

## Control neuro-fuzzy para páncreas artificial: desarrollo y validación in-silico

Rios, Y.<sup>a</sup>, García-Rodríguez, J.<sup>b,\*</sup>, Sanchez, E.<sup>c</sup>, Alanis, A.<sup>b</sup>, Ruiz-Velázquez, E.<sup>b</sup>, Pardo, A.<sup>d</sup>

<sup>a</sup>GAICO, Ingeniería Mecatrónica, Universidad Tecnológica de Bolívar, Cartagena, Km. 1 Vía Turbaco Parque Industrial y Tecnológico Carlos Vélez Pombo, Cartagena, Bolívar, Colombia.

<sup>b</sup>CUCEI, División de Electrónica y Computación, Universidad de Guadalajara, Blvd. M. García Barragán No. 1421, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44430, México.

<sup>c</sup>CINVESTAV, Departamento de Ingeniería Eléctrica, Av. del Bosque 1145 Col. El Bajío, Zapopan, Jalisco, C.P. 45019, México.

<sup>d</sup>A&C, Automatización y Control, Universidad de Pamplona, Km. 1 Vía Bucaramanga Ciudad Universitaria, Pamplona, Norte de Santander C.P. 44430, Colombia.

**To cite this article:** Rios, Y., García-Rodríguez, J., Sanchez, E., Alanis, A., Ruiz-Velázquez, E., Pardo, A. 2020. Neuro-fuzzy control for artificial pancreas: in silico development and validation. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial* 17, 390-400. <https://doi.org/10.4995/riai.2020.13035>

### Resumen

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es una de las enfermedades actuales más dañinas que afectan a personas de cualquier edad incluyendo niños desde el nacimiento. Las inyecciones de insulina exógena siguen siendo el tratamiento más común para estos pacientes, sin embargo, no es el óptimo. La comunidad científica se ha esforzado en optimizar el suministro de insulina usando dispositivos electrónicos y de esta manera mejorar la esperanza de vida de los diabéticos. Existen numerosas limitaciones para que esta evolución biomédica sea realidad tales como la validación de algoritmos controladores, experimentación con dispositivos electrónicos, aplicabilidad en pacientes de diferentes edades, entre otras. Este trabajo presenta el prototipado de un controlador inteligente neuro-fuzzy en la tarjeta LAUNCHXL-F28069M de Texas Instruments para formar un esquema de hardware en el lazo (HIL). Esto es, el controlador embebido manda los datos de la tasa de suministro de insulina al computador donde se capturan por el software Uva/Padova y se integran a la simulación metabólica de pacientes diabéticos virtuales tratados con bomba de insulina. Una tarea principal del algoritmo inteligente embebido es determinar la tasa óptima de infusión insulínica para cada uno de los 30 pacientes virtuales disponibles, los cuales llevan un protocolo de comida. La novedad de este trabajo se centra en superar las limitaciones actuales a través de un primer enfoque de algoritmo de control inteligente aplicable al páncreas artificial (PA) y analizar la factibilidad de esta propuesta en la trascendencia con la edad ya que los resultados corresponden a pruebas in-silico en poblaciones de 10 adultos, 10 adolescentes y 10 niños.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus Tipo 1, hardware en el lazo, controlador embebido, páncreas artificial.

### Neuro-fuzzy control for artificial pancreas: in silico development and validation

#### Abstract

Type 1 Diabetes Mellitus (DMT1) is currently one of the most harmful diseases that affect people of any age, including children from birth. Exogenous insulin injections remain the most common treatment for these patients, however, it is not the optimal one. The scientific community has endeavored to optimize insulin administration using electronic devices and thus improve the diabetics life expectancy. There are numerous limitations for this biomedical evolution to become a reality such as the control algorithms validation, experimentation with electronic devices, and applicability in patients age transcendence, among others. This work presents the prototyping of a neuro-fuzzy intelligent controller on the Texas Instruments LAUNCHXL-F28069M development board to form a hardware in the loop (HIL) scheme. That is, the embedded controller sends the insulin delivery rate data to the computer where it is captured by the Uva/Padova software and integrated into the metabolic simulation of virtual diabetic patients treated with an insulin pump. The main task of the embedded intelligent algorithm is to determine the optimal insulin infusion rate for each of the 30 virtual patients who follow a meal protocol. The novelty of this work focuses on overcoming current limitations through a first intelligent control algorithm approach applicable to artificial pancreas (AP) and analyzing the feasibility of this proposal in age transcendence since the results correspond to in-silico tests in populations of 10 adults, 10 adolescents and 10 children.

**Keywords:** Type 1 Diabetes Mellitus, hardware in the loop, embedded controller, artificial pancreas.

\*Autor para correspondencia: julio.garciar@alumnos.udg.mx

## 1. Introducción

El cuerpo humano regula minuciosamente la concentración de glucosa sanguínea a través de sistemas biológicos y hormonas que él mismo produce. Un fallo en las células beta del páncreas deshabilita la producción de la hormona insulina. Esta enfermedad clasificada como Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) es un padecimiento muy serio ya que la homeostasis de la glucosa no se lleva a cabo correctamente y por lo tanto se refleja en un nivel elevado de glucosa sanguínea, condición llamada hiperglucemia. Las estadísticas de incidencia reportan que 30.3 millones de personas en los Estados Unidos de América (EUA) tienen la enfermedad, según estudios del 2015 lo cual significa 9.4% de la población entera. También se observó que la incidencia incrementa conforme a la edad (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). El tratamiento para DMT1 es muy costoso. En EUA se destinan \$245 mil millones de dólares para gastos médicos y compensar pérdidas de productividad laboral (American Diabetes Association, 2013). Otros estudios han demostrado que las personas diabéticas sin tratamiento cuestan al gobierno de 2 a 8 veces más que las personas bajo tratamiento médico (Kim, 2007), (Brown et al., 1999). Los pacientes con DMT1 necesitan una o varias dosis de insulina a lo largo del día, para mantener el nivel de glucosa sanguínea dentro de lo normal (70-120 mg/dl). La idea de tener un control estricto ha sido formulada en años recientes. Esto es, las complicaciones a largo plazo de la DMT1 fueron reducidas significativamente bajo tratamiento de infusión continua de insulina comparado con las inyecciones diarias de insulina (Control and Group, 1993). Desde entonces ha surgido la idea de tener sistemas de infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) y de monitoreo continuo de glucosa (MCG). De hecho, esos dos sistemas han estado disponibles en el mercado desde el año 2000 y muchos estudios han brindado información valiosa respecto a las configuraciones más exitosas de esta terapia para cada paciente. Un enfoque comparativo muestra la efectividad de la terapia ICIS para adultos con DMT1 por la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c) sin experimentar hipoglucemia severa debida a la infusión continua de insulina (Yeh and *et al.*, 2012). En este sentido, las propuestas más innovadoras que la comunidad científica ha sugerido, son relacionadas a un dispositivo completamente autónomo llamado páncreas artificial (PA), el cual incluye el MCG, una bomba de insulina y un algoritmo de control glucémico. Así, se espera que con estos avances de la bioingeniería y la biomedicina, el tratamiento basado en el PA evite de una manera oportuna todos los escenarios de riesgo experimentados por los diabéticos y por lo tanto reducir las complicaciones adversas de la DMT1.

La principal aportación de este artículo es embeber un algoritmo de predicción y control neuro-difuso glucémico previamente propuesto (Rios et al., 2018c) en la tarjeta LAUNCHXL-F28069M para que se desempeñe como un controlador interconectado externamente al simulador Uva/Padova en la regulación de glucosa para diabéticos tipo 1. Esta configuración de hardware en el lazo ó HIL (del inglés:

*Hardware in the Loop*) permite la experimentación del esquema de control propuesto en un lazo cerrado para pacientes virtuales de cualquier edad bajo diferentes escenarios de ingestas. La sección de resultados se presenta en dos partes: desempeño in-silico y prototipado HIL. La primera corresponde a un ambiente completamente de simulación en donde el algoritmo controlador no está embebido, sino que está programado dentro de un bloque del simulador Uva/Padova. En la segunda parte de prototipado HIL el algoritmo controlador es embebido en la tarjeta, ya no forma parte del simulador Uva/Padova. Este bloque ha sido sustituido por bloques SCI los cuales hacen posible la intercomunicación del software Uva/Padova con el controlador embebido.

Las principales diferencias de este artículo con trabajos anteriores (Rios et al., 2018a), (Rios et al., 2018b), (Rios et al., 2018c), además de embeber el controlador glucémico en la tarjeta mencionada, son que se proponen 3 protocolos de ingesta más adecuados para experimentar con dieta balanceada, bajas y altas cantidades de carbohidratos. De hecho, esta propuesta pretende destacar el grado de robustez alcanzado ante la evolución de la DMT1 con la edad, esto es, desde la niñez hacia la adolescencia y desde la adolescencia hacia la adultez. El esquema de control glucémico desarrollado aquí exhibe un buen comportamiento en todas esas poblaciones virtuales.

El artículo está organizado de la siguiente manera: En la sección 2 se presentan los trabajos relacionados. En la sección 3 se describen los fundamentos matemáticos del algoritmo de control neuro-difuso NF-IOC. El desempeño en simulación computacional in-silico y prototipado HIL del controlador embebido se describen en la sección 4. Finalmente, las conclusiones se exponen en la sección 5.

## 2. Trabajos relacionados

La utilidad de los sistemas de PA se ha demostrado a través de una gran variedad de técnicas de control y herramientas computacionales avanzadas. En el trabajo de Pesi *et al.* (Pesi et al., 2016), un algoritmo de razonamiento de casos es usado para mejorar el cálculo de bolos de insulina para pacientes con DMT1, obteniendo una adaptabilidad personalizada para cada estilo de vida. El modelo mínimo de Bergman se usa en el trabajo de Turksoy *et al.* (Turksoy et al., 2016) para estimación de estados y parámetros a través del Filtro de Kalman. Así, por la estimación de la tasa de aparición de glucosa un algoritmo detecta la ingesta de carbohidratos en sujetos con DMT1. Este esquema se prueba en el simulador Uva/Padova. Además, la implementación clínica de los sistemas PA ahora es una realidad y se han reportado ensayos de pacientes internos y ambulatorios en (Thabit and Hovorka, 2016). Los experimentos que combinan terapias de PA de lazo cerrado y bomba aumentada por sensor (BAS) en lazo abierto en ensayos de corto tiempo (48 horas) están referenciados en (van Bon et al., 2014) y ensayos de largo tiempo (2 meses) en (Kropff and *et al.*, 2015). Las estrategias difusas y combinadas neuro-difusas han sido usadas para diagnóstico, clasificación y predicción respecto a tópicos de diabetes mellitus en (Karahoca

et al., 2009) y (Geman et al., 2017). En la lógica difusa se construyen reglas que equivalen a expresiones comunes usadas en el lenguaje humano. Estas reglas forman conjuntos que describen el comportamiento de un sistema difuso. En el trabajo de (Lekkas and Mikhailov, 2010), se presenta un procedimiento de clasificación evolutiva difusa para diagnóstico de diabetes mellitus. Las estrategias de regulación glucémica usando lógica difusa Takagi-Sugeno y el modelo mínimo de Bergman modificado han sido reportados recientemente en (Nath et al., 2018).

Indudablemente, los esfuerzos científicos han sido muy diversos. Resulta muy difícil que un sólo trabajo pueda plantear la solución global y definitiva para la regulación de glucosa en DMT1. La principal novedad de este artículo con respecto a los trabajos relacionados citados anteriormente es que se pretende abordar un enfoque hacia la aplicación de un controlador inteligente embebido en una tarjeta de desarrollo el cual se desempeña en un ambiente con pacientes virtuales de cualquier edad. De esta manera, se pretende demostrar la viabilidad del esquema de control a pesar de la evolución de la edad de los diabéticos y los protocolos de dieta preestablecidos.

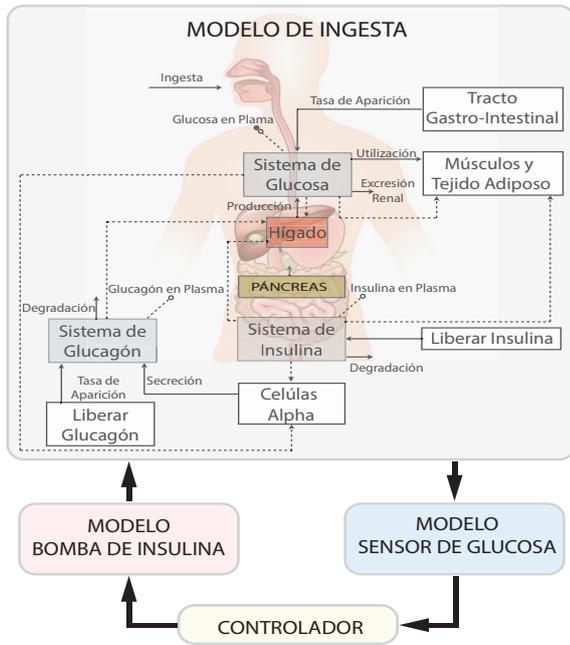


Figura 1: Diagrama a bloques del simulador Uva/Padova (Dalla Man et al., 2014). Una base de datos de parámetros clasifica el modelo para representar adultos, adolescentes y niños.

### 3. Algoritmo de control neuro-difuso

Los sistemas de PA se componen de tres elementos: sensor de glucosa, algoritmo de control y bomba de insulina (Kux, 2012), (Trevitt et al., 2016), (Cinar, 2018). Han surgido diversas herramientas computacionales para describir la dinámica glucosa-insulina en DMT1, particularmente el simulador Uva/Padova. Este software fue desarrollado por la Universidad de Virginia (EUA) en conjunto con la Universidad de Padova (Italia). En la Figura 1 se ilustra un diagrama a bloques del simulador Uva/Padova que incluye el modelo matemático

de glucosa-insulina para los pacientes DMT1, la dinámica de una bomba de insulina, el modelo para el sensor de glucosa y una estrategia de control básica. Este simulador fue aprobado en EUA por la FDA (del inglés: *Food and Drug Administration*) como un sustituto de la experimentación clínica con animales en el desarrollo e investigación de nuevas estrategias para el PA (Dalla Man et al., 2014). Para este artículo se usa la versión académica del simulador Uva/Padova que contiene una población de 30 pacientes virtuales incluyendo adultos, adolescentes y niños (distribuidos en grupos de diez). Este simulador se implementa via Matlab® & Simulink de Mathworks Inc.® usando un esquema de cuatro bloques principales como se muestra a continuación:

**1. Modelo de ingesta:** Esta representación se formuló de manera compartimental describiendo la interacción glucosa-insulina-glucagón en los principales órganos del cuerpo humano por balances de masa con ecuaciones diferenciales. Este modelo matemático está reportado en (Dalla Man et al., 2014).

**2. Modelo bomba de insulina:** Este bloque representa el actuador físico que proporciona la insulina al paciente proveniente del controlador. Suministra insulina por bolos más la tasa basal. Una descripción más detallada puede encontrarse en (Kovatchev et al., 2008) y (Kovatchev et al., 2009).

**3. Modelo sensor de glucosa:** El MCG determina el nivel de glucosa usando un análisis del error en el sensor, acorde a la observación de series en la fluctuación de glucosa. Estos errores se deben a la calibración, transferencia desde la glucosa sanguínea a la intersticial y ruidos aleatorios. Una descripción detallada se encuentra en (Kovatchev et al., 2009).

**4. Controlador:** Originalmente este bloque calcula la inyección de bolos de insulina acorde a los gramos de carbohidratos consumidos. En la presente propuesta este bloque es reemplazado por el controlador NF-IOC (del inglés: *Neuro-Fuzzy Inverse Optimal Controller*) que determina la cantidad de insulina a suministrar de manera continua al paciente. Es decir, este controlador usa una ley de control óptimo inverso, la cual es asistida por un predictor neuronal y un controlador difuso Takagi-Sugeno (T-S) para ajustar la cantidad basal de insulina y así prevenir los eventos hipoglucémicos e hiperglucémicos. La estructura completa de control en lazo cerrado se ilustra en la Figura 2.

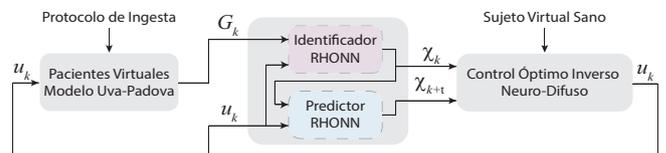


Figura 2: Diagrama a bloques generalizado del sistema de control propuesto en lazo cerrado para pacientes virtuales del Uva/Padova con controlador NF-IOC.  $u_k$  es la cantidad de insulina calculada por el NF-IOC,  $G_k$  es la salida de glucosa del modelo del Uva/Padova,  $\chi_k$  es la glucosa estimada y  $\chi_{k+t}$  es el nivel de glucosa precedida. El protocolo de comida es también configurado en el ambiente del Uva/Padova y la referencia es la dinámica de un sujeto virtual sano.

#### 3.1. Bloque de pacientes virtuales

El bloque de pacientes virtuales incluye el modelo de ingesta y está interconectado con la bomba de insulina y el

sensor de glucosa. Las entradas a los pacientes son la ingesta y la infusión de insulina calculada por la ley de control a través de la bomba. La salida del paciente virtual es el nivel de glucosa sanguínea monitoreada por el modelo del sensor de glucosa (Figura 1). Las diferentes configuraciones de parámetros del modelo representan tres diferentes poblaciones. La primera es un grupo de 10 pacientes adultos entre 22 y 56 años de edad. La segunda población de 10 adolescentes entre 16 y 19 años y la última de 10 niños entre 3 y 12 años de edad.

### 3.2. Estructura RHONN en línea de tiempo discreto

La estructura RHONN (del inglés: *Recurrent High Order Neural Network*) es similar a la contribución anterior descrita en (Rios et al., 2018c), la cual considera un sistema no lineal desconocido y perturbado de tiempo discreto para el modelo biológico de la glucosa-insulina. Para poder identificar este modelo y predecir el nivel de glucosa, se proponen un identificador RHONN y un predictor RHONN.

#### 3.2.1. Identificador RHONN

El modelo del paciente virtual es representado por un sistema no lineal de la forma

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

donde  $x_k$  es el nivel de glucosa,  $u_k$  es la dosis de insulina suministrada,  $f(\bullet)$  y  $g(\bullet)$  son funciones las cuales representan la dinámica de los estados y la ley de control, respectivamente. En  $d(\bullet)$  se incorporan la perturbación por ingesta de comida y variaciones paramétricas de cada paciente. Para estimar el modelo se propone un identificador RHONN considerando como entradas el nivel de glucosa en (mg/dL) del paciente virtual y la cantidad de insulina suministrada en (mU/min). Este identificador tiene la siguiente estructura

$$\chi_{k+1} = f(x_k) + g(x_k)u_k, \quad (2)$$

con

$$f(x_k) = \begin{bmatrix} w'_1 x_{2,k} \\ w_1 S(x_{1,k})S(x_{2,k}) + w_2 S(x_{1,k}) + w_3 S(x_{2,k}) + w'_2 x_{2,k} \end{bmatrix}, \quad (3)$$

$$g(x_k) = \begin{bmatrix} 0 \\ w'_3 \end{bmatrix}, \quad (4)$$

donde  $w$  y  $w'$  son vectores con sus componentes  $w_1, w_2, w_3$  y  $w'_1, w'_2, w'_3$  respectivamente. El vector  $w$  está formado por pesos ajustables y el vector  $w'$  es un conjunto de parámetros fijos para asegurar la controlabilidad de la RHONN (Rovithakis and Christodoulou, 2000). Los valores de los pesos óptimos  $w$  son determinados por un Filtro de Kalman Extendido (FKE) para minimizar el error de predicción (Alanis et al., 2007). Cabe señalar que (2) no considera el término de perturbación  $d(x_k)$  porque los pesos RHONN se ajustan en línea, por lo tanto, el identificador RHONN se aproxima a la dinámica del sistema no lineal, incluida la perturbación. El esquema RHONN es ilustrado en la Figura 3, se consideran como variables de estado  $x_{1,k} = G_{k-1}$  y  $x_{2,k} = G_k$  provenientes de la señal de glucosa  $G_k$ . Así mismo,  $u_k$  es la señal de insulina.

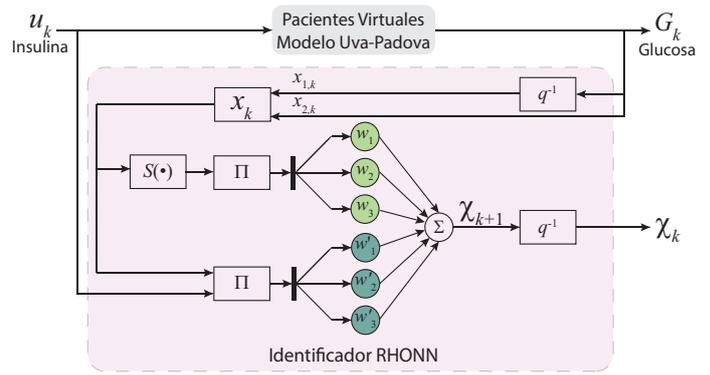


Figura 3: Esquema RHONN propuesto para identificación de la dinámica glucosa-insulina en pacientes virtuales del simulador Uva/Padova. El identificador RHONN toma la entrada de insulina  $u_k$  y la salida de glucosa  $G_k$  del modelo para proporcionar una señal de glucosa estimada  $\chi_k$ . Además, los bloques  $q^{-1}$  son retardos unitarios para satisfacer  $\chi_{1,k} = G_{k-1}$  y  $\chi_{2,k} = G_k$ .

#### 3.2.2. Predictor RHONN

Se propone un predictor basado en redes neuronales con una estructura de propagación en serie para reducir los eventos hiperglucémicos e hipoglucémicos. Esta estructura genera una predicción de la señal de glucosa de 15 minutos por la configuración de redes neuronales idénticas interconectadas en serie (Chang et al., 2010), (Chen et al., 2013). La Figura 4 ilustra esta estructura de predicción multi-paso para brindar  $n = 15$  valores predichos. Cabe destacar que cada RHONN mantiene la misma estructura que la del identificador (Figura 3). El instante  $\chi_{k+t}$  está dado por,

$$f(\chi_p) = \begin{bmatrix} w'_1 \chi_{2,p} \\ w_1 S(\chi_{1,p})S(\chi_{2,p}) + w_2 S(\chi_{1,p}) + w_3 S(\chi_{2,p}) + w'_2 \chi_{2,p} \end{bmatrix}, \quad (5)$$

$$g(\chi_p) = \begin{bmatrix} 0 \\ w'_3 \end{bmatrix}, \quad (6)$$

donde  $k + t$  representa el instante  $t$  que se desea predecir. Es importante destacar que aquí los pesos óptimos  $w$  del predictor RHONN son diferentes a los del indentificador RHONN, debido a que tienen un FKE propio.

Uno de los retos a evaluar en el presente trabajo, es la capacidad de una tarjeta electrónica para procesar la predicción del nivel de glucosa empleando esta estructura de 15 pasos hacia adelante.

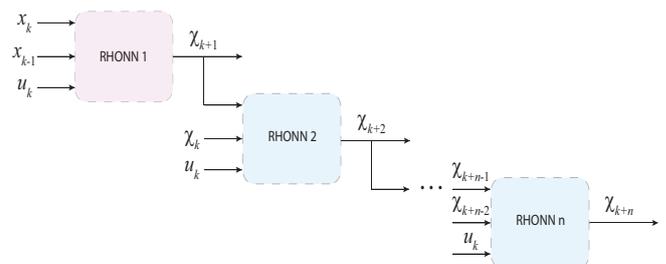


Figura 4: Esquema de predictor RHONN. Este predictor recibe la glucosa estimada  $\chi_{k+1}$  y la entrada de insulina  $u_k$  para brindar un valor de glucosa predichida  $\chi_{k+n}$  para  $n = 15$  futuros pasos.

### 3.3. Controlador Neuro-Difuso NF-IOC

El controlador Neuro-Difuso NF-IOC determina la cantidad total de insulina  $u_k$  usando tres componentes importantes: una ley de control óptima  $u_k^*$ , el nivel de glucosa predecida  $\chi_{k+t}$  e inferencias difusas Takagi-Sugeno (Takagi and Sugeno, 1985). Así,  $u_k$  es calculada de la siguiente manera:

**Etapa 1:** La técnica IOC determina la ley de control óptima  $u_k^*$  usando una función cuadrática de Lyapunov que minimiza un funcional. Esta técnica ha sido ampliamente usada en (Leon et al., 2013), (Sanchez and Ornelas-Tellez, 2013), (Li et al., 2011), (Freeman and Kokotović, 2009), (Ornelas et al., 2011), (Ornelas-Tellez et al., 2011) y expuesta paso a paso en (Rios et al., 2018c). Se resume enseguida

$$u_k^* = \left| -\frac{1}{2} (R(z_k) + P_2(x_k))^{-1} P_1(x_k, x_{\delta,k}) \right|, \quad (7)$$

con

$$P_1(x_k, x_{\delta,k}) = \begin{cases} g^T(x_k) P(f(x_k) - x_{\delta,k+1}) \\ \text{for } f(x_k) \geq x_{\delta,k+1} \\ g^T(x_k) P(x_{\delta,k+1} - f(x_k)) \\ \text{for } f(x_k) \leq x_{\delta,k+1} \end{cases}, \quad (8)$$

$$P_2(x_k) = \frac{1}{2} g^T(x_k) P g(x_k), \quad (9)$$

y

$$R(z_k) = \frac{x_k^T r x_k}{\|x_{\delta,k+1}\|^2}, \quad (10)$$

con  $P_1(\bullet)$ ,  $P_2(x_k)$  y  $r$  siendo matrices simétricas,  $(R(z_k) + P_2(x_k)) > 0$ . Esas condiciones aseguran la existencia de la inversa en (7). La robustez con respecto a las perturbaciones de este método de control propuesto se analiza en (Sanchez and Ornelas-Tellez, 2013).  $x_k$  representa los estados para la glucosa y  $x_{\delta,k}$  es la trayectoria deseada.

**Etapa 2:** Las inferencias T-S con reglas *if-then* fue propuesta en (Takagi and Sugeno, 1985), formulado como a continuación:

**Si (If) Premisa entonces (then) Consecuencia,**

donde la membresía de las variables de entrada es representada a través de *Premisa* y los valores inferidos de la variable de salida a través de *Consecuencia*. Existen diversas aplicaciones del enfoque difuso T-S en (Lekkas and Mikhailov, 2010), (Karahoca et al., 2009), (Nath et al., 2018), (Geman et al., 2017). Usando este enfoque, se propone una inferencia T-S para la  $i$ -ésima regla  $R_i$  como

$R_i$ : **Si (If)  $\tilde{z}_1$  es  $\tilde{A}_1$ , y  $\tilde{z}_2$  es  $\tilde{A}_2$ , ..., y  $\tilde{z}_p$  es  $\tilde{A}_p$ , entonces (then)  $b_i = h_i(z_1, z_2, \dots, z_p)$ .**

donde  $i$  es el número total de reglas,  $[\tilde{z}_1, \tilde{z}_2, \dots, \tilde{z}_p]$  son las variables condicionadas, los conjuntos difusos con funciones de membresía  $A_p$  se definen como  $[\tilde{A}_1, \tilde{A}_2, \dots, \tilde{A}_p]$ . Por su parte,  $b_i$  es la variable inferida de acorde a la función de implicación  $h_i(\bullet)$ , la cual se representa por la siguiente función lineal

$$h_i = \mu_{\tilde{A}_1} z_1 + \mu_{\tilde{A}_2} z_2 + \dots + \mu_{\tilde{A}_p} z_p, \quad (11)$$

donde  $\mu(\bullet)$  es el valor de membresía o grado de pertenencia de cada conjunto difuso con la variable de entrada  $\tilde{z}$ ; este valor se caracteriza por estar dentro del conjunto  $[0,1]$ . Las reglas para las inferencias T-S están dadas por

$R_1$ : **Si  $\tilde{GL}$  es  $\tilde{LG}$  entonces  $u_1 = 0$ .**

$R_2$ : **Si  $\tilde{GL}$  es  $\tilde{NG}$  entonces  $u_2 = u_k^*$ .**

$R_3$ : **Si  $\tilde{GL}$  es  $\tilde{HG}$  entonces  $u_3 = u_k^* + basal$ .**

$R_4$ : **Si  $\tilde{GL}$  es  $\tilde{VHG}$  entonces  $u_4 = u_k^* + Hbasal$ ,**

donde  $R_i$  son las reglas de implicación con  $i = \{1, \dots, 4\}$ ,  $\tilde{GL}$  (nivel de glucosa predecida) es la variable condicionada  $\chi_{k+t}$ , la cual se estima usando (5) y (6). Las tasas de infusión *basal* y alta basal (*Hbasal*) son usadas por las reglas de las inferencias T-S para calcular la cantidad de insulina total y se definen en la Tabla 1.

Tabla 1: Tasa de infusión de insulina basal y alta basal.

Población	basal (mU/min)	Hbasal (mU/min)
Adultos	26.00	28.00
Adolescentes	22.00	28.00
Niños	7.50	14.00

Los conjuntos difusos de las funciones lineales de membresía son  $\tilde{LG}$  (Glucosa Baja),  $\tilde{NG}$  (Glucosa Normal),  $\tilde{HG}$  (Glucosa Alta),  $\tilde{VHG}$  (Glucosa Muy Alta) y  $u_i$  representa las variables inferidas de acorde a las reglas de implicación. Los conjuntos difusos se presentan en la Figura 5.

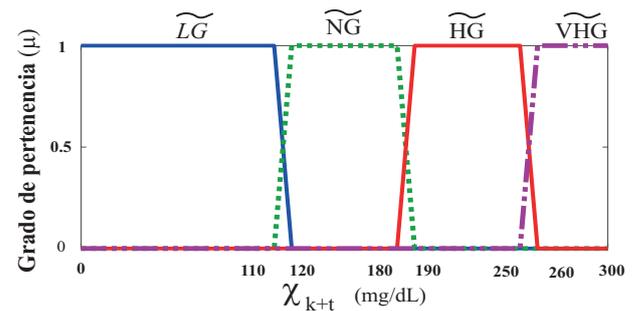


Figura 5: Gráfica del grado de pertenencia de la función de membresía para cada conjunto difuso. El valor  $\mu$  está dentro de  $[0, 1]$  respecto al valor de cada conjunto para el nivel de glucosa predecida.

**Etapa 3:** El valor  $u_k$  es determinado usando la siguiente función

$$u_k = \mu_{\tilde{LG}} u_1 + \mu_{\tilde{NG}} u_2 + \mu_{\tilde{HG}} u_3 + \mu_{\tilde{VHG}} u_4. \quad (12)$$

## 4. Desempeño in-silico y prototipado HIL

### 4.1. Desempeño in-silico

Los experimentos computacionales (in-silico) se llevan a cabo en el esquema de lazo cerrado descrito anteriormente (Figura 2), el cual permite simular el desempeño de un día de tratamiento. Específicamente, las pruebas con pacientes virtuales usan protocolos de comida basados en gramos de carbohidratos (gCH) como se describe a continuación:

• **Experimento 1:** Los 30 pacientes toman el protocolo de comida de 100 gCH por un día; esta dieta corresponde a lo sugerido por el Instituto de Medicina de las Academias Nacionales (Institute of Medicine (2005)).

• **Experimento 2:** Los 30 pacientes toman el protocolo de

comida de 70 gCH por un día; se propone esta ingesta como prueba de tolerancia a bajas cantidades de gCH.

• **Experimento 3:** Los adultos y adolescentes toman el protocolo de comida de 130 gCH por un día; se propone esta cantidad como prueba de tolerancia a altas cantidades de gCH. La población de niños no se prueba bajo este protocolo por que sería una ingesta completamente excesiva e inadecuada. La Tabla 2 despliega los protocolos de comida mencionados para cada experimento.

Tabla 2: Protocolos de comida para experimentos.

Protocolo	Desayuno 7:00 hrs	Colación 12:00 hrs	Comida 15:00 hrs	Cena 19:00 hrs	Colación 23:00 hrs	gCH Totales por día
Exper. 1	20	10	40	20	10	100
Exper. 2	14	7	28	14	7	70
Exper. 3	26	13	52	26	13	130

Las simulaciones para pacientes virtuales son llevadas a cabo usando el lazo cerrado propuesto de la Figura 2 y los protocolos de comida. Primero, las tres poblaciones se prueban con el controlador NF-IOC y la ingesta de 100 gCH de la Tabla 2. El desempeño del tratamiento se ilustra en la Figura 6, donde se presenta una comparación entre el nivel de glucosa sanguínea  $x_k$  y la señal  $\chi_{k+n}$  del predictor RHONN para el promedio de cada población. Así mismo, se ilustra en cada subfigura inferior la señal  $u_k$  de insulina suministrada como acción de control. El comportamiento glucémico en el escenario de 24 horas con una ingesta de 100 gCH usando el algoritmo de control NF-IOC no exhibe eventos hipoglucémicos severos para el adulto promedio, adolescente promedio y tampoco el niño promedio. El cálculo de insulina  $u_k$  es adecuado para que la glucosa no descienda por debajo de  $101.7 \text{ mg/dL}$  en adolescente y adulto. La tasa de infusión de insulina en el niño promedio a las 11:00 hrs y 19:30 hrs descendió hasta llegar a  $0 \text{ mU/min}$  para evitar que la glucosa caiga por debajo de los  $90.07 \text{ mg/dL}$ , como puede apreciarse en la Figura 6. A continuación las tres poblaciones virtuales se evalúan con el protocolo de comida de 70 gCH y los resultados se presentan en la Figura 7. De hecho, este escenario es el más fácil de controlar, ya que la tasa de insulina  $u_k$  promedio de  $24.7 \text{ mU/min}$  es suficiente para mantener una glucemia en el adulto entre  $100.3 \text{ mg/dL}$  mínimo y  $179.8 \text{ mg/dL}$  máximo. Este comportamiento es similar al del adolescente con  $u_k$  promedio de  $17.79 \text{ mU/min}$ . Puede apreciarse un ligero pico en  $u_k$  de  $28.87 \text{ mU/min}$  alrededor de las 17:30 hrs calculado por el controlador NF-IOC para mitigar el efecto de la comida de las 15:00 hrs. Respecto al niño promedio, la glucosa  $x_k$  estuvo dentro de los límites  $99.7 \text{ mg/dL}$  mínimo y un máximo de  $219.14 \text{ mg/dL}$  para las 24 horas de tratamiento. El experimento 3 que se lleva a cabo solamente en el adulto y el adolescente promedio se presenta en la Figura 8. A pesar de que la ingesta total es de 130 gCH, el controlador NF-IOC es capaz de ajustar la dosificación de insulina  $u_k$  para mantener la glucosa dentro de los límites  $102.37 \text{ mg/dl}$  y  $210.01 \text{ mg/dl}$ . Por otro lado, el adolescente experimenta una leve hiperglucemia de  $239.8 \text{ mg/dl}$  en el lapso postprandial ocasionada lógicamente por la ingesta de 52 gCH a las 15:00 hrs.

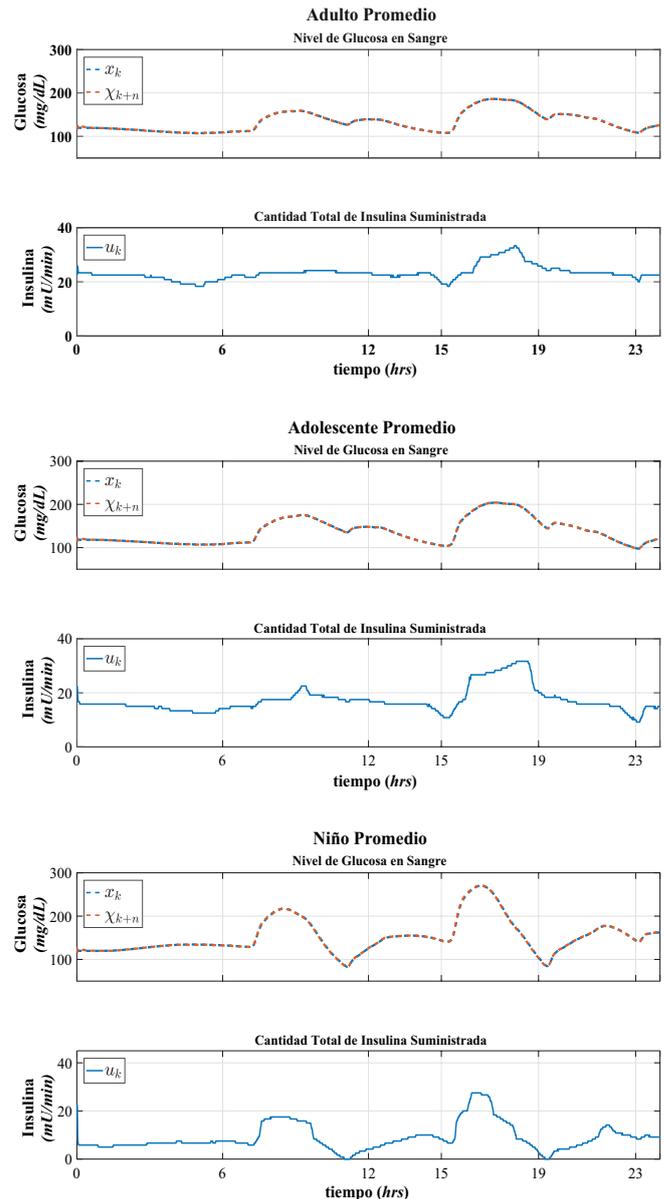


Figura 6: Resultados de simulación para ingesta de 100 gCH en un escenario de 24 hrs. bajo tratamiento con el NF-IOC. La señal  $x_k$  es el nivel glucosa sanguínea y  $\chi_{k+n}$  es la glucosa predecida en 15 minutos. La señal  $u_k$  representa la cantidad total de insulina suministrada. Esta notación se despliega idénticamente para el adulto promedio (superior), adolescente promedio (centro) y niño promedio (inferior).

El análisis de los gráficos permite enfatizar la importancia de una dieta balanceada en conjunto con una estrategia de control glucémico para adultos y adolescentes diabéticos la cual no exceda cierta cantidad de carbohidratos en base a su metabolismo y sensibilidad a la insulina. Estos resultados permiten exhibir la viabilidad del enfoque de control presentado en este artículo para los protocolos de comida de la Tabla 2 y su factibilidad ante la evolución de la edad de los pacientes.

#### 4.2. Prototipado HIL

La tarjeta LAUNCHXL-F28069M de Texas Instruments contiene el microcontrolador TMS320F28069M y todo lo necesario para el desarrollo de aplicaciones de emulación, depuración y evaluación que requieran intercomunicación de datos entre el dispositivo y el computador.

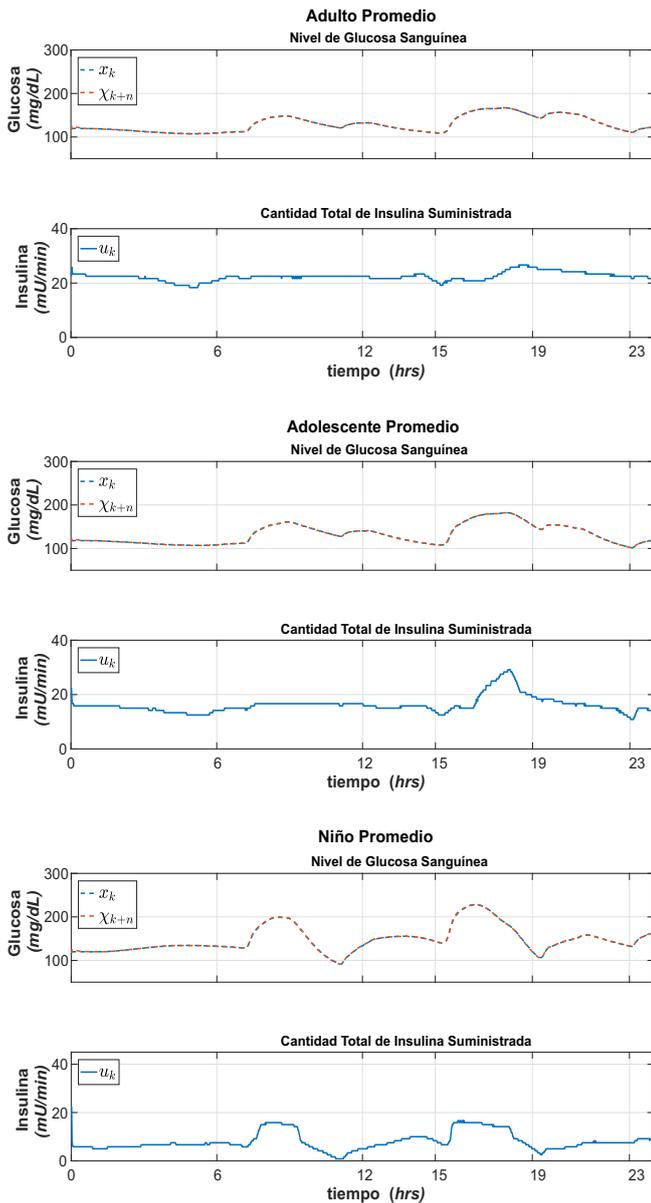


Figura 7: Resultados de simulación para ingesta de 70 gCH en un escenario de 24 hrs. bajo tratamiento con el NF-IOC. La señal  $x_k$  es el nivel glucosa sanguínea y  $\chi_{k+n}$  es la glucosa predecida en 15 minutos. La señal  $u_k$  representa la cantidad total de insulina suministrada. Esta notación se despliega idénticamente para el adulto promedio (superior), adolescente promedio (centro) y niño promedio (inferior).

De esta manera, el controlador NF-IOC implementado en Matlab® & Simulink de Mathworks Inc.® es embebido en la tarjeta por medio del software Code Composer Studio™. La extracción del controlador en software hacia un dispositivo reprogramable permite formular un prototipado HIL (del inglés *Hardware In the Loop*) donde la transmisión y recepción de datos en el lazo de control se lleva a cabo por la programación de bloques SCI (del inglés: *Serial Communication Interface*) en el entorno de Matlab® configurados a 921600 bits/s. De esta manera el controlador NF-IOC está embebido en un dispositivo real, llevando a cabo los mismos cálculos que haría dentro de la tarjeta de un futuro páncreas artificial. Sin embargo, esta aportación sólo presenta experimentos con los pacientes virtuales del simulador Uva/Padova.

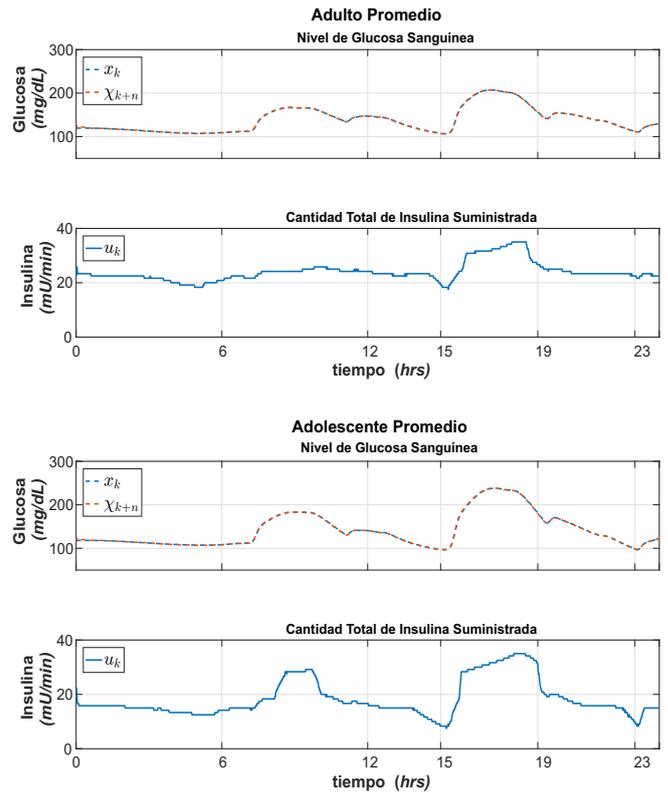


Figura 8: Resultados de simulación para ingesta de 130 gCH en un escenario de 24 hrs. bajo tratamiento con el NF-IOC. La señal  $x_k$  es el nivel glucosa sanguínea y  $\chi_{k+n}$  es la glucosa predecida en 15 minutos. La señal  $u_k$  representa la cantidad total de insulina suministrada. Esta notación se despliega idénticamente para el adulto promedio (superior) y adolescente promedio (inferior).

El diagrama a bloques de la Figura 9 ilustra el prototipado HIL y las señales procesadas por el controlador NF-IOC embebido. Posteriormente, se configuran dos bloques de comunicación serial en el simulador Uva/Padova para transmitir (*To Instrument*) y recibir (*Query Instrument*) las señales a la tarjeta LAUNCHXL-F28069M. De esta manera, se acopla el sistema de control en lazo cerrado de la Figura 10 y es usado para llevar a cabo pruebas in-silico con los pacientes virtuales del simulador. Una vez que el controlador NF-IOC ha sido programado y depurado en la tarjeta de desarrollo se llevan a cabo los mismos experimentos para las tres poblaciones virtuales y los tres protocolos de comida descritos en la sección 4.1.

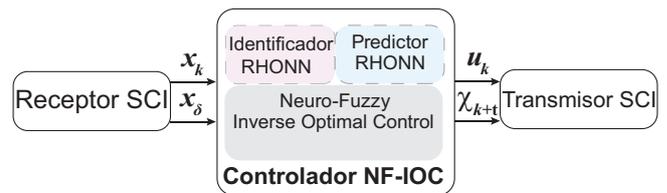


Figura 9: Prototipado HIL de Matlab® & Simulink SCI a LAUNCHXL-F28069M. El controlador NF-IOC recibe el estado de glucosa  $x_k$  y la trayectoria deseada  $x_\delta$  para calcular la insulina  $u_k$  para los pacientes virtuales del simulador Uva/Padova. La predicción de glucosa  $\chi_{k+t}$  es transmitida solamente para fines comparativos.

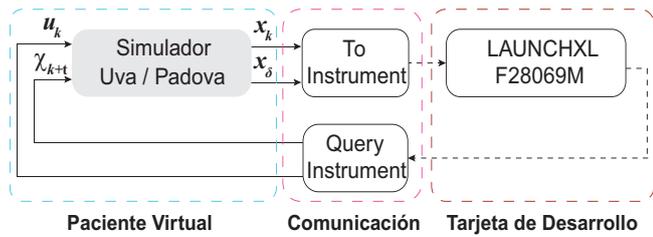


Figura 10: Diagrama a bloques general del control en lazo cerrado para comunicación serial desde el simulador Uva/Padova a la LAUNCHXL-F28069M. La tarjeta recibe el estado de glucosa  $x_k$  y la trayectoria deseada  $x_\delta$  para calcular la cantidad de insulina  $u_k$  para los pacientes virtuales del simulador Uva/Padova.

En la Figura 11 se presenta el desempeño del prototipado HIL del algoritmo de control propuesto para la ingesta de 100 gCH. Mientras que en la Figura 12 y Figura 13 se despliegan los resultados del control glucémico para las ingestas de 70 gCH y 130 gCH, respectivamente. Puede corroborarse fácilmente que los resultados del prototipado HIL son exactamente iguales a los resultados del enfoque de simulación descritos en la sección anterior. Sin embargo existe una gran diferencia entre ambos ensayos y está relacionada al tiempo de ejecución de los experimentos. Es decir, el tiempo de ejecución de un experimento con un paciente virtual en el prototipado HIL es mucho más grande que el tiempo de ejecución del mismo experimento en el entorno de solo simulación. De esta manera, el controlador embebido NF-IOC en el prototipado HIL es capaz de calcular la tasa de infusión de insulina adecuada para regular la glucosa  $x_k$  de cada paciente diabético virtual adulto, adolescente o niño en tres diferentes escenarios de ingestas. El esquema de intercomunicación de la Figura 10 propuesto en este trabajo permite que se puedan reproducir los resultados de simulación cuando el controlador es embebido en la tarjeta LAUNCHXL-F28069M y puesto en marcha externamente. Lo anterior expone un panorama alentador para el desarrollo de dispositivos reconfigurables que puedan ser integrados a un PA. El simulador Uva/Padova permite evaluar el desempeño general de estrategias de control a través de un método gráfico llamado CVGA (por sus siglas en inglés: *Control Variability Grid Analysis*) (Kovatchev et al., 2009). Los ejes de la gráfica CVGA son los valores máximo y mínimo de los datos de todas las mediciones de glucosa. El gráfico es una cuadrícula destacándose las siguientes zonas: zona A es un desempeño óptimo, las zonas B implican un control aceptable o bien comportado y las zonas C, D y E implican una estrategia de control riesgoso y deficiente. Para los tres experimentos presentados en las Figuras 11, 12 y 13 se lleva a cabo un análisis de la variabilidad del control para todos los pacientes virtuales. De esta manera cada sujeto virtual se grafica con un indicador acorde a su población correspondiente, cuyas coordenadas son el mayor y el menor valor de glucosa registrado durante el tratamiento con el controlador NF-IOC. El análisis CVGA de la Figura 14 exhibe 4 adultos y 2 adolescentes en la zona A. Esto significa que la estrategia de prototipado HIL controló a tales 6 sujetos virtuales para que su glucosa se mantuviera por debajo de 180 mg/dl y por encima de 90 mg/dl durante las 24 horas del ensayo. En la zona B superior se colocan 5 adultos, 6 adolescentes y 8 niños; lo que significa que la glucosa se

mantuvo por debajo de 300 mg/dl y superior a 90 mg/dl para todo el tiempo.

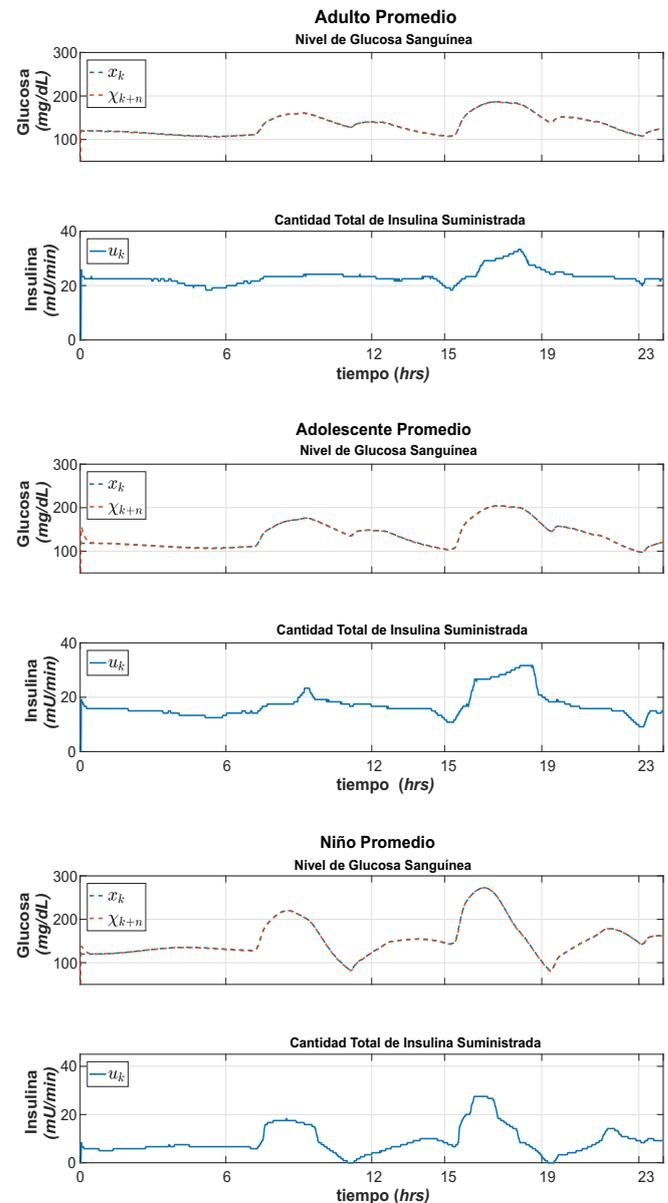


Figura 11: Experimento Prototipado HIL. Resultados con NF-IOC para el protocolo de comida de 100 gCH. La señal  $x_k$  es la glucosa sanguínea y  $\chi_{k+n}$  es la glucosa predicha en 15 minutos. La señal  $u_k$  representa la insulina suministrada. Esta notación se despliega idénticamente para el adulto promedio (superior), adolescente promedio (centro) y niño promedio (inferior).

Finalmente en la zona B se puede apreciar 1 adulto, 2 adolescentes y 2 niños. Esto es, el valor glucémico no estuvo mayor a 300 mg/dl y menor a 70 mg/dl. Ahora considerando el desempeño de la estrategia HIL con controlador NF-IOC y 100 gCH de ingesta sobre esta muestra poblacional de 30 pacientes virtuales, resulta que: 40 % de los adultos se controlaron de manera óptima y 60 % fueron controlados de manera aceptable. El 20 % de adolescentes fueron controlados de manera óptima y el 80 % de manera aceptable. Por último, el 100 % de los pacientes niños pudieron ser controlados de manera aceptable.

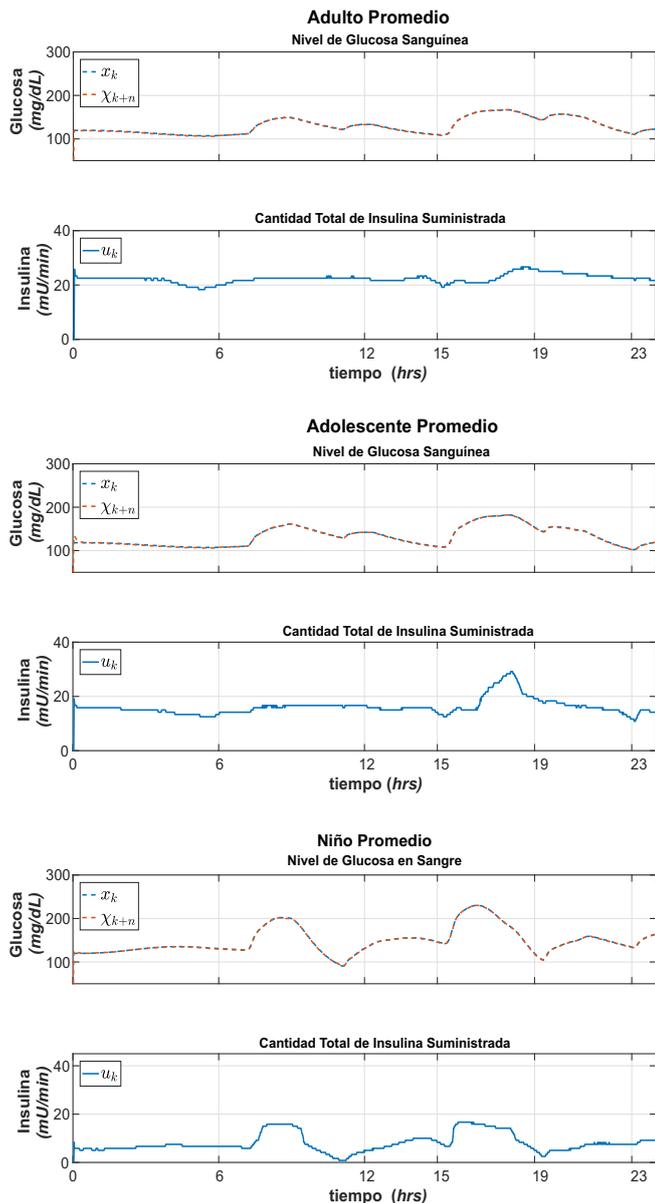


Figura 12: Experimento Prototipado HIL. Resultados con NF-IOC para protocolo de comida de 70 gCH. La señal  $x_k$  es la glucosa sanguínea y  $\chi_{k+n}$  es la glucosa predecida en 15 minutos. La señal  $u_k$  representa la insulina suministrada. Esta notación se despliega idénticamente para el adulto promedio (superior), adolescente promedio (centro) y niño promedio (inferior).

En este orden de ideas es lógico observar que el controlador tiende a colocar pacientes hacia la zona A cuando se presenta un escenario de 70 gCH, como puede demostrarse en el gráfico CVGA de la Figura 15. El 70 % de los adultos está en zona A y el 30 % en zona B superior. El 30 % de los adolescentes se sitúan en la zona A mientras que el 70 % en zonas B. El 100 % de los niños continuaron moviéndose dentro de las zonas B. La Figura 16 despliega el análisis CVGA respecto al último experimento que consta de una ingesta 130 gCH para adultos y adolescentes. Aquí puede apreciarse cómo todos los diabéticos tienden a alejarse de la zona óptima e incluso algunos están más cerca a las zonas no deseables. Los resultados muestran al 100 % de los adultos y al 100 % de adolescentes esparcidos en las zonas B.

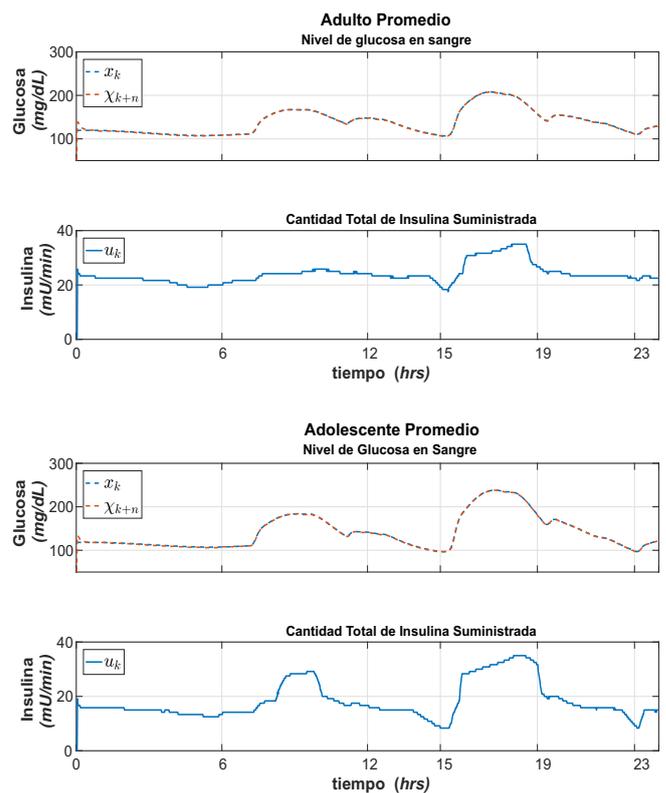


Figura 13: Experimento Prototipado HIL. Resultados con NF-IOC para protocolo de comida de 130 gCH. La señal  $x_k$  es la glucosa sanguínea y  $\chi_{k+n}$  es la glucosa predecida en 15 minutos. La señal  $u_k$  representa la insulina suministrada. Esta notación se despliega idénticamente para el adulto promedio (superior) y adolescente promedio (inferior).

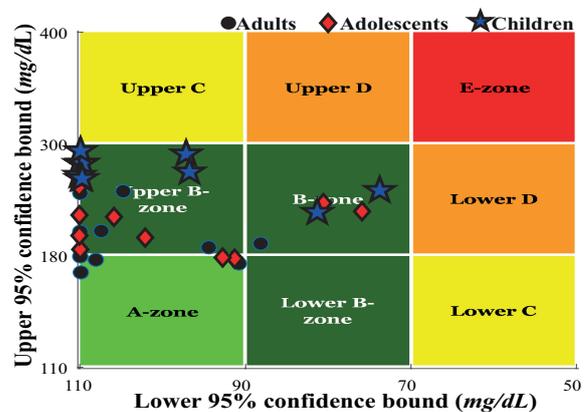


Figura 14: Gráfica CVGA para tratamiento NF-IOC de 30 pacientes e ingesta 100 gCH. Círculos: 4 adultos están en zona A, 5 en zona B superior y 1 en zona B. Diamantes: 2 adolescentes están en zona A, 6 en zona B superior y 2 caen en zona B. Estrellas: 8 niños están en zona B superior y 2 en zona B.

Esto significa que todos los pacientes bajo tratamiento NF-IOC registraron en este protocolo valores mínimos de 70 mg/dl a 90 mg/dl y valores máximos de 180 mg/dl a 300 mg/dl. Respecto a la población de niños, ya se expresó anteriormente que no se llevaron a cabo experimentos bajo el protocolo de 130 gCH por ser inadecuado. En síntesis, la experimentación de prototipado HIL en la tarjeta de desarrollo demuestra la viabilidad del algoritmo de control

NF-IOC para mantener a todos los pacientes diabéticos dentro de zonas seguras para un tratamiento de 24 horas y distintos protocolos de comida.

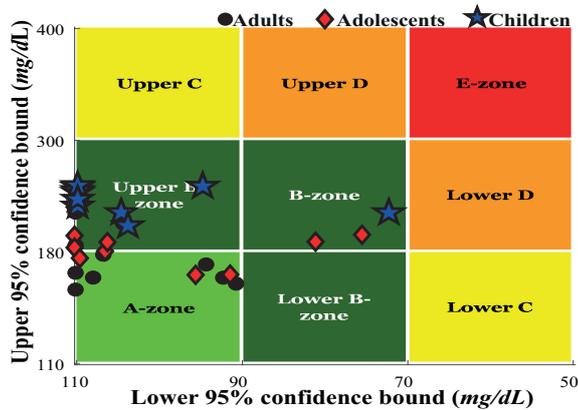


Figura 15: Gráfica CVGA para tratamiento NF-IOC de 30 pacientes e ingesta 70 gCH. Círculos: 7 adultos están en zona A y 3 en zona B superior. Diamantes: 3 adolescentes están en zona A, 5 en zona B superior y 2 caen en zona B. Estrellas: 9 niños están en zona B superior y 1 en zona B.

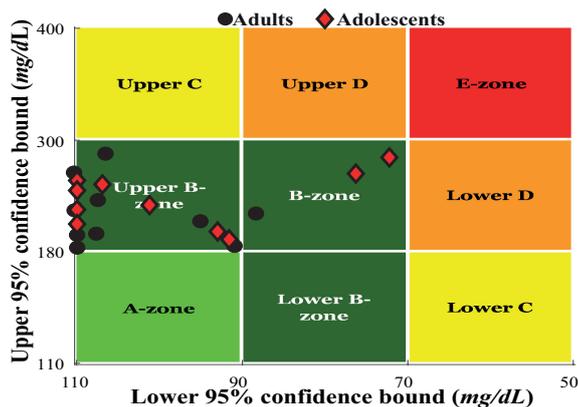


Figura 16: Gráfica CVGA para tratamiento NF-IOC de 20 pacientes e ingesta 130 gCH. Círculos: 9 adultos están en zona B superior y 1 en zona B. Diamantes: 8 adolescentes están en zona B superior y 2 caen en zona B.

## 5. Conclusiones

Uno de los principales problemas que debe ser tratado respecto a los dispositivos de PA involucra la aplicabilidad multi edad. En este trabajo se presenta una propuesta de control basado en un novedoso esquema neuro-difuso integrando un identificador y un predictor RHONN. Esta estrategia NF-IOC se prueba en un ambiente de simulación computacional en el Uva/Padova, resultando en un desempeño aceptable para mantener glucemia en poblaciones virtuales de adultos, adolescentes y niños. Posteriormente, el algoritmo NF-IOC es embebido en la tarjeta de desarrollo LAUNCHXL-F28069M y configurado para intercomunicar señales de glucosa e insulina formando un esquema *hardware in the loop*. Así, se obtiene un controlador neuro-difuso embebido para llevar a cabo pruebas con pacientes virtuales del simulador de DMT1. En todos los experimentos se puede observar que esta propuesta

de control glucémico es adecuada para evitar episodios de hipoglucemia e hiperglucemia postprandial severa. El adulto promedio permanece entre 100-180 mg/dl, el adolescente entre 100-200 mg/dl y el niño 80-260 mg/dl para el protocolo de comida de 100 gCH. Lógicamente cuando se expone un escenario de 70 gCH todos los sujetos diabéticos son controlados dentro de rangos de glucosa más deseables. Sin embargo cuando se lleva a cabo el experimento de los 130 gCH los adolescentes presentan un episodio de leve hiperglucemia con un pico de 239.8 mg/dl. Es fácil observar el ajuste en la acción de control  $u_k$  que realiza el algoritmo para mitigar el efecto de la comida. Los resultados de los análisis CVGA en las Figuras 14, 15 y 16 revelan la factibilidad del prototipo NF-IOC en la muestra poblacional de 30 pacientes. Todos los sujetos virtuales se situaron en la zona A y esparcidos en las zonas B durante los diferentes experimentos propuestos. Los resultados expuestos en este trabajo demuestran la efectividad, confiabilidad y portabilidad que puede ser conseguida con un dispositivo embebido hacia el desarrollo del PA. Esto se convierte en una idea muy útil y prometedora para sistemas con aplicaciones en las ciencias biomédicas.

## Referencias

- Alanis, A. Y., Sanchez, E. N., Loukianov, A. G., 2007. Discrete-Time Adaptive Backstepping Nonlinear Control via High-Order Neural Networks. *IEEE Transactions on Neural Networks* 18 (4), 1185–1195. DOI: 10.1109/TNN.2007.899170
- American Diabetes Association, 2013. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care* 36 (4), 1033–1046. DOI: 10.2337/dc12-2625
- Brown, J. B., Pedula, K. L., Bakst, A. W., 09 1999. The Progressive Cost of Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA Internal Medicine* 159 (16), 1873–1880. URL: <https://doi.org/10.1001/archinte.159.16.1873> DOI: 10.1001/archinte.159.16.1873
- Centers for Disease Control and Prevention, 2017. National Diabetes Statistics Report, 2017. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. USA. 1 (1), 1–20.
- Chang, F. J., Chiang, Y. M., Chang, L. C., 2010. Multi-step-ahead neural networks for flood forecasting. *Hydrological Sciences Journal* 52 (1), 114–130. DOI: 10.1623/hysj.52.1.114
- Chen, P. A., Chang, L. C., Chang, F. J., 2013. Reinforced recurrent neural networks for multi-step-ahead flood forecasts. *Journal of Hydrology* 497 (2013), 71–79. DOI: 10.1016/j.jhydrol.2013.05.038
- Cinar, A., 2018. Artificial Pancreas Systems: An Introduction to the Special Issue. *IEEE Control Systems* 38 (1), 26–29. DOI: 10.1109/MCS.2017.2766321
- Control, T. D., Group, C. T. R., 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 329 (14), 977–986, PMID: 8366922. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401
- Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., Cobelli, C., jan 2014. The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator. *Journal of Diabetes Science and Technology* 8 (1), 26–34. DOI: 10.1177/1932296813514502
- Freeman, R. A., Kokotović, P., 2009. Robust Nonlinear Control Design, Springer s Edition. Birkhäuser Boston, Boston. DOI: 10.1007/978-0-8176-4759-9
- Geman, O., Chiuchisan, I., Todorean, R., 2017. Application of adaptive neuro-fuzzy inference system for diabetes classification and prediction. In: 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Sinaia, pp. 639–642. DOI: 10.1109/EHB.2017.7995505
- Institute of Medicine, 2005. Summary Tables, Dietary Reference Intakes. In: Press, T. N. A. (Ed.), Dietary Reference Intakes for Energy, the nation

- Edition. Elsevier, Washington D.C, U.S., Ch. Summary Ta, pp. 1319–1331.  
DOI: 10.17226/10490
- Karahoca, A., Karahoca, D., Kara, A., sep 2009. Diagnosis of diabetes by using adaptive neuro fuzzy inference systems. In: 2009 Fifth International Conference on Soft Computing, Computing with Words and Perceptions in System Analysis, Decision and Control. Famagusta, pp. 1–4.  
DOI: 10.1109/ICSCCW.2009.5379497
- Kim, S., 2007. Burden of hospitalizations primarily due to uncontrolled diabetes. *Diabetes Care* 30 (5), 1281–1282.  
URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/30/5/1281>  
DOI: 10.2337/dc06-2070
- Kovatchev, B., Raimondo, D., Breton, M., Patek, S., Cobelli, C., jan 2008. In Silico Testing and in Vivo Experiments with Closed-Loop Control of Blood Glucose in Diabetes. *IFAC Proceedings Volumes* 41 (2), 4234–4239.  
DOI: 10.3182/20080706-5-KR-1001.00712
- Kovatchev, B. P., Breton, M., Dalla Man, C., Cobelli, C., 2009. In silico preclinical trials: A proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 3 (1), 44–55.  
DOI: 10.1177/193229680900300106
- Kropff, J., et al., December 2015. *2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial*. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3 (2), 939–947.  
DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00335-6
- Kux, L., 2012. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; The Content of Investigational Device Exemption and Premarket Approval Applications for Artificial Pancreas Device Systems; Availability. *Federal Register* 77 (226), 1–63.
- Lekkas, S., Mikhailov, L., 2010. Evolving fuzzy medical diagnosis of Pima Indians diabetes and of dermatological diseases. *Artificial Intelligence in Medicine* 50 (2), 117–126.  
DOI: 10.1016/j.artmed.2010.05.007
- Leon, B. S., Alanis, A. Y., Sanchez, E. N., Ornelas-Tellez, F., Ruiz-Velazquez, E., 2013. Neural inverse optimal control applied to type 1 diabetes mellitus patients. *Analog Integrated Circuits and Signal Processing* 76 (3), 343–352.  
DOI: 10.1007/s10470-013-0109-8
- Li, W., Todorov, E., Liu, D., 2011. Inverse optimality design for biological movement systems. In: *IFAC Proceedings Volumes (IFAC-PapersOnline)*. Vol. 44. Elsevier, Milano, pp. 9662–9667.  
DOI: 10.3182/20110828-6-IT-1002.00877
- Nath, A., Dey, R., Balas, V. E., 2018. Closed Loop Blood Glucose Regulation of Type 1 Diabetic Patient Using Takagi-Sugeno Fuzzy Logic Control. In: *Advances in Intelligent Systems and Computing*. Springer, Cham, Switzerland, pp. 286–296.
- Ornelas, F., Sanchez, E. N., Loukianov, A. G., 2011. Discrete-time nonlinear systems inverse optimal control: A control Lyapunov function approach. In: *Proceedings of the IEEE International Conference on Control Applications*. IEEE, Denver, pp. 1431–1436.  
DOI: 10.1109/CCA.2011.6044461
- Ornelas-Tellez, F., Sanchez, E. N., Loukianov, A. G., Navarro-Lopez, E. M., 2011. Speed-gradient inverse optimal control for discrete-time nonlinear systems. In: *Proceedings of the IEEE Conference on Decision and Control*. IEEE, Orlando, pp. 290–295.  
DOI: 10.1109/CDC.2011.6160374
- Pesl, P., Herrero, P., Reddy, M., Xenou, M., Oliver, N., Johnston, D., Toumazou, C., Georgiou, P., Jan 2016. An advanced bolus calculator for type 1 diabetes: System architecture and usability results. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 20 (1), 11–17.  
DOI: 10.1109/JBHI.2015.2464088
- Rios, Y. Y., Garcia-Rodriguez, J., Sanchez, E. N., Alanis, A. Y., Ruiz-Velazquez, E., 2018a. Rapid Prototyping of Neuro-Fuzzy Inverse Optimal Control as Applied to T1DM Patients. In: 2018 IEEE Latin American Conference on Computational Intelligence (LA-CCI). IEEE, Guadalajara, pp. 1–5.  
DOI: 10.1109/LA-CCI.2018.8625241
- Rios, Y. Y., García-Rodríguez, J. A., , Sanchez, E. N., Alanis, A. Y., Ruiz-Velázquez, E., Durán, C., 2018b. Treatment for T1DM patients using neuro-fuzzy inverse optimal control algorithm: a rapid prototyping implementation. In: *Revista Colombiana de Tecnologías de Avanzada*. Colombia, pp. 26–33.
- Rios, Y. Y., García-Rodríguez, J. A., Sánchez, O. D., Sanchez, E. N., Alanis, A. Y., Ruiz-Velázquez, E., Arana-Daniel, N., 2018c. Inverse Optimal Control Using A Neural Multi-Step Predictor for T1DM Treatment. In: *Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks*. Rio de Janeiro, pp. 1–8.  
DOI: 10.1109/IJCNN.2018.8489197
- Rovithakis, G. A., Christodoulou, M. A., 2000. *Adaptive Control with Recurrent High-order Neural Networks : Theory and Industrial Applications*. Springer London, London, U.K.
- Sanchez, E. N., Ornelas-Tellez, F., 2013. *Discrete-time inverse optimal control for nonlinear systems*, taylor & f Edition. CRC Press, Boca Raton, Florida, U.S.  
DOI: 10.1201/b14779
- Takagi, T., Sugeno, M., 1985. Fuzzy Identification of Systems and Its Applications to Modeling and Control. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics SMC-15* (1), 116 – 132.  
DOI: 10.1109/TSMC.1985.6313399
- Thabit, H., Hovorka, R., Sep. 2016. *Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes*. *Diabetologia* 59 (9), 1795–1805.  
DOI: 10.1007/s00125-016-4022-4
- Trevitt, S., Simpson, S., Wood, A., 2016. Artificial Pancreas Device Systems for the Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 10 (3), 714–723.  
DOI: 10.1177/1932296815617968
- Turksroy, K., Samadi, S., Feng, J., Littlejohn, E., Quinn, L., Cinar, A., Jan 2016. Meal detection in patients with type 1 diabetes: A new module for the multivariable adaptive artificial pancreas control system. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* 20 (1), 47–54.  
DOI: 10.1109/JBHI.2015.2446413
- van Bon, A. C., Luijff, Y. M., Koebrugge, R., Koops, R., Hoekstra, J. B. L., DeVries, J. H., 2014. *Feasibility of a Portable Bihormonal Closed-Loop System to Control Glucose Excursions at Home Under Free-Living Conditions for 48 Hours*. *Diabetes Technology & Therapeutics* 16 (3), 131–136, PMID: 24224750.  
DOI: 10.1089/dia.2013.0166
- Yeh, H., et al., 2012. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 157 (5), 336–347.  
DOI: 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508