto de las variables medidas, para coincidir con la tecnología actual de páncreas artificial, la única posible medición

se considera sobre la glucemia. Por tanto, el vector de mediciones  $\mathbf{z}$  se define como:

$$\mathbf{z} = G(t) + \mathbf{w} \quad (3)$$

en donde  $\mathbf{w}$  es ruido en la medición del sensor glucómetro.

### 3.5. Perturbaciones

Distintos tipos de perturbaciones y ruidos se han definido en conjunto con el modelo del sistema. Todos estos, con la excepción de la ingesta  $h(t)$ , se consideran ruidos blancos, aditivos y gaussianos.

En primer lugar, el proceso de transición de estados y las perturbaciones de los controles se han caracterizado con matrices de covarianza expuestas en 4 y 5, respectivamente. Los valores relativos a los estados y la ingesta se han escogido en forma arbitraria para representar pequeñas oscilaciones biológicas no incluidas en los modelos usados, mientras que en el caso de las infusiones se considera que las realizaciones se hallarán dentro de un rango de  $\pm t^* \cdot 10\%$  alrededor del objetivo. Este criterio corresponde a la segunda cota más conservadora del estudio experimental de Jahn et al. (2013) donde, en promedio para tres distintas bombas de insulinas, un 78,2% de las dosis individuales se encuentra dentro de este rango, y un 90,03% para dosis promedio horarias.

$$\mathbb{E}\{\mathbf{v}_x \mathbf{v}_x^T\} = \Sigma_x = \begin{bmatrix} (3 \cdot 10^{-1} \text{ mg/dl})^2 & 0 & 0 \\ 0 & (5 \cdot 10^{-5} \text{ }^1/\text{min})^2 & 0 \\ 0 & 0 & (1 \cdot 10^{-4} \text{ mg/dl})^2 \end{bmatrix} \quad (4)$$

$$\mathbb{E}\{\mathbf{v}_u \mathbf{v}_u^T\} = \Sigma_u = \begin{bmatrix} (2 \cdot 10^{-1} \text{ mU/min})^2 & 0 \\ 0 & (25 \cdot 10^{-3} \text{ mg/dl})^2 \end{bmatrix} \quad (5)$$

En segundo lugar, la medición se caracteriza a su vez por:

$$\mathbb{E}\{\mathbf{w} \mathbf{w}^T\} = \Sigma_z = (5 \text{ mg/dl})^2 \quad (6)$$

Esta covarianza da cuenta de la baja precisión de la mayoría de los sensores utilizados actualmente, una de las principales dificultades que estos controladores deben superar. Este valor considera que el 93,3% de las mediciones se encuentran en un rango  $\pm 15$  (mg/dl), lo que es levemente menos conservador que el estándar de 95% establecido para estos sistemas (ISO 15197 2003).

Se destaca, por último, que cada perturbación mencionada se ha considerado independiente del resto.

### 3.6. Estimación de Estados

Dado que solo es posible, en la práctica, medir la glucemia del paciente, se ha implementado un observador lineal para estimar los otros dos estados del sistema, particularmente la concentración de insulina plasmática dada su relevancia al configurar el controlador.

Se utiliza un Filtro Extendido de Kalman en forma recursiva para estimar los estados del sistema. Para ello, el sistema es considerado en formato de estados linealizado:

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A} \mathbf{x} + \mathbf{B} \mathbf{u} + \mathbf{G} \mathbf{v} \quad (7)$$

$$\mathbf{z} = \mathbf{C} \mathbf{x} + \mathbf{D} \mathbf{u} + \mathbf{H} \mathbf{v} + \mathbf{w} \quad (8)$$

con  $\mathbf{v} = (\mathbf{v}_x^T \ \mathbf{v}_u^T)^T$  y matrices jacobianas dadas por:

$$\left. \frac{\partial \dot{\mathbf{x}}}{\partial \mathbf{x}} \right|_{\mathbf{x}^*, \mathbf{u}^*} = \mathbf{A} = \begin{bmatrix} -X^* & -G^* & 0 \\ 0 & -p_2 & p_3 \\ 0 & 0 & -p_4 \end{bmatrix} \quad (9)$$

$$\frac{\partial \dot{\mathbf{x}}}{\partial \mathbf{u}} = \mathbf{B} = \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \\ \frac{1}{V_L} & 0 \end{bmatrix} \quad (10)$$

$$\frac{\partial \dot{\mathbf{x}}}{\partial \mathbf{v}} = \mathbf{G} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \frac{1}{V_L} & 0 \end{bmatrix} \quad (11)$$

$$\frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \mathbf{x}} = \mathbf{C} = [1 \quad 0 \quad 0] \quad (12)$$

$$\frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \mathbf{u}} = \mathbf{D} = [0 \quad 0] \quad (13)$$

$$\frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \mathbf{v}} = \mathbf{H} = [0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0] \quad (14)$$

Para que este filtro sea capaz de estimar correctamente los estados del sistema es necesario que cumpla con la condición de rango máximo de observabilidad. La matriz de observabilidad asociada para un punto de linealización genérico se expone en (15).

$$\text{Obsv} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ -X^* & -G^* & 0 \\ (X^*)^2 & X^*G^* + p_2G^* & -p_3G^* \end{bmatrix} \quad (15)$$

Dado que en la práctica la glucosa plasmática jamás caerá a cero, se deduce que la matriz de observabilidad tendrá rango completo en todo punto de operación. Debido a esto, los tres estados serán observables.

Ahora bien, para garantizar la estabilidad del observador se recurre a las condiciones suficientes expuestas por Karvonen (2014):

- Todas las matrices de covarianza poseen cotas superiores e inferiores, puesto a que son matrices invariantes como se describe en (16) y (17)
- Las no linealidades del modelo (1) admiten aproximaciones de Taylor de primer orden con error acotado por una función de orden cuadrático.
- La linealización de la transición de estados genera una matriz  $\mathbf{A}$  invertible y su determinante  $|\mathbf{A}| = -p_2 p_4 X^*$  se encuentra naturalmente acotado por la capacidad biológica del organismo de cada paciente.

En las condiciones anteriores se ha considerado que la concentración de insulina intersticial tampoco decaerá a cero en la práctica, lo que garantizará la estabilidad del observador de Kalman. Así, el filtro podrá operar en forma estable y el error de

estimación convergerá con media acotada en forma exponencial y estocásticamente acotado.

Finalmente, para la corrección de las predicciones, las matrices  $Q$  y  $R$ , que representan la covarianza de la transición de estados y de las mediciones, se definen como:

$$\mathbb{E}\{\mathbf{v}\mathbf{v}^T\} = Q = \begin{bmatrix} \Sigma_x & 0_{3 \times 2} \\ 0_{2 \times 3} & \Sigma_u \end{bmatrix} \quad (16)$$

$$\mathbb{E}\{\mathbf{w}\mathbf{w}^T\} = R = \Sigma_z \quad (17)$$

donde las perturbaciones del sistema, actuador y sensor han sido previamente caracterizadas. Si alguno de los últimos dispositivos cambia, estas matrices, al igual que los modelos de perturbaciones, deben ser corregidas.

Además, un período de muestreo de  $T_s = 5 \text{ min}$  es utilizado para discretizar el proceso debido a que coincide con la tasa de muestreo de los sensores comerciales.

En este caso, el sistema es simulado en forma continua debido a que el proceso real, correspondiente al organismo del paciente, opera de esta forma. No obstante el estimador, y también el controlador expuesto adelante, se configuran en forma discreta debido a que la bomba de insulina y el glucómetro del páncreas artificial operan mediante eventos puntuales.

### 3.7. Modelo de Absorción de Glucosa

La ingesta es la principal causa de perturbaciones en la glucemia. Si bien esta corresponde a eventos generalmente discretos en el tiempo, la absorción de la glucosa contenida en los alimentos ingeridos hacia el torrente sanguíneo no ocurre de esta forma sino gradualmente.

Como se describió previamente, la dinámica de la absorción de glucosa no es un proceso completamente independiente sino que tiene directa relación con la magnitud de carbohidratos ingeridos, el tipo de alimento y el proceso de carga y vaciado de estos en el estómago (Man et al. 2006).

Si bien son variados los modelos propuestos para el proceso estomacal (Elashoff et al. 1982; Lehmann y Deutsch 1992), la tasa de aparición de glucosa o curva de absorción resulta, en la mayor parte de los casos, en un proceso cuasi-lognormal.

De esta forma, por simplicidad, en este trabajo se ha considerado la utilización directa distribuciones lognormales, como la expuesta en la ecuación (18), para simular la tasa de aparición de glucosa en el plasma sanguíneo. Otra opción suele ser la utilización de distribuciones gamma, como muestra Shapira et al. (2010), pero mayores diferencias no son encontradas pues no hay un modelo explícito que explique completamente la dinámica de la absorción por sí misma.

$$h(t; GL, \mu, \sigma) = GL \cdot \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma t} e^{-\frac{(\ln(t) - \mu)^2}{2\sigma^2}} \quad (18)$$

Esta representación cuenta con dos parámetros,  $\mu$  y  $\sigma$ , que permiten definir el tiempo medio de absorción de glucosa y su velocidad con el fin de caracterizar la distribución del proceso de aparición de glucosa en el plasma sanguíneo. Si bien esto

puede variar entre alimentos y pacientes, valores promedios se escogen para probar el sistema propuesto.

También, para definir la magnitud de la ingesta, se cuenta con la carga glucémica  $GL$  como la propiedad representativa de los alimentos, en vez de su contenido en carbohidratos, pues incorpora tanto cantidad de carbohidratos ingeridos como calidad de influencia de estos en la respuesta de glucemia del organismo (Foster-Powell et al. 2002).

Así, frente a un evento de ingesta se define una curva de absorción, como la expuesta en (18), que describe como se perturba la glucemia a través de la aparición de glucosa según (1).

## 4. Síntesis del Controlador

La función principal del controlador es determinar las dosis de insulina que deben aplicarse al sistema para contrarrestar rápidamente el alza de glucemia debido a ingesta de alimentos, mientras se mantiene la glucosa plasmática dentro de los rangos [80, 140] ( $\text{mg/dl}$ ) sin incurrir en sobredosis de insulina.

Claramente, como fue expuesto, un control alrededor de una infusión basal, dada por el punto de equilibrio  $i^* = p_4 I_B V_L$ , es preferible.

Para esta tarea, se ha diseñado un controlador difuso tipo Mamdani debido a la simpleza en la transcripción de las reglas básicas que los pacientes diabéticos utilizan para determinar sus dosis de insulina. Sin embargo, un conjunto más amplio de reglas lógicas se ha introducido debido a la información adicional suministrada por el estimador de estados.

### 4.1. Variables

En el desarrollo de un set eficiente de reglas, el vector  $m = (G \ \dot{G} \ I)^T$  se define como la entrada del controlador, donde las variables usadas son la glucemia  $G(t)$ , su tendencia  $\dot{G}(t)$  y la concentración de insulina plasmática  $I(t)$  obtenidas a través del estimador. A su vez, la variable de salida corresponde a la infusión de insulina  $i(t)$ .

Respecto a las entradas, es claro que la glucemia es esencial para cuantificar directamente la infusión necesaria. No obstante, su tasa de cambio también se incorpora para permitir al controlador prevenir eventos de hipoglucemias e hiperglucemias. Asimismo, el nivel de insulina plasmática se incluye pues es útil para detectar sobredosis y permite mantener un seguimiento de las dosis previamente aplicadas dado el retardo entre su inyección, absorción y dispersión. En conjunto, estas últimas dos variables permiten al controlador predecir aproximadamente las condiciones futuras y evitar aquellas poco favorables.

Se destaca que este controlador difuso no utiliza una retroalimentación directa de los estados estimados por el Filtro de Kalman. En este caso, en vez de utilizar el estado  $X(t)$  se utiliza la tendencia de la concentración de glucosa. Esto se escoge puesto que el estado mencionado es una variable de difícil interpretación tanto para médicos como pacientes, pues corresponde a una variable generalizada proporcional a la insulina intersticial, y en consecuencia su utilización dificulta el establecimiento de reglas de comprensión directa y sencilla sintonización.

#### 4.2. Clases Lingüísticas

Cada una de las variables mencionadas, en función de su valor real, es asignada dentro de un conjunto de clases lingüísticas para tomar valores difusos. Estas clases se presentan a continuación junto a sus respectivos rangos:

##### 1. Glucemia:

- Hipoglucemia:  $[0, G_B]$  ( $mg/dl$ )
- Normal:  $[0,65 \cdot G_B, 1,35 \cdot G_B]$  ( $mg/dl$ )
- Alto:  $[G_B, 2,2 \cdot G_B]$  ( $mg/dl$ )
- Hiperglucemia:  $[1,5 \cdot G_B, \infty]$  ( $mg/dl$ )

##### 2. Tasa de Cambio de Glucemia:

- Decremento Rápido:  $[-\infty, -0,05]$  ( $mg/dl \cdot min$ )
- Decremento Normal:  $[-0,12, 0]$  ( $mg/dl \cdot min$ )
- Lento:  $[-0,05, 0,05]$  ( $mg/dl \cdot min$ )
- Incremento Normal:  $[0, 0,12]$  ( $mg/dl \cdot min$ )
- Incremento Rápido:  $[0,05, \infty]$  ( $mg/dl \cdot min$ )

##### 3. Insulina Plasmática:

- Normal:  $[0, 1,5 \cdot I_B]$  ( $mU/dl$ )
- Alto:  $[I_B, 2 \cdot I_B]$  ( $mU/dl$ )
- Riesgosa:  $[1,5 \cdot I_B, \infty]$  ( $mU/dl$ )

##### 4. Infusión de Insulina:

- Nula:  $[0, 0,15 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )
- Baja:  $[0,1 \cdot i^*, 0,9 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )
- Basal:  $[0,5 \cdot i^*, 1,5 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )
- Media:  $[1,2 \cdot i^*, 4,2 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )
- Alto:  $[2 \cdot i^*, 8 \cdot i^*]$  ( $mU/min$ )

#### 4.3. Funciones de Pertenencia

Para generar un controlador con una respuesta relativamente suave, funciones en base a sigmoideas y diferencias de estas son usadas para las funciones de pertenencia de las clases lingüísticas en los casos de encontrarse en los bordes de su rango o no, respectivamente.

#### 4.4. Conjunto de Reglas Lógicas

Se desarrolló y definió, en forma suave, un conjunto de sesenta reglas lógicas para relacionar las variables de entrada y salida. Estas reglas fueron sintonizadas iterativamente, mediante ensayo y error, con enfoque en el análisis de la respuesta en lazo cerrado del sistema para eliminar transiciones que producen estancamiento o comportamientos inadecuados u oscilatorios, tal como un médico hace en las visitas de sus pacientes.

Se colocó especial atención en la suavidad del control, en tanto una alta desviación durante períodos estables puede causar decaimiento a largo plazo de la sensibilidad de las células y dañar así la salud del paciente irremediablemente.

Las Tablas 2 a 4 resumen las reglas desarrolladas y se encuentran adjuntos en el Apéndice A.

#### 4.5. Configuración en Lazo Cerrado

En el último paso del diseño del controlador, previo a su implementación, algunas de sus entradas y su salida son escaladas para sintetizar un controlador independiente de las referencias de concentración basal de glucosa e insulina plasmáticas,  $G_B$  e  $I_B$ , y la infusión de equilibrio  $i^*$ .

En consecuencia, el controlador puede ser calibrado sin considerar parámetros específicos de cada individuo, como su sensibilidad y absorción de insulina, en tanto las referencias, especialmente la infusión de equilibrio, pueden ser escaladas en forma independiente para compensar valores del modelo que pudieran no ajustarse a algunos pacientes.

Como resultado, el sistema operando en estado óptimo produce un vector de entrada  $[G_B \ 0 \ I_B]$  que escala a  $[1 \ 0 \ 1]$ . Con esto, el controlador indica una infusión escalada de 1, correspondiente a la infusión de equilibrio  $i^*$  del individuo.

El esquema final de configuración se presenta en la Fig. 2.

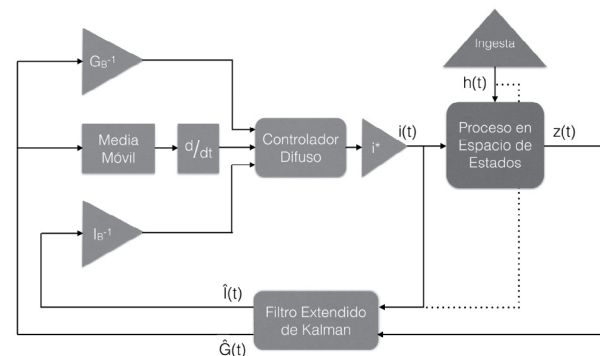


Figura 2: Configuración final del sistema en lazo cerrado

En esta, además, la tasa de cambio de glucemia es filtrada a través de una media móvil de cinco muestras (aproximadamente media hora) con el fin de disminuir oscilaciones en la infusión a causa de las constantes correcciones en el Filtro de Kalman y las perturbaciones del sistema. El valor resultante es mucho más representativo de la tendencia de cambio de la glucosa plasmática y no posee mayor retardo respecto de la señal original.

## 5. Simulación

### 5.1. Respuesta en Lazo Abierto

Antes de verificar el funcionamiento del controlador en lazo cerrado, se ha simulado el sistema de estados mínimos en lazo abierto para exponer la dinámica de la glucosa.

En un primer análisis, se considera una carga glucémica de 50 ( $mg/dl$ ) en una ingesta única, distribuida sobre un período de dos horas y media de absorción. El resultado se observa en la Fig. 3.

La respuesta del sistema, con parámetros ajustados para un individuo diabético, se comporta como es esperado puesto que, teóricamente, un paciente con T1DM no produce insulina naturalmente. Por tanto, la glucosa se acumula en su sangre con el

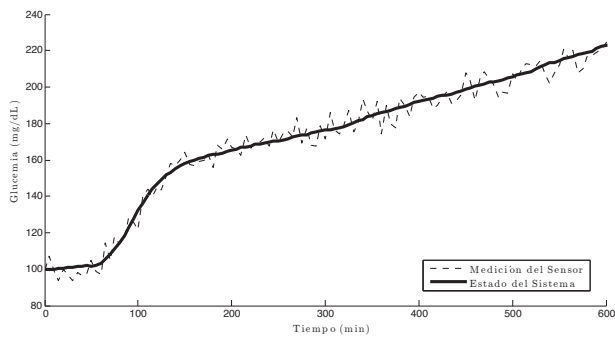


Figura 3: Respuesta de glucemia en lazo abierto.

paso del tiempo  $t_0$ , en otras palabras, el sistema es inestable sin control exógeno.

En un segundo análisis, una infusión constante de equilibrio  $i^*$  se fija como entrada con el fin de probar que el sistema es fácil de estabilizar con un control basal, como se ve en la Fig. 4. Como consecuencia, el controlador ha de enfocarse en una rápida respuesta con bajo sobredisparo mientras suministra una infusión de insulina alrededor del nivel basal, para garantizar la estabilidad.

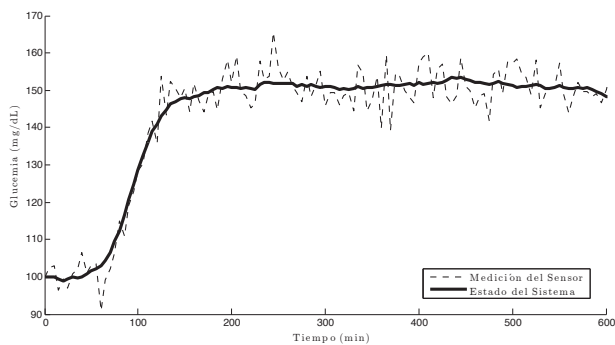


Figura 4: Respuesta de glucemia en lazo cerrado.

## 5.2. Respuesta en Lazo Cerrado

El sistema en lazo cerrado de la Fig. 2 es simulado para obtener su respuesta frente al mismo evento de ingesta descrito en el análisis de lazo abierto.

La Fig. 5 contiene la respuesta de glucosa plasmática del sistema en conjunto con la estimación del Filtro Extendido de Kalman y la medición del glucómetro. El filtro demuestra ser estable y estimar en forma efectiva la glucemia, con escaso error durante los eventos de ingesta y levemente mayores diferencias a lo largo de períodos estables.

Se logra controlar la glucemia en rangos saludables con un máximo disparo cercano a los 138 ( $mg/dl$ ) y un nivel estable igual a la concentración basal  $G_B$ . Además, se destaca que la convergencia se logra en un tiempo cercano a 5,5 horas luego de la

ingesta, lo que es un buen criterio de operación asumiendo que los pacientes cuentan con dietas de 6 ~ 7 horas entre comidas.

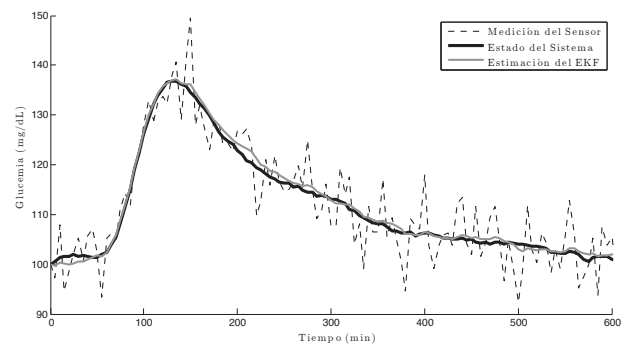
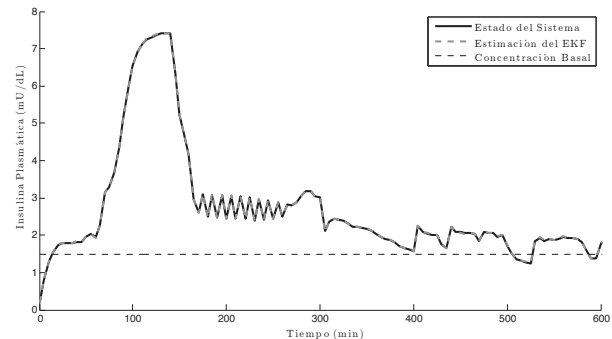


Figura 5: Respuesta de insulina plasmática en lazo cerrado.

Respecto de la respuesta de insulina plasmática, expuesta en la Fig. 6, una rápida acción se percibe para contrarrestar la ingesta de carbohidratos. Luego, el nivel se estabiliza nuevamente cerca de la concentración basal  $I_B$ . Este comportamiento es similar al control manual caracterizado por dosis de alta concentración de insulina rápida previo a las comidas e insulina basal constante para todo el día.

Figura 6: Respuesta de glucemia en lazo abierto con infusión basal  $i^*$ 

## 6. Evaluación

Para evaluar el desempeño del sistema en lazo cerrado se utilizó un ciclo de 24 horas. Durante este período se asumió, para el paciente simulado, una dieta estructurada que considera una ingesta usual de carbohidratos sugerida por prescripción médica, como sigue:

- 07 : 30 - Desayuno - 50 GL.
- 13 : 30 - Almuerzo - 50 GL.
- 19 : 30 - Cena - 50 GL.
- 23 : 30 - Colación - 18 GL.

Adicionalmente, se consideró un conjunto de 365 realizaciones aleatorias e independientes del proceso de control, donde la respuesta promedio fue utilizada para obtener índices estadísticos significativos.

A modo de ejemplo, una realización aleatoria de las 24 horas de simulación del sistema, bajo una dieta estructurada como entrada exógena, se muestra en las Fig. 7 y 8 en el caso de glucosa e insulina plasmáticas, respectivamente.

Estos resultados muestran que, durante un día común, la concentración de glucosa puede controlarse dentro de rangos óptimos evitando hiperglucemias tras la ingesta de alimentos e hipoglucemias durante la noche. En adición, las glucemias preprandiales están siempre controladas en el rango  $[100, 120]$  ( $mg/dl$ ).

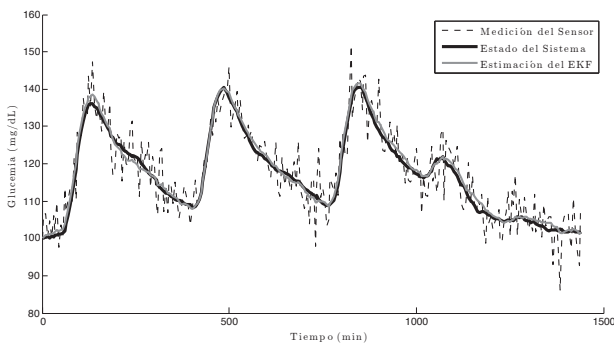


Figura 7: Respuesta diaria de glucemia frente a dieta estructurada.

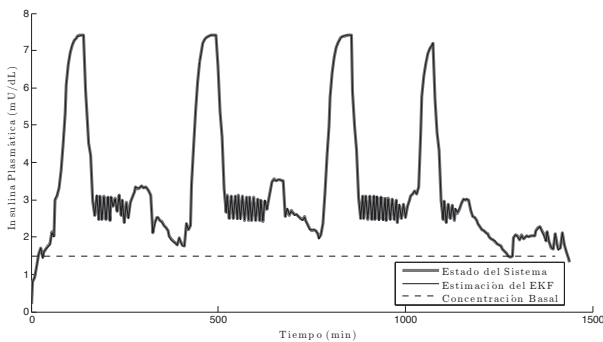


Figura 8: Respuesta diaria de insulina frente a dieta estructurada.

Respecto de la concentración de insulina, esta tiene una respuesta mayormente suave y constante, aún en presencia de variados eventos de ingesta, y logra bajos niveles de infusión durante la noche con el fin de prevenir hipoglucemias. Esta respuesta puede ser calibrada aún más para ajustarse a cada paciente y reducir las oscilaciones de baja magnitud presentes.

### 6.1. Respuesta Promedio del Proceso

Por un lado, respecto del rango saludable de operación definido como  $[80, 140]$  ( $mg/dl$ ) para la glucemia, la respuesta media del proceso, que representa el comportamiento típico del sistema en lazo cerrado, se encuentra debidamente contenida en

estos márgenes debido a la rápida capacidad del controlador de contrarrestar cambios producto de la ingesta, como se muestra en la Fig. 9.

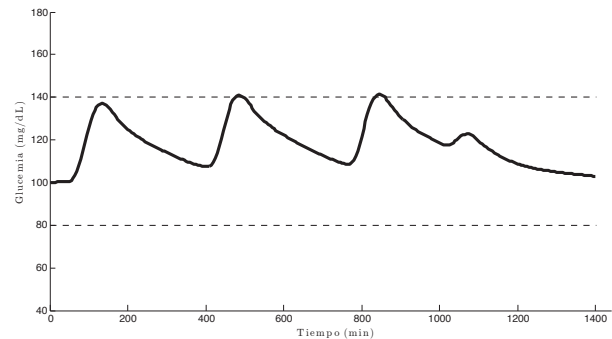


Figura 9: Respuesta promedio de glucemia en lazo cerrado.

El valor medio de la glucemia sobre el rango de tolerancia es de  $140,8$  ( $mg/dl$ ) con tiempo aproximado de  $45$  mins ( $3\%$  del día) fuera del margen. Adicionalmente, el límite inferior jamás es alcanzado producto de un conjunto de reglas enfocadas en evitar hipoglucemias.

Por otro lado, la respuesta completa del sistema tiene una glucemia media de  $117,6$  ( $mg/dl$ ) y una desviación estándar de  $11,3$  ( $mg/dl$ ), con lo que se logra un proceso de control  $2\sigma$  con  $95,5\%$  de las mediciones de glucosa dentro del rango de tolerancia, sin riesgo real de hiperglucemias ( $> 180$  ( $mg/dl$ )) o hipoglucemias ( $< 70$  ( $mg/dl$ )).

Este resultado prueba la factibilidad de utilizar controladores difusos para lograr un control de glucemia efectivo bajo márgenes estrechos durante largos períodos. Es más, la respuesta del controlador puede continuar mejorando, dada una sintonización más exhaustiva, para restringir los sobredisparos en base a los parámetros específicos de sensibilidad a glucosa e insulina del paciente.

### 6.2. Gasto de Insulina

El uso de insulina del sistema en lazo cerrado puede ser considerado como un factor relevante al comparar diferentes controladores, dado que este es aún un producto de lujo, costoso para muchas familias.

En este caso, una integración trapezoidal entre las muestras discretas de infusión entregó un gasto total de  $52,3$   $U$  diarias, lo que es comparable con el tratamiento en lazo abierto de un paciente con dieta rigurosa, donde al menos una cantidad de  $48$   $U$  son inyectadas por día, considerando  $24$   $U$  de insulina basal y  $8$   $U$  de insulina rápida tras cada comida importante.

Las  $4$   $U$  unidades de diferencia pueden entenderse como el costo de una administración y control más saludable de la diabetes. Aún así, esta diferencia corresponde solo a un cartucho de insulina adicional cada 12 o, lo que es lo mismo, apenas uno extra cada 2 meses, aproximadamente.

Ciertamente el controlador difuso propuesto utiliza sus recursos en forma eficiente dados los niveles de concentración de glucosas diarios en lazo cerrado. Esto, sin considerar que la



estimación del gasto por control manual corresponde más probablemente a una cota inferior que una media representativa de todos los tipos de pacientes.

## 7. Discusión

Se ha estudiado en detalle la factibilidad de aplicar un controlador difuso en lazo cerrado en un sistema de páncreas artificial de infusión continua para regular los niveles de glucosa e insulina en el plasma sanguíneo de individuos con T1DM.

Se encontró que este tipo de controladores en base a reglas permiten un control continuo eficiente en torno al objetivo de glucemia basal, con un apropiado tiempo de estabilización frente a ingestas para mantener rutinas promedio de alimentación, y dentro de rangos de tolerancia saludables de operación. Además, su implementación y diseño son sencillos en tanto el conjunto de reglas y los rangos de las diversas clases se encuentran explícitamente definidos. Más aún, su calibración es simple a través de un análisis de la respuesta en lazo cerrado del sistema, tal como un médico debiese ser capaz de realizar en la revisión de un paciente, mediante directa modificación de reglas lógicas hasta alcanzar el comportamiento deseado.

Se ha demostrado también que la conjugación de métodos heurísticos con aquellos basados en modelos, como el estimador de Kalman, permite sintetizar controladores robustos frente al contexto de despliegue final del sistema si las perturbaciones de los dispositivos involucrados se encuentran correctamente caracterizadas e incorporadas a través de las matrices de covarianza del filtro. No obstante, si bien es posible incluir correlaciones en caso de existir en el proceso o entre los dispositivos, solo es posible caracterizar ruidos blancos, aditivos y gaussianos, por lo que otro tipo de perturbaciones podría provocar la inestabilidad del sistema, especialmente si no fuesen de respuesta finita.

Aún más, si los parámetros específicos del paciente, según el modelo (1), no han sido previamente identificados o bien están incorrectamente estimados, entonces es posible que el controlador regule el sistema en torno a niveles que no son los basales y opere fuera del rango de tolerancia o bien pierda su capacidad de control. Por tanto, aún debe realizarse un análisis previo del organismo de cada potencial paciente y una supervisión rigurosa durante un período inicial de prueba para adaptar el sistema a su usuario y garantizar la factibilidad del control estable en lazo cerrado aquí hallada.

Entre otras características de este control, se ha logrado una administración efectiva del recurso de insulina. De esta forma, la terapia con bomba propuesta no hace uso, en promedio, de una cantidad considerablemente mayor de insulina que la que utilizaría un paciente en su control manual. Por ello, a grandes rasgos, la decisión de uso de páncreas artificial no debiera considerar más que el costo fijo de la compra inicial de los dispositivos. Además, aparte de la regulación glucémica, se destaca que el algoritmo opera con insulina plasmática en torno a la concentración basal saludable para el organismo.

Sin embargo, aún existen variados tópicos para realizar avances en esta área. Por ejemplo, puesto que la salud del paciente

es primordial, un modelo más extenso para las dinámicas de la glucosa e insulina debe incluirse con el fin de incorporar una mayor gama de interacciones en el cuerpo humano. En consecuencia, un controlador de mayor orden debe derivarse para actuar apropiadamente sin riesgo de causar daños fisiológicos severos en pacientes reales debido a falta de información en diversas situaciones de complejidad, como es la realización de ejercicio.

Adicionalmente, se ha asumido que el consumo de carbohidratos es conocido, lo que implicaría intervención del paciente en una aplicación real. Respecto de esto, nuevos elementos deben introducirse para reconocer e identificar hábitos de alimentación con el fin predecir y estimar ingestas en tiempo real y, a la vez, reaccionar apropiadamente.

Finalmente, los avances en teoría de control y medicina son una sólida base para el control en lazo cerrado de procesos biológicos. Variadas de estas técnicas se han expuesto en este trabajo, dejando en evidencia la factibilidad teórica de la utilización de páncreas artificiales sencillos y configurables a la medida de cada paciente, mas aún existen obstáculos a superar en el desarrollo de órganos artificiales completamente autónomos.

## English Summary

### An Insulin Infusion Fuzzy Controller with State Estimation for Artificial Pancreas Systems.

#### Abstract

A fuzzy controller for a minimal states model is proposed to achieve a continuous and efficient insulin infusion in patients with Type 1 Diabetes. An Extended Kalman Filter is also applied to supply the deficiencies of the current glucose sensor technologies and estimate residual insulin in the system to predict future behavior. The controller is tuned manually and iteratively, and achieves closed-loop responses of glycemia constrained between  $[80, 140]$  ( $mg/dl$ ), with a mean of  $117,6$  ( $mg/dl$ ) and a standard deviation of  $11,3$  ( $mg/dl$ ) over a whole year ensemble of 24-hour system responses with 4 meal intakes per day. These results show that is possible to design low complexity controllers that are easily tunable by experienced users or physicians focusing on a closed-loop system response analysis. Also, the combination of heuristic and model-based techniques allows to synthesize robust controllers for real application situations and, furthermore, efficiently manage the insulin usage. Nevertheless, the actual application of a closed-loop system on a human being should require higher dimension models to fit different situations, a proven robust controller and wide adaptability to different patients and their meal intake routine.

#### Keywords:

Biomedical control, Extended Kalman Filters, Fuzzy control, Medical systems, Nonlinear systems.

**Agradecimientos**

Se agradece al programa Fondecyt por financiar esta investigación dentro del marco de su proyecto 1120047.

**Referencias**

Al-Fandi, M., Jaradat, M. A., Sardahi, Y., 2012. Optimal pid-fuzzy logic controller for type 1 diabetic patients. En: *Mechatronics and its Applications (ISMA)*, 2012 8th International Symposium on. IEEE, pp. 1–7.

Atlas, E., Nimri, R., Miller, S., Grunberg, E. A., Phillip, M., 2010. Md-logic artificial pancreas system a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 33 (5), 1072–1076.

Bergman, R. N., Phillips, L. S., Cobelli, C., 1981. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *Journal of Clinical Investigation* 68 (6), 1456.

Bondia, J., Vehí, J., Palerm, 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.

Campos-Delgado, D. U., Hernández-Ordoñez, M., Femat, R., Gordillo-Moscoso, A., 2006. Fuzzy-based controller for glucose regulation in type-1 diabetic patients by subcutaneous route. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 53 (11), 2201–2210.

Elashoff, J., Reedy, T., Meyer, J., 1982. Analysis of gastric emptying data. *Gastroenterology;(United States)* 83 (6).

Foster-Powell, K., Holt, S. H., Brand-Miller, J. C., 2002. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American journal of clinical nutrition* 76 (1), 5–56.

Furler, S. M., Kraegen, E. W., Smallwood, R. H., Chisholm, D. J., et al., 1985. Blood glucose control by intermittent loop closure in the basal mode: computer simulation studies with a diabetic model. *Diabetes care* 8 (6), 553–561.

Ismail, R., Jusoff, K., Ahmad, T., Ahmad, S., Ahmad, R., 2009. Fuzzy state space model of multivariable control systems. *Computer and Information Science* 2 (2), 19.

ISO 15197, Mar. 2003. In vitro diagnostic test systems – requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Standard, International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland.

Jahn, L. G., Capurro, J. J., Levy, B. L., 2013. Comparative dose accuracy of durable and patch insulin infusion pumps. *Journal of diabetes science and technology* 7 (4), 1011–1020.

Karvonen, T., December 2014. Stability of linear and non-linear kalman filters. Master’s thesis, University of Helsinki.

Khan, I. U., Ahmad, T., Maan, N., 2013. An inverse feedback fuzzy state space modeling (ffssm) for insulin-glucose regulatory system in humans. *Scientific Research and Essays* 8 (25), 1570–1583.

Lehmann, E., Deutsch, T., 1992. A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *Journal of biomedical engineering* 14 (3), 235–242.

Maleki, A., Geramipour, A., 2011. Continuous control of blood glucose in tidm using fuzzy logic controller in insulin pump: A simulation study. En: *Control, Instrumentation and Automation (ICCIA)*, 2011 2nd International Conference on. IEEE, pp. 122–127.

Man, C., Camilleri, M., Cobelli, C., 2006. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 53 (12), 2472–2478.

Mythreyi, K., Subramanian, S. C., Kumar, R. K., 2014. Nonlinear glucose-insulin control considering delaysápart ii: Control algorithm. *Control Engineering Practice* 28, 26–33.

Nimri, R., Phillip, M., 2014. Artificial pancreas: fuzzy logic and control of glycemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 21 (4), 251–256.

Russell, S. J., El-Khatib, F. H., Sinha, M., Magyar, K. L., McKeon, K., Goergen, L. G., Balliro, C., Hillard, M. A., Nathan, D. M., Damiano, E. R., 2014.

Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine* 371 (4), 313–325.

Shapira, G., Yodfat, O., HaCohen, A., Feigin, P., Rubin, R., 2010. Bolus guide: a novel insulin bolus dosing decision support tool based on selection of carbohydrate ranges. *Journal of diabetes science and technology* 4 (4), 893–902.

Steil, G. M., Rebrin, K., Darwin, C., Hariri, F., Saad, M. F., 2006. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes* 55 (12), 3344–3350.

Sturis, J., Polonsky, K. S., Mosekilde, E., Van Cauter, E., 1991. Computer model for mechanisms underlying ultradian oscillations of insulin and glucose. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 260 (5), E801–E809.

Tolić, I. M., Mosekilde, E., Sturis, J., 2000. Modeling the insulin–glucose feedback system: the significance of pulsatile insulin secretion. *Journal of Theoretical Biology* 207 (3), 361–375.

Turksoy, K., Quinn, L., Littlejohn, E., Cinar, A., 2014. Multivariable adaptive identification and control for artificial pancreas systems. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 61 (3), 883–891.

Zarkogianni, K., Mougiakakou, S. G., Prountzou, A., Vazeou, A., Bartsocas, C. S., Nikita, K. S., 2007. An insulin infusion advisory system for type 1 diabetes patients based on non-linear model predictive control methods. En: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE. IEEE*, pp. 5971–5974.

**Apéndice A. Conjunto de Reglas Lógicas**

Infusión <i>i(t)</i>		$dG(t)/dt$				
		DR	DN	L	IN	IR
<i>G(t)</i>	Hipo	Nula	Nula	Baja	Baja	Baja
	Norm	Baja	Baja	Baja	Basal	Media
	Alta	Media	Media	Alta	Alta	Alta
	Hiper	Media	Alta	Alta	Alta	Alta

Tabla A.2: Conjunto de reglas - Insulina *I(t)*: Normal

Infusión <i>i(t)</i>		$dG(t)/dt$				
		DR	DN	L	IN	IR
<i>G(t)</i>	Hipo	Nula	Nula	Nula	Baja	Baja
	Norm	Nula	Baja	Baja	Basal	Media
	Alta	Media	Media	Media	Media	Alta
	Hiper	Media	Media	Alta	Alta	Alta

Tabla A.3: Conjunto de reglas - Insulina *I(t)*: Alta

Infusión <i>i(t)</i>		$dG(t)/dt$				
		DR	DN	L	IN	IR
<i>G(t)</i>	Hipo	Nula	Nula	Nula	Baja	Baja
	Norm	Nula	Nula	Baja	Basal	Basal
	Alta	Basal	Media	Media	Media	Alta
	Hiper	Media	Media	Media	Alta	Alta

Tabla A.4: Conjunto de reglas - Insulina *I(t)*: Riesgosa