

# Control robusto de dos grados de libertad para tratamiento de pacientes adultos con DMT1: un esquema de simulación fisiológica



## Colaboración

Julio Alberto García Rodríguez, Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara; Alberto Gudiño Ochoa; Marco A. Meza Aguilar, Tecnológico Nacional de México / Instituto Tecnológico de Ciudad Guzmán; Antonio Navarrete Guzmán; Carlos Vidrios Serrano, Universidad Autónoma de Nayarit

Fecha de recepción: 12 de marzo de 2024

Fecha de aceptación: 18 de junio de 2024

**RESUMEN:** La Diabetes Mellitus (DM) emerge como una preocupación global, afectando a la población desde edades tempranas hasta la adultez y posicionándose como una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Este trabajo aborda el problema de control de glucosa en adultos con DM tipo 1 (DMT1) usando una estrategia de controlador robusto de dos grados de libertad. El algoritmo de control diseñado demuestra su eficacia para mantener niveles glucémicos seguros evaluado a través de simulaciones continuas de 24 horas en una población virtual de 10 adultos, en el simulador fisiológico de DMT1. Los resultados de simulación, respaldados por un análisis estadístico que incluye la función de densidad de probabilidad, brindan factibilidad a la propuesta presentada. Aunque este trabajo trata un enfoque teórico y de simulación, los hallazgos son prometedores por que permiten anticipar la reacción de un sistema biológico complejo ante múltiples escenarios sin la necesidad de pruebas iniciales en humanos. Esto brinda perspectivas alentadoras para el desarrollo de un esquema de páncreas artificial eficaz y seguro con tecnología mexicana.

**PALABRAS CLAVE:** Controlador Robusto, Diabetes Mellitus tipo 1, Dos grados de libertad, Modelo fisiológico, Simulador fisiológico.

**ABSTRACT:** Diabetes Mellitus (DM) is emerging as a global concern, affecting the population from early ages to adulthood and positioning itself as one of the leading causes of mortality worldwide. This work addresses the problem of glucose control in adults with type 1 DM (T1DM) using a two-degree-of-freedom robust controller strategy. The designed control algorithm demonstrates efficacy in maintaining safe glycemic levels, evaluated through continuous 24-hour simulations in a virtual population of 10 adults in the physiological T1DM simulator. Simulation results, supported by a statistical analysis including probability density function, provide feasibility to the presented proposal. Although this work deals with a theoretical and simulation approach, the findings are promising because they allow anticipating the reaction of a complex biological system to multiple scenarios without the need for initial testing in humans. This provides encouraging prospects for the development of an effective and safe artificial pancreas scheme with Mexican technology.

**KEYWORDS:** Robust controller, Type 1 Diabetes Mellitus, Two-degree-of-freedom, Physiological Model, Physiological Simulator.

## INTRODUCCIÓN

La glucosa es una variedad de azúcar que se transporta por el torrente sanguíneo y sirve de energía para que las células realicen sus funciones biológicas. La glucosa es un hidrato de carbono simple que está presente de forma natural en varios alimentos. El cuerpo humano también es capaz de producir glucosa descomponiendo otros hidratos de carbono más complejos. Es esencial para el cerebro, los tejidos y los órganos del cuerpo como fuente primaria de energía. Sin embargo, los tejidos no pueden retener la glucosa del torrente sanguíneo de forma natural. Aquí actúa la hormona insulina, que permite que la glucosa penetre en el tejido y la utilice como energía útil [1]. Este proceso biológico es muy complejo. Por ello, la

insulina desempeña un papel vital en el consumo humano y en el control de los niveles de glucosa. La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), surge cuando el cuerpo humano ataca y destruye las células beta en el páncreas de forma autoinmune. Estas células producen insulina en los llamados islotes de Langerhans. Sin la insulina adecuada, la glucosa no puede entrar en las células y permanece en el torrente sanguíneo, lo que provoca niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia). Esta condición de niveles elevados provoca numerosos síntomas y si no se trata conlleva a afecciones críticas muy severas como infartos de miocardio, ceguera, daños renales y amputación de miembros inferiores [2]. Una persona que vive con DMT1 no sólo depende de la administración de insulina, sino también de un estilo de vida saludable que le permita mantener el autocontrol de sus niveles de glucemia. Por lo tanto, la dinámica diaria del paciente es extremadamente exigente para alcanzar un control eficaz. Esta es la razón por la que un gran número de científicos se han dedicado a proponer estrategias para alcanzar un tratamiento más eficaz usando tecnologías y así disminuir las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Con esto en mente, la comunidad científica inició hace varias décadas con el modelado matemático de procesos biológicos en áreas relacionadas a la Diabetes Mellitus [3], [4], [5]. Se han logrado avances muy importantes los cuales resultaron en modelos matemáticos muy precisos que describen procesos biológicos complejos y además tienen validación con pacientes reales [6], [7], [8], [9]. Entonces, con tales modelos matemáticos ha sido posible probar hipótesis y desarrollar novedosas herramientas para análisis cuantitativo, identificación paramétrica, optimización y control glucémico [10], [11], [12], [13], [14]. Respecto a trabajos previos, la comunidad científica ha empleado enfoques de control Lineales de Parámetros Variantes (del inglés LPV: Linear Parameter Varying) para proponer soluciones al problema de regulación glucémica. De esta forma, la estrategia LPV contendrá objetivos de desempeño que consideren la evolución en el tiempo de parámetros fisiológicos responsables del comportamiento de la glucosa, estos trabajos se encuentran en [15], [16], [17], [18]. En el año 2017 un grupo de investigación propuso un controlador robusto por la técnica de  $\mu$ -síntesis para un modelo compartimental de un adulto con DMT1 [19]. A partir de este trabajo, se formularon otras ideas basadas en controladores  $\mu$ -síntesis usando el modelo de Hovorka [20] y enfoques de control para reducir el efecto de los cambios biológicos en la trascendencia con la edad que se probaron en pequeños grupos de pacientes virtuales adultos, adolescentes y niños [21].

En el presente trabajo se aborda el problema de control de glucosa en adultos con DMT1 con una estrategia de controlador robusto de dos grados de libertad. El modelo matemático fisiológico de adultos con DMT1 motiva el diseño del controlador. Se llevan a cabo simulaciones de lazo-cerrado en un software fisiológico sofisticado para evaluar la robustez de la propuesta. Los resultados son alentadores para una implementación futura en dispositi-

vos microcontrolados, portables y de bajo consumo de energía en busca del desarrollo de un páncreas artificial.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### El simulador de tratamiento de DMT1

En el año 2008, el grupo  $\epsilon$  lanzó la primera versión del simulador de tratamiento de DMT1 para pacientes virtuales [9], [11]. Esta herramienta computacional fue desarrollada por los trabajos en conjunto de la Universidad de Padova en Italia y la Universidad de Virginia en Estados Unidos de América [22], [23]. El simulador de DMT1 ha sido utilizado por más de 40 grupos de investigación académica y más de 15 grupos de investigación farmacéutica y comercial en el ámbito internacional de la gestión de la DM. La gran aceptación del simulador se debe a que está aprobado en Estados Unidos de América por la Federación de Alimentos y Medicamentos (FDA del inglés: Food and Drug Administration) como una herramienta que sustituye los estudios preclínicos con animales en el desarrollo de nuevas propuestas de control para DMT1. El núcleo del simulador es el modelo fisiológico que describe la dinámica glucosa-insulina de los pacientes con DMT1 reportado en [9]. En el software se puede reproducir el comportamiento metabólico de sujetos virtuales adultos, adolescentes o niños con DMT1 a través de varios escenarios de alimentación, tratamiento con bomba de insulina y monitorización continua de glucosa en una interfaz de Matlab® y Simulink de MathWorks Inc. Es importante mencionar que el simulador de tratamiento de DMT1 integra un controlador demostrativo basado en una calculadora de bolos de insulina. Uno de los objetivos del presente trabajo es integrar el controlador robusto de dos grados de libertad en el simulador. De esta manera, evaluar el desempeño del algoritmo en un tratamiento de lazo-cerrado para 10 adultos virtuales bajo un escenario similar a la realidad. La Figura 1 muestra un diagrama a bloques de la propuesta de este manuscrito para integrar el controlador robusto en simulador de tratamiento de DMT1.

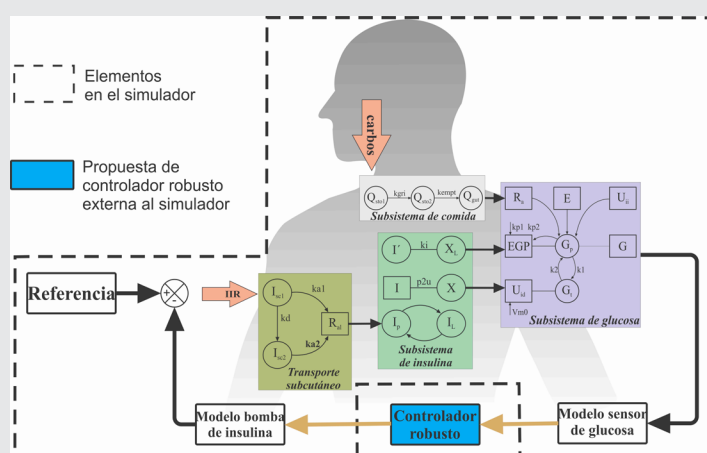


Figura 1. Propuesta de incorporación de un controlador robusto al simulador de tratamiento de DMT1 que contiene el modelo fisiológico reportado en [9].

Fuente: Elaboración propia.

## Metodología de diseño del controlador de 2 grados de libertad

El estudio del control para los sistemas fisiológicos involucra procesos muy complejos debido a que existen mecanismos intracelulares que tienen relación en diversos niveles jerárquicos de un organismo. Estas relaciones entre niveles o compartimentos de un sistema fisiológico pueden ser descritas por sistemas de ecuaciones no-lineales. Las propuestas de control deben considerar la minimización de errores transitorios en la aproximación a un valor objetivo y las desviaciones de valores en reposo cuando existen perturbaciones o incertidumbres. Particularmente, la teoría de control robusto comprende el tratamiento de incertidumbres paramétricas o dinámicas no modeladas para que el desempeño del sistema en el Lazo-Cerrado sea favorable incluso cuando ocurra el peor de los casos. Las estrategias como  $H_\infty$  y  $\mu$ -síntesis provienen de la teoría de control robusto e implican la resolución de problemas complejos de optimización para obtener un controlador. A pesar de que ambas son técnicas basadas en modelos lineales, las aplicaciones se extienden hacia los sistemas no-lineales dentro de una región de operación permisible para cada problema, como lo desarrollan en [19], [21]. A continuación, se presenta el modelo no-lineal del paciente DMT1 y los fundamentos para la síntesis del controlador robusto.

### Modelo Fisiológico

El modelo matemático no-lineal de la dinámica glucosa-insulina para un paciente con DMT1 [9] se presenta en variables de estados de la ecuación 1 a la ecuación 10. En tal modelo se considera  $x_1(mg/kg)$  como la glucosa en plasma en tejidos de rápido equilibrio,  $x_2(mg/kg)$  glucosa en plasma en tejidos de equilibrio lento,  $x_3(\rho mol/kg)$  insulina en el hígado,  $x_4(\rho mol/kg)$  insulina en plasma,  $x_5(\rho mol/kg)$  señal de insulina,  $x_6(\rho mol/kg)$  acción retardada de insulina en el hígado,  $x_7(\rho mol/kg)$  insulina no monomérica en el espacio subcutáneo,  $x_8(\rho mol/kg)$  insulina monomérica en el espacio subcutáneo,  $x_9(\rho mol/L)$  insulina en el fluido intersticial,  $G(mg/kg)$  concentración de glucosa en plasma,  $d(t)(mg/kg/min)$  señal de perturbación y  $u(t)(\rho mol/kg/min)$  como la tasa de infusión de insulina (entrada de control). El valor de los parámetros  $k_{p1}, k_{p2}, k_{p3}, U_{ii}, E, k_1, k_2, V_{m0}, V_{mx}, K_{m0}, m_1, m_2, m_3, m_4, k_{a1}, k_{a2}, k_i, VI, k_d, p_{2u}, I_b$  y  $VG$  se encuentran en [9]. El modelo de absorción de glucosa reportado en [8] es usado como el modelo de perturbación debida a la ingesta de carbohidratos, es decir, la entrada a  $d(t)$  de la ecuación 1.

$$\dot{x}_1 = k_{p1} - k_{p2}x_1 - k_{p3}x_6 - U_{ii} - E - k_1x_1 + k_2x_2 + d(t) \quad \text{Ec. (1)}$$

$$\dot{x}_2 = -\frac{(V_{m0} + V_{mx}x_9)x_2}{K_{m0} + x_2} + k_1x_1 - k_2x_2 \quad \text{Ec. (2)}$$

$$\dot{x}_3 = -(m_1 + m_3)x_3 + m_2x_4 \quad \text{Ec. (3)}$$

$$\dot{x}_4 = -(m_2 + m_4)x_4 + m_1x_3 + k_{a1}x_7 + k_{a2}x_8 \quad \text{Ec. (4)}$$

$$\dot{x}_5 = -k_i \left( x_5 - \frac{x_4}{VI} \right) \quad \text{Ec. (5)}$$

$$\dot{x}_6 = -k_i(x_6 - x_5) \quad \text{Ec. (6)}$$

$$\dot{x}_7 = (k_d + k_{a1})x_7 + u(t) \quad \text{Ec. (7)}$$

$$\dot{x}_8 = k_dx_7 - k_{a2}x_8 \quad \text{Ec. (8)}$$

$$\dot{x}_9 = -p_{2u}x_9 + p_{2u} \left( \frac{x_4}{VI} - I_b \right) \quad \text{Ec. (9)}$$

$$G = \frac{x_1}{VG} \quad \text{Ec. (10)}$$

### Esquema $\mu$ -Síntesis Para Controlador Robusto De Dos Grados De Libertad

Las estrategias de control como  $\mu$ -síntesis se basan en modelos lineales para encontrar la función de transferencia óptima  $K(s)$  que cumplirá con los estándares de robustez necesarios para el problema de estudio. En ciencias e ingeniería es muy común encontrarse con modelos de naturaleza no-lineal, como el modelo de la dinámica glucosa-insulina de un paciente DMT1. Como se explica ampliamente en [24], el comportamiento cualitativo de un sistema no-lineal cerca de un punto de equilibrio puede ser determinado vía linealización con respecto a tal punto. Por lo tanto, para este manuscrito se usa un modelo lineal del paciente DMT1 para encontrar el controlador por  $\mu$ -síntesis. Para una descripción más detallada ver [21]. Un diseño de control robusto puede considerar múltiples fuentes de incertidumbres para cada problema de aplicación y agruparlas en un conjunto global llamado  $\Delta$  [25]. De este modo, el problema de control de DMT1 puede abordarse inicialmente como una planta nominal  $P(s)$ , que es el modelo lineal del paciente a la cual se le han extraído las incertidumbres y se han agrupado en un bloque  $\Delta$  como en la Figura 2.



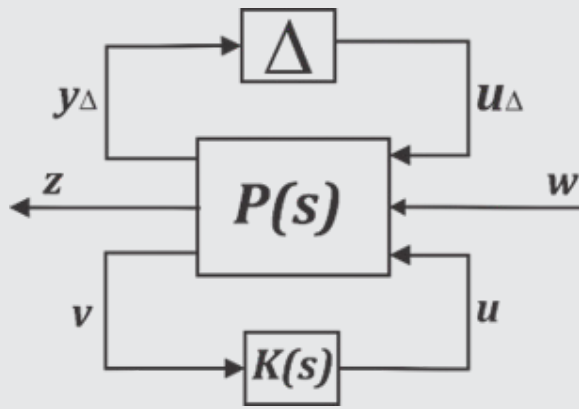


Figura 2. Esquema generalizado de un sistema de control robusto donde  $P(s)$  es el modelo lineal de la planta,  $\Delta$  es el bloque de todas las incertidumbres y  $K(s)$  es el controlador estabilizante.

Fuente: Recuperado de Kemin Zhou and John C. Doyle en [25].

En este esquema generalizado la señal  $u_{\Delta}$  es la incertidumbre de entrada,  $w$  es la referencia y  $u$  es la entrada de control. La salida de incertidumbre es  $y_{\Delta}$ ,  $z$  es la salida controlada y  $v$  agrupa las señales medidas. Ahora, el objetivo general del diseño de la Figura 2 es encontrar un controlador estabilizante  $K(s)$  para la planta  $P(s)$  que tiene un bloque  $\Delta$  de incertidumbres estructuradas en términos de alguna métrica como la del valor singular estructurado  $\mu$  o la de  $H_{\infty}$ .

Esta minimización se lleva a cabo de  $z$  con respecto a  $w$ . En otras palabras, obtener el controlador por  $\mu$ -síntesis significa encontrar  $K(s)$  basado en información de la planta lineal, que brinda una señal  $u$  para contrarrestar la influencia de entradas externas desconocidas  $u_{\Delta}$ , mantener la salida  $z$  controlada y seguir la referencia  $w$ . Para el diseño de un controlador robusto de dos grados de libertad por la técnica de  $\mu$ -síntesis es necesario plantear una estructura de control específica que comprenda todos aquellos criterios de desempeño deseados, en términos de incertidumbres y funciones de peso. Por tal motivo, se propone el esquema ampliado de control de la Figura 3.

Se nombra como controlador de dos grados de libertad al bloque  $K_{2GL}$  porque tiene dos entradas  $e_1$  y  $e_2$ . La entrada  $e_1$  es el primer grado de libertad propuesto para el seguimiento de la referencia  $Ref$ . La entrada  $e_2$  es el segundo grado de libertad para la retroalimentación del lazo-cerrado. En este sentido, puede considerarse al controlador  $K_{2GL}$  como un controlador del tipo MISO (del inglés: *Multiple-Input and Single-Output*) [25]. Las plantas  $P$  y  $P_m$  son las versiones linealizadas del modelo para un paciente con DMT1.

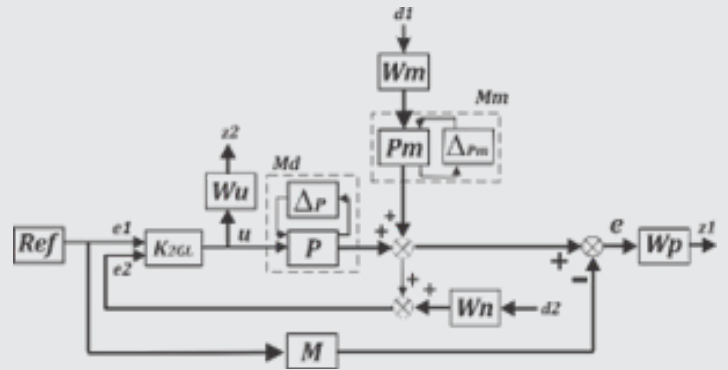


Figura 3. Planteamiento específico del problema de control para diseñar un controlador robusto de dos grados de libertad por  $\mu$ -síntesis.

Fuente: Elaboración propia.

De hecho, la planta  $P$  con  $\Delta_P$  superior, encerrada en una línea punteada y nombrada como  $M_d (P, \Delta_P)$  integra el modelo cuando la entrada es una infusión de insulina exógena  $u$  y la salida es la glucosa sanguínea. De la misma manera,  $P_m$  con  $\Delta_{P_m}$  nombrada  $M_m (P_m, \Delta_{P_m})$  engloba la planta cuando la entrada es una perturbación por ingesta de carbohidratos. El método de reducción por truncación balanceada descrito en [25] se usa para reducir el orden de las plantas  $P$  y  $P_m$  resultado como sigue:

$$P = \frac{8.977e^{-5}s^4 - 1.749e^{-4}s^3 - 3.861e^{-4}s^2}{s^5 + 0.313s^4 + 0.039s^3 + 2.063e^{-3}s^2} \frac{-7.414e^{-5}s - 1.050e^{-6}}{+4.545e^{-5}s + 2.844e^{-7}} \quad \text{Ec. (11)}$$

$$P_m = \frac{-8.476e^{-4}s^4 + 7.552e^{-4}s^3 + 1.437e^{-4}s^2}{s^5 + 0.313s^4 + 0.039s^3 + 2.063e^{-3}s^2} \frac{+6.331e^{-6}s + 6.76e^{-8}}{+4.545e^{-5}s + 2.844e^{-7}} \quad \text{Ec. (12)}$$

La función de transferencia  $W_p$  es el peso de desempeño tal que su contenido en frecuencia es capturado para mejorar el seguimiento en la regulación glucémica. El peso  $W_m$  en la entrada  $d_1$  de perturbación por comida caracteriza el efecto por la ingesta de carbohidratos. El ruido en las mediciones del sensor es acoplado por  $W_n$ . Entonces, estas funciones de transferencia son:

$$W_P = \frac{0.8333s + 0.01}{s + 0.001} \quad \text{Ec. (13)}$$

$$W_m = \frac{1}{3.5s + 1.5} \quad \text{Ec. (14)}$$

$$W_n = \frac{1}{10000} \quad \text{Ec. (15)}$$

Adicionalmente, la función  $W_u$  es un peso para modelar la acción de control. Es decir, esta función se identificó con datos experimentales para capturar el patrón de liberación de insulina en un páncreas sano [27]. Entonces  $W_u$  es como sigue:

$$W_u = \frac{2.38s^3 - 2.05s^2 + 4.71s - 4.09}{s^4 + 0.39s^3 + 4.27s^2 + 0.98s + 4.3} \quad \text{Ec. (16)}$$

La inclusión del bloque  $M$  es una función de transferencia identificada como la referencia ideal que describe el comportamiento glucémico de una persona sana. Es decir, en la síntesis del controlador se agrega una dinámica para forzar al sistema a seguir al modelo ideal que contiene el comportamiento entrada-salida deseado. La identificación de esta función de transferencia se lleva a cabo por la herramienta *System Identification Toolbox™* de Matlab®. La función de transferencia resultante  $M$  es estable con dos polos y un cero de la siguiente forma:

$$M = \frac{28.87s + 11.46}{s^2 + 13.23s + 11.46} \quad \text{Ec. (17)}$$

El comando *musyn* de Matlab® busca un controlador estabilizante  $K(s)$  para la planta  $P(s)$  con incertidumbres  $\Delta$ , el cual minimiza el efecto de  $z$  con respecto a  $w$  en términos de la métrica del valor singular estructurado  $\mu$  (Figura 2) usando el proceso llamado iteraciones D-K. La descripción ampliada del algoritmo iteraciones D-K puede ser consultada en [25] y [26]. De forma más detallada, en un conjunto de instrucciones de Matlab® se declara todo el planteamiento específico de control de la Figura 3 que contiene todos los objetivos de desempeño en las funciones de peso, la planta lineal  $M_d$ , la planta lineal por perturbación de ingesta  $M_m$  y el modelo de referencia  $M$ . Así mismo, se declara el flujo de conexión acorde a las flechas del diagrama de la Figura 3, para obtener una versión virtualizada del planteamiento específico del problema de control. Las flechas  $e_1$ ,  $e_2$  y  $u$  se especifican como señales de lazo-abierto o flotantes. Esto debido a que el proceso de  $\mu$ -síntesis encontrará el controlador robusto de dos grados de libertad  $K_{2GL}$  con entradas  $e_1$ ,  $e_2$  y señal de control  $u$ . En resumen, se declara por código el planteamiento de control de la Figura 3 para que el algoritmo de  $\mu$ -síntesis en el comando *musyn* busque el controlador robusto usando un proceso iterativo D-K, que cumpla todos los objetivos de desempeño.

El controlador que resulta del proceso de  $\mu$ -síntesis es uno de orden 50 en la tercera iteración. Se propone una reducción por truncación balanceada hasta finalizar en un controlador  $K_{2GL}$  de orden 12. Dado que el controlador es de dos entradas y una salida puede

ser fácilmente representado como un sistema en espacio de estados de la siguiente forma

$$K_{2GL} = [A_{2GL} \ B_{2GL} \ C_{2GL} \ D_{2GL}] \quad \text{Ec. (18)}$$

donde  $A_{2GL} \in \mathbb{R}^{12 \times 12}$ , la matriz  $B_{2GL} \in \mathbb{R}^{12 \times 2}$  y  $C_{2GL} \in \mathbb{R}^{1 \times 12}$ . Además, la matriz  $D \in \mathbb{R}^{1 \times 2}$ .

### Resultados de simulación fisiológica de DMT1

En una primera etapa se configura el software fisiológico para que los 10 pacientes adultos virtuales sean sometidos a tratamiento de control glucémico en lazo-cerrado por el  $K_{2GL}$  en un lapso de 24 horas. Los resultados se muestran en las Figuras 4 y 5. La referencia en esta etapa es de 110 mg/dL. La ingesta se hace en  $t = 0:00$  y tiene un monto de 60 gramos de carbohidratos (gCH). La flecha roja indica el momento que ocurre la perturbación por ingesta de gCH. Se observa claramente que los 10 adultos permanecen más tiempo dentro de la zona segura (70 mg/dL - 180 mg/dL) de color verde claro.

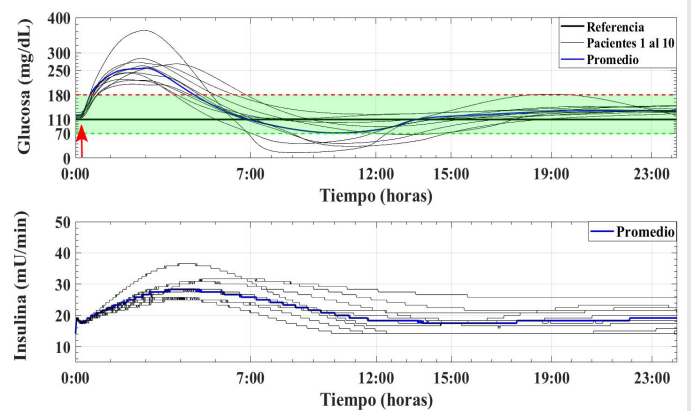


Figura 4. Resultados del controlador  $K_{2GL}$  para el escenario de una ingesta. Superior: Dinámica glucémica de 10 adultos. Inferior: Insulina suministrada por el controlador.

Fuente: Elaboración propia.

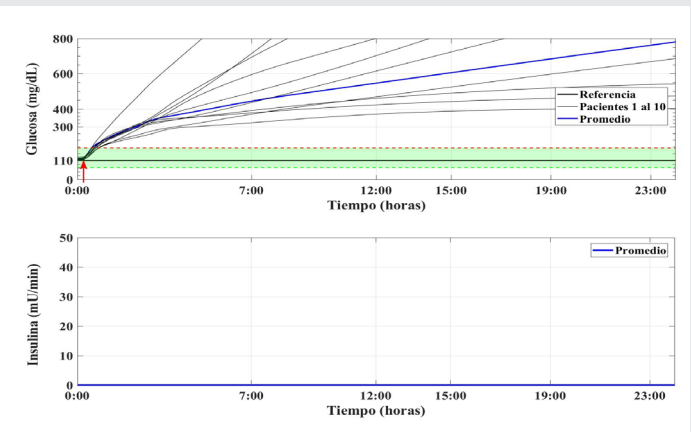


Figura 5. Resultados en lazo abierto para el escenario de una ingesta. Superior: Dinámica glucémica de 10 adultos. Inferior: Insulina suministrada por el controlador.

Fuente: Elaboración propia.

De hecho, la curva promedio de color azul tiene un máximo de 250 mg/dL y un mínimo de 70 mg/dL. Para la simulación de lazoabierto de la Figura 5 todos los pacientes experimentan hiperglucemia severa después de la perturbación. Esto justifica la necesidad de un control robusto de 2 grados de libertad. Para la segunda etapa de resultados se propone un escenario de cinco comidas descritas en la Tabla 1 para simular la dinámica de glucosa de los 10 adultos.

Tabla 1. Escenarios de cinco comidas.

Horas	7:00	12:00	15:00	19:00	23:00
gCH	35	20	60	40	20

Fuente: Elaboración propia.

En la Figura 6 puede observarse el desempeño del controlador  $K_{2GL}$  para 24 horas de tratamiento y la referencia es una curva deseada. El promedio permanece casi todo el tiempo dentro de la zona segura. La dinámica de 9 adultos sigue la referencia con errores mínimos y solamente un adulto experimenta hiperglucemia e hipoglucemia severas debido a su alta sensibilidad a la insulina.

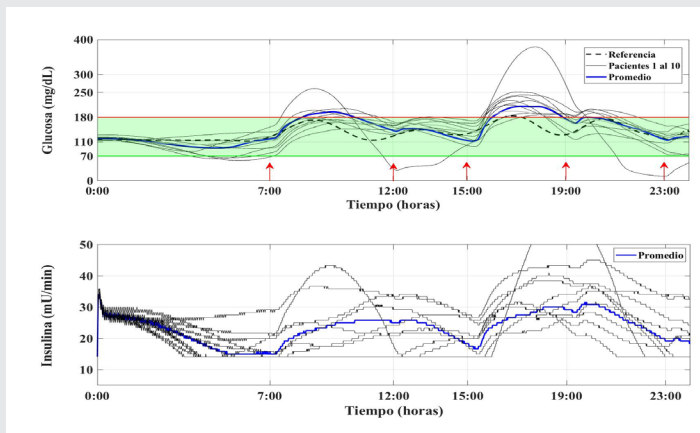


Figura 6. Resultados del controlador  $K_{2GL}$  para el escenario de cinco ingestas. Superior: Dinámica glucémica de 10 adultos. Inferior: Insulina suministrada por el controlador. Fuente: Elaboración propia.

En el gráfico de la Figura 7, se expone una función de densidad de probabilidad cuando el nivel de glucosa se considera una variable aleatoria. El eje horizontal está dividido en tres regiones, Hipoglucemia (0-69 mg/dL), Normoglucemia (70-180 mg/dL) e Hiperglucemia (mayor a 180 mg/dL). Los porcentajes en cada sección determinan la probabilidad de que un paciente virtual con tratamiento  $K_{2GL}$  caiga en una de las tres regiones glucémicas posibles. Esta probabilidad está dada por la integral definida de la densidad de la variable aleatoria glucosa entre el límite inferior y el límite superior de las mediciones registradas.

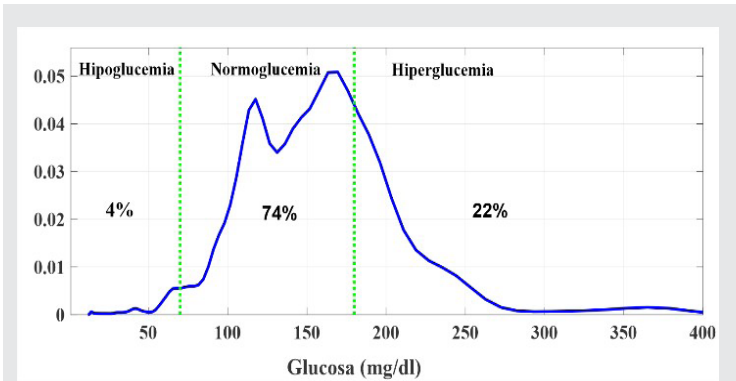


Figura 7. Gráfica de función de densidad de probabilidad cuando el nivel de glucosa es una variable aleatoria. Fuente: Elaboración propia.

Una de las fortalezas de este trabajo, comparado con otros trabajos previos semejantes [19], [21], es que se presentan las dinámicas de todos los pacientes virtuales sometidos a la experimentación. Es decir, se puede evaluar de mejor manera qué pacientes tienen alta sensibilidad a la insulina y en trabajos futuros se podría determinar alguna acción controladora para tales sujetos virtuales. Los trabajos previos solo han presentado una curva de la dinámica de la glucosa referente al promedio de la población. Además, este trabajo por ser una propuesta de controlador de dos grados de libertad, se espera que sea una alternativa más conveniente para la población de niños virtuales y exhiba mejor desempeño que los trabajos previos [21].

CONCLUSIONES

En este trabajo se desarrolló una propuesta de solución al problema de control de glucosa en adultos con DMT1. La estrategia es utilizar un controlador robusto de dos grados de libertad diseñado a partir de un modelo matemático fisiológico de un adulto con DMT1, usando la teoría de  $\mu$ -síntesis. Los resultados de simulación que se presentan aquí son exigentes para cualquier algoritmo de control, debido a que integran un escenario de cinco ingestas y se prueba en una población de 10 adultos virtuales usando un simulador fisiológico sofisticado. Este esquema demuestra la robustez del controlador  $K_{2GL}$  para desempeñarse en escenarios inciertos. La metodología que se propone aquí y los resultados teóricos en escenarios virtuales motivan trabajos futuros hacia dispositivos microcontroladores portables y de bajo consumo de energía para el desarrollo de un páncreas artificial. A pesar de tratarse de un enfoque de simulación, los hallazgos son prometedores porque permiten anticipar la reacción de un sistema biológico complejo ante múltiples escenarios sin la necesidad de pruebas iniciales en humanos. Esto brinda perspectivas alentadoras para el desarrollo de un esquema de páncreas artificial eficaz y seguro con tecnología mexicana.



## AGRADECIMIENTOS

El presente manuscrito fue elaborado en el marco del proyecto de investigación denominado "Diseño de un diplomado para la formación en investigación científica y tecnológica para docentes del TecNM", con clave M00-PR-03-R01 No. 18668.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] American Diabetes Association (ADA) (2019). *Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes 2020*. *Diabetes Care*, 43(Supplement-1):S1-S2.
- [2] Foster, N. C., Beck, R. W., Miller, K. M., Clements, M. A., Rickels, M. R., DiMeglio, L. A., Maahs, D. M., Tamborlane, W. V., Bergenstal, R., Smith, E., Olson, B. A., and Garg, S. K. (2019). State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016-2018. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 21(2):66-72.
- [3] Cobelli, C. and Carson, E. (2008). 2 - physiological complexity and the need for models. En Cobelli, C. and Carson, E., editors, *Introduction to Modeling in Physiology and Medicine*, *Biomedical Engineering*, pages 7-22. Academic Press, Burlington.
- [4] Cobelli, C., Renard, E., and Kovatchev, B. (2011). *Artificial pancreas: Past, present, future*. *Diabetes*, 60:2672-82.
- [5] Bequette, B. W. (2012). *Challenges and recent progress in the development of a closed-loop artificial pancreas*. *Annual Reviews in Control*, 36(2):255-266.
- [6] Sorensen, J. T. (1985). *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology.
- [7] Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., Pieber, T. R., Schaller, H. C., Schaupp, L., Vering, T., et al. (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement*, 25(4):905.
- [8] Dalla-Man, C., Camilleri, M., and Cobelli, C. (2006). A system model of oral glucose absorption: Validation on gold standard data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(12):2472-2478.
- [9] Dalla-Man, C., Rizza, R., and Cobelli, C. (2007). Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System. *Biomedical Engineering*, *IEEE Transactions on*, 54(10):1740-1749.
- [10] Magni, L., Raimondo, D. M., Bossi, L., Dalla-Man, C., Nicolao, G. D., Kovatchev, B., and Cobelli, C. (2007). Model predictive control of type 1 diabetes: An in-silico trial. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1(6):804-812.
- [11] Kovatchev, B. P., Breton, M., Dalla-Man, C., and 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.
- [12] León, B. S., Alanis, A. Y., Sanchez, E. N., Ornelas-Tellez, F., and Ruiz-Velazquez, E. (2012). Inverse optimal neural control of blood glucose level for type 1 diabetes mellitus patients. *Journal of the Franklin Institute*, 349(5):1851-1870.
- [13] Bamgbose, S. O., Li, X., and Qian, L. (2017). Closed loop control of blood glucose level with neural network predictor for diabetic patients. 2017 IEEE 19th International Conference on e-Health Networking, Applications and Services (Healthcom), pages 1-6.
- [14] Rios, Y. Y., García-Rodríguez, J., Sanchez, E. N., Alanis, A. Y., Ruiz-Velázquez, E., and Pardo Garcia, A. (2022). Treatment for T1DM patients by a neuro-fuzzy inverse optimal controller including multi-step prediction. *ISA Transactions*, 126:203-212.
- [15] Levente Kovács, "Linear parameter varying (LPV) based robust control of type-1 diabetes driven for real patient data," *Knowledge-Based Systems*, vol. 122, no. 1, pp. 199-213, 2017.
- [16] A. Mirzaee, M. Dehghani and M. Mohammadi, "Robust LPV control design for blood glucose regulation considering daily life factors," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 57, no. 101830, 2020.
- [17] P. Colmegna, F. D. Bianchi and R. Sánchez-Peña, "Automatic Glucose Control During Meals and Exercise in Type 1 Diabetes: Proof-of-Concept in Silico Tests Using a Switched LPV Approach," *IEEE Control Systems Letters*, vol. 5, no. 5, pp. 489-1494, 2021.
- [18] N. Vafamand, M. Hassam Asemami, S. Mobaayen and G. Pujol-Vázquez, "Robust Polytopic-LPV Body-Weight-Dependent Control of Blood Glucose in Type-1 Diabetes," *IEEE Access*, vol. 9, no. 9, pp. 96367-96379, 9.
- [19] Morales-Contreras, J., Ruiz-Velázquez, E., and García-Rodríguez, J. (2017). Robust glucose control via  $\mu$ -synthesis in type 1 diabetes mellitus. 2017 IEEE International Autumn Meeting on Power, Electronics and Computing (ROPEC), pages 1-6.

[20] J. Krlev and T. Slavov, "Robust  $H_\infty$ -Controller for Automatic Glucose Regulation for Type I Diabetes Mellitus," *Mathematics*, vol. 11, no. 18, p. 3856, 2023.

[21] Ruiz-Velázquez, E., García-Rodríguez, J., Quiroz, G., and Femat, R. (2020). Robust  $H_\infty$ -synthesis: Towards a unified glucose control in adults, adolescents and children with T1DM. *Journal of the Franklin Institute*, 357(14):9633-9653.

[22] Dalla-Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., and Cobelli, C. (2014). The Uva/Padova type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of diabetes science and technology*, 8(1):26-34.

[23] Visentin, R., Dalla Man, C., Kovatchev, B., and Cobelli, C. (2014). The university of Virginia/Padova type 1 diabetes simulator matches the glucose traces of a clinical trial. *Diabetes technology therapeutics*, 16.

[24] Khalil, Hassan K. (2002). *Nonlinear Systems*. Prentice Hall, 3rd edition.

[25] Kemin Zhou and John C. Doyle (1998). *Essentials of Robust Control*. Prentice Hall Modular Series for Engineering. Prentice Hall.

[26] Sigurd Skogestad and Ian Postlethwaite (2005). *Multivariable Feedback Control: Analysis and Design*. John Wiley.

[27] Femat, R., Ruiz-Velazquez, E., and Quiroz-Compean, G. (2009). Weighting restriction for intravenous insulin delivery on T1DM patient via  $H_\infty$  control. *Automation Science and Engineering, IEEE Transactions on*, 6:239-247.

