

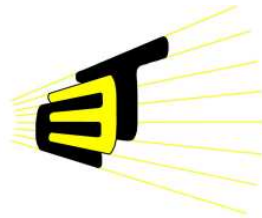


**CONTROLADORES ROBUSTOS QFT PARA LA REGULACIÓN AUTOMÁTICA DEL
NIVEL DE GLUCOSA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I: DISEÑO Y
VALIDACIÓN NUMÉRICA**



Por:

**CLAUDIA JULIANA VECINO DURÁN
REYNEL MONSALVE MONSALVE**



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISCOMECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA ELECTRÓNICA Y DE
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA
2010**



**CONTROLADORES ROBUSTOS QFT PARA LA REGULACIÓN AUTOMÁTICA DEL
NIVEL DE GLUCOSA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I: DISEÑO Y
VALIDACIÓN NUMÉRICA**

**CLAUDIA JULIANA VECINO DURÁN
REYNEL MONSALVE MONSALVE**

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título
de ingeniero electrónico

Director:
Ph D. RODOLFO VILLAMIZAR MEJIA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISCOMECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA ELECTRÓNICA Y DE
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA
2010**



DEDICATORIA

Dedico este logro a mis padres y hermana por su apoyo, a mi novia por su tenacidad y entrega, a los compañeros del programa PIVU, y a todos aquellos compañeros de carrera que de una u otra forma fueron mi inspiración para conseguir esta meta.

Reynel Monsalve Monsalve

Quiero dedicar este triunfo a mi abuelo Manuel Durán por ser el punto de partida para emprender este camino y por acompañarme desde el cielo, a mi abuela, mi tía, mis padres y mis hermanos por su esfuerzo y apoyo incondicional, a mi novio por su comprensión, fortaleza y lealtad, a mis amigos del programa PIVU por su constante motivación y a todos los compañeros de carrera con quienes compartimos la ilusión de alcanzar este objetivo.

Claudia Juliana Vecino Durán



AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de manera especial al profesor Rodolfo Villamizar Mejía por su trabajo pedagógico y acompañamiento como director de este trabajo de investigación, al grupo de investigación CEMOS por su apoyo y colaboración y a la ingeniera Maribel Anaya Vejar por facilitarnos su trabajo de investigación sirviendo como base para el nuestro.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	15
1. MARCO CONCEPTUAL.....	15
1.1 MODELO DE LA DINÁMICA DE GLUCOSA-INSULINA.....	15
1.1.1. <i>Balance de Masas para Glucosa:</i>	16
1.1.2. <i>Tasas Metabólicas (Compartimento de Glucosa):</i>	16
1.1.3. <i>Balance de Masa para la Insulina</i>	16
1.1.4. <i>Tasas Metabólicas (Compartimento de Insulina)</i>	17
1.1.5. <i>Modelo de Glucagón</i>	17
1.2 TASAS METABÓLICAS.....	17
1.3 MONITOR CONTINUO DE GLUCOSA.....	17
1.4 SUMINISTRO SUBCUTÁNEO DE INSULINA.....	17
1.5 TÉCNICA DE DISEÑO QFT.....	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
3. LINEALIZACIÓN Y REDUCCIÓN DEL MODELO.....	19
3.1. LINEALIZACIÓN DE LA PLANTA (GLUCOSA/INSULINA).....	19
3.2. LINEALIZACIÓN DEL MODELO DINÁMICO DE LA GLUCOSA EN LA SANGRE ANTE INGESTA DE GLUCOSA.....	19
4. DISEÑO DEL CONTROLADOR.....	20
4.1. CONTROLADOR PID.....	20
4.2. CONTROLADORES QFT.....	20
4.2.1. <i>Modelado de la Planta con Incertidumbre Paramétrica</i>	20
4.2.2. <i>Frecuencias de Trabajo</i>	20
4.2.3. <i>Generación de Plantillas</i>	20
4.2.4. <i>Especificaciones de Diseño</i>	21
4.2.5. <i>Generación de Contornos</i>	21
4.2.6. <i>Síntesis del controlador</i>	21
5. VALIDACIÓN NUMÉRICA.....	22
5.1. RESULTADOS CON EL CONTROLADOR PID.....	23
5.2. RESULTADOS CON LOS CONTROLADORES QFT.....	23
5.3. COMPARACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LOS CONTROLADORES.....	24
5.3.1. <i>Criterio de la Integral del Error Absoluto – IAE</i>	24
5.3.2. <i>Criterio de la Integral del Tiempo por el Error Absoluto – ITAE</i>	24
6. CONCLUSIONES.....	25
APÉNDICE.....	25
A. NOMENCLATURA DEL MODELO NO LINEAL DE SORENSEN[13],[12].....	25
REFERENCIAS.....	26

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1	Modelo Fisiológico por Compartimientos del Metabolismo de la Glucosa[13].....	15
Fig. 2	Dinámica Monitor de Glucosa.....	17
Fig. 3	Esquema de Control realimentado de dos Grados de Libertad	18
Fig. 4	Principales Pasos a Seguir para el Diseño con la Técnica QFT[18]	18
Fig. 5	Lazo de Control a Diseñar	19
Fig. 6	Simulación del Modelo No Lineal de Sorensen[6]	19
Fig. 7	a) Modelo No lineal de Sorensen. b) Modelo reducido LIT.....	19
Fig. 8	Diagrama de Bode para la familia de plantas con incertidumbre paramétrica, generadas a partir de un tiempo de muestreo de 5min	20
Fig. 9	Plantillas del Conjunto de Plantas generadas con un periodo de muestreo de 1 min.....	20
Fig. 10	Plantillas del Conjunto de Plantas generadas con un periodo de muestreo de 5 min	21
Fig. 11	Plantillas del Conjunto de Plantas generadas con un periodo de muestreo de 10 min	21
Fig. 12	Contornos para diseño del Controlador con periodo de muestreo 1 min.....	21
Fig. 13	Contornos para diseño del Controlador con periodo de muestreo 5 min.....	22
Fig. 14	Contornos para diseño del Controlador con periodo de muestreo 10 min.....	22
Fig. 15	Ubicación de la función L_o en los contornos de diseño para la síntesis del controlador con periodo de muestreo 5 min.....	22
Fig. 17	Función Vaciado Gástrico para tres comidas	23
Fig. 18	Nivel de Glucosa en plasma para 27 casos o posibles pacientes utilizando el controlador PID	23
Fig. 16	Sistema de validación para los controladores <i>QFT</i>	23
Fig. 19	Nivel de Glucosa en plasma para 27 casos o posibles pacientes utilizando el controlador diseñado para un periodo de muestreo 1 min.....	24
Fig. 20	Nivel de Glucosa en plasma para 27 casos o posibles pacientes utilizando el controlador diseñado para un periodo de muestreo 5 min.....	24
Fig. 21	Nivel de Glucosa en plasma para 27 casos o posibles pacientes utilizando el controlador diseñado para un periodo de muestreo 10 min.....	24
Fig. 22	Comparación de los Controladores Mediante el Criterio IAE	24
Fig. 23	Comparación de los Controladores Mediante el Criterio ITAE	25



LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Variación de Valores en Tasas Metabólicas.....	17
Tabla 2	Familia de Plantas Identificadas (* El polo p_3 es el complejo conjugado de p_2).....	19
Tabla 3	Parámetros del Controlador PID.....	20
Tabla 4	Posibles casos o pacientes para la validación de los controladores diseñados.	23



APÉNDICE

A.	NOMENCLATURA DEL MODELO NO LINEAL DE SORENSEN[13],[12].	25
----	---	----



RESUMEN

TÍTULO: CONTROLADORES ROBUSTOS QFT PARA LA REGULACIÓN AUTOMÁTICA DEL NIVEL DE GLUCOSA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I: DISEÑO Y VALIDACIÓN NUMÉRICA¹

AUTORES: Claudia Juliana Vecino Durán, Reynel Monsalve Monsalve²

PALABRAS CLAVES: Bounds, Controlador QFT, Diabetes, Glucosa, Incertidumbre paramétrica, Insulina, Templates

Este artículo presenta los resultados numéricos de la validación de controladores robustos para la regulación automática del nivel de glucosa en la sangre en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), usando para su diseño el modelo de un sensor continuo de glucosa y una bomba infusora de insulina y versiones reducidas del modelo numérico no lineal de Sorensen, obtenidas a partir de la linealización del modelo con la herramienta *Ident* de *Matlab* seleccionando las funciones de transferencia que presentaban un mejor ajuste. Para obtener los controladores robustos se considero la técnica *Quantitative Feedback Theory (QFT)*, cuyo principal objetivo es el diseño de controladores de mínimo ancho de banda que satisfagan todas las especificaciones de comportamiento deseadas contemplando incertidumbre paramétrica en la planta del sistema. Se generaron plantillas según las frecuencias de trabajo seleccionadas y se obtuvieron los contornos de comportamiento según restricciones de seguimiento y reducción de la sensibilidad, se añadieron polos y ceros a la función de lazo abierto hasta obtener los controladores para periodos de muestreo de 1, 5 y 10 minutos.

Los resultados se validaron numéricamente sobre el modelo no lineal de Sorensen ante una perturbación caracterizada por simular la dieta de un paciente diabético en un día. Se evaluó el desempeño de los controladores diseñados según el criterio de la integral del error IAE e ITAE teniendo como conclusión que los controladores diseñados para 5 y 10 minutos presentan un menor tiempo de establecimiento y una respuesta más rápida ante la perturbación.

¹ Trabajo de Grado desarrollado en la Modalidad de Investigación

² Facultad de ingenierías Físico-Mecánicas. Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones. Director: PhD. Rodolfo Villamizar Mejía

ABSTRACT

TITLE: QFT ROBUST CONTROLLERS FOR AUTOMATIC REGULATION OF GLUCOSE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I: DESIGN AND NUMERICAL VALIDATION³

AUTHOR: Claudia Juliana Vecino Durán, Reynel Monsalve Monsalve⁴

KEYWORDS: Bounds, Diabetes, Glucose, Insulin, Parametric Uncertainty, QFT controllers, Templates

This paper presents the numerical validation of robust controllers for the automatic regulation of blood glucose level in patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1MD). The controllers were designed using the model of a continuous glucose sensor and an insulin pump, and a scaled-down version of the nonlinear numerical Sorensen model. A system identification tool was used to calculate a set of transfer functions, selecting the ones which fitted better. The Quantitative Feedback Theory (QFT) technique was used to tune the controllers. This technique is based in the objective of designing a controller, with lowest bandwidth, which meets all the performance specifications and considers parametric uncertainty in the system. Templates were generated according to selected working frequencies and contours were obtained as restrictions of monitoring behavior and reduced sensitivity. Poles and zeros were added to the open-loop function to achieve a discrete controller at periods of 1, 5 and 10 minutes.

Results were numerically validated against the nonlinear Sorensen model to simulate a disturbance characterized by the daily diet of a diabetic patient. The performance of the controllers designed at the discretion of the error integral IAE and ITAE taking the conclusion that drivers designed for 5 to 10 minutes have a lower settling time and a faster response to disturbance.

³ Final Undergraduate Project developed in the Research Modality

⁴ Physics Mechanical Engineering Faculty. Electric, Electronic and Telecommunications School.
Director: PhD. Rodolfo Villamizar Mejía

Controladores Robustos QFT para la Regulación Automática del Nivel de Glucosa en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo I: Diseño y Validación Numérica

Monsalve M. Reynel, Vecino D. Claudia, Villamizar M. Rodolfo

Universidad Industrial de Santander
Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones

Resumen – Este artículo presenta los resultados numéricos de la validación de controladores robustos para la regulación automática del nivel de glucosa en la sangre en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), usando para su diseño la técnica *Quantitative Feedback Theory (QFT)* y versiones reducidas del modelo numérico no lineal de Sorensen, incluyendo el modelo de un sensor continuo de glucosa y una bomba infusora de insulina.

Palabras Claves: Bounds, Controlador QFT, Diabetes, Glucosa, Incertidumbre paramétrica, Insulina, Templates

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo I (DMT1) necesitan de la administración de insulina para su supervivencia[1][2], siendo por tanto uno de los problemas en el tratamiento de esta enfermedad el encontrar la dosis de insulina adecuada para cada individuo[3][4]. Esta dificultad ha sido motivo de investigaciones [5][6][7] orientadas a encontrar un sistema capaz de regular automáticamente el nivel de glucosa en la sangre, acorde con el metabolismo propio del paciente.

Recientes trabajos relacionados con el control del nivel de glucosa en plasma, están enfocados al uso de diferentes modelos de la dinámica glucosa-insulina y métodos de control [3],[5],[8],[9],[10], cuyo propósito común es el de desarrollar un sistema capaz de mantener la glicemia en la sangre del paciente en niveles normales, independiente de las perturbaciones que se puedan presentar (ingesta de glucosa, variaciones metabólicas, estados emocionales, ejercicio).

Por tanto, contribuyendo en este propósito aquí se propone el uso de controladores robustos discretos capaces de regular el nivel de glucosa en la sangre, diseñados a partir de la técnica *Quantitative Feedback Theory (QFT)* y usando una versión reducida del modelo no lineal de Sorensen[11]. En el diseño se considera un modelo de parámetros inciertos, con el fin de tener en cuenta efectos tales como la no linealidad, perturbaciones y variaciones paramétricas en el modelo del paciente, así como un modelo dinámico del monitor continuo de glucosa (CGM) y de la bomba de insulina. Las

especificaciones de diseño consisten en un seguimiento robusto de un perfil de glucosa y la reducción de la sensibilidad ante la ingesta de comida, siendo validadas directamente sobre el modelo no lineal de Sorensen.

1. MARCO CONCEPTUAL

1.1 Modelo de la Dinámica de Glucosa-Insulina.

El modelo matemático usado en este trabajo para representar la dinámica de la glucosa en un paciente con Diabetes Mellitus Tipo I es el planteado por *Sorensen*[11]. El modelo está compuesto por un conjunto de ecuaciones diferenciales de primer orden [12] que corresponden a tres subsistemas: glucosa, insulina y glucagón; planteadas para un paciente de sexo masculino, de 1.70 m de estatura y 70kg de peso, dividiendo el cuerpo humano en seis diferentes compartimentos (Fig. 1), los cuales representan los órganos anatómicos y tejidos donde se lleva a cabo, la actividad metabólica de la glucosa [13].

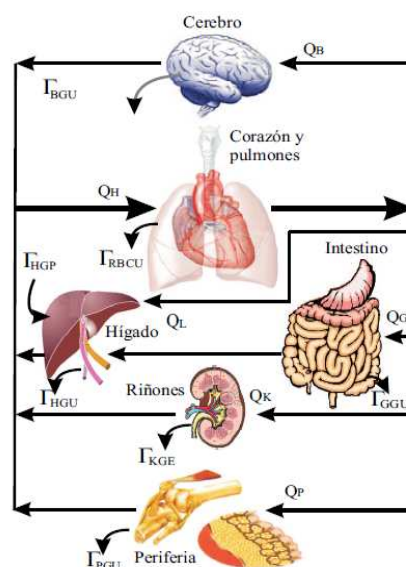


Fig. 1 Modelo Fisiológico por Compartimientos del Metabolismo de la Glucosa[13]

La nomenclatura utilizada se muestra en el Apéndice A.

1.1.1. Balance de Masas para Glucosa:

Cerebro:

$$\frac{dG_{BV}}{dt} = \frac{Q_B^G}{V_{BV}^G} (G_H - G_{BV}) - \frac{V_{BI}}{V_{BV}^G T_B} (G_{BV} - G_{BI}) \quad (1)$$

$$\frac{dG_{BI}}{dt} = \frac{V_{BI}}{V_{BI} T_B} (G_{BV} - G_{BI}) - \frac{\Gamma_{BGU}}{V_{BI}} \quad (2)$$

Corazón y Pulmones:

$$\frac{dG_H}{dt} = \frac{1}{V_H^G} (Q_B^G G_{BV} + Q_L^G G_L + Q_K^G G_K + Q_P^G G_{PV} - Q_H^G G_H - \Gamma_{RBCU}) \quad (3)$$

Intestino:

$$\frac{dG_G}{dt} = \frac{Q_G^G}{V_G^G} (G_H - G_G) + \frac{1}{V_G^G} (\Gamma_{meal} - \Gamma_{GGU}) \quad (4)$$

Hígado:

$$\frac{dG_L}{dt} = \frac{1}{V_L^G} (Q_A^G G_H - Q_G^G G_G - Q_L^G G_L + \Gamma_{HGP} - \Gamma_{HGU}) \quad (5)$$

Riñón:

$$\frac{dG_K}{dt} = \frac{Q_K^G}{V_K^G} (G_H - G_K) - \frac{\Gamma_{KGE}}{V_K^G} \quad (6)$$

Periferia:

$$\frac{dG_{PV}}{dt} = \frac{Q_P^G}{V_{PV}^G} (G_H - G_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{PV}^G} (G_{PV} - G_{PI}) \quad (7)$$

$$\frac{dG_{PI}}{dt} = \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{PI}} (G_{PV} - G_{PI}) - \frac{\Gamma_{PGU}}{V_{PI}} \quad (8)$$

1.1.2. Tasas Metabólicas (Compartimento de Glucosa):

Captación de Glucosa en la Periferia:

$$\Gamma_{PGU} = \Gamma_{PGU}^B G_{PI}^N \{7.03 + 6.52 \tanh[0.388(I_{PI}^N - 5.82)]\} \quad (9)$$

Producción Hepática de Glucosa:

$$\Gamma_{HGP} = \Gamma_{HGP}^B M_{HGP}^I \{2.7 \tanh(0.39\chi^N) - f_2\} \{1.42 - 1.41 \tanh[0.62(G_L^N - 0.497)]\} \quad (10)$$

$$\frac{d(M_{HGP}^I)}{dt} = \frac{1}{T_1} \{1.21 - 1.14 \tanh[1.66(I_L^N - 0.89)] - M_{HGP}^I\} \quad (11)$$

$$\frac{df_2}{dt} = \frac{1}{T_\chi} \left(\frac{2.7 \tanh(0.39\chi^N) - 1}{2} - f_2 \right) \quad (12)$$

Captación Hepática de Glucosa:

$$\Gamma_{HGU} = \Gamma_{HGU}^B M_{HGU}^I \{5.66 - 5.66 \tanh[2.44(G_L^N - 1.48)]\} \quad (13)$$

$$\frac{dM_{HGU}^I}{dt} = \frac{1}{T_I} [20 \tanh(0.55I_L^N) - M_{HGU}^I] \quad (14)$$

Excreción de Glucosa en el Riñón

$$\Gamma_{KGE} = \begin{cases} 71 + 71 \tanh[0.11(G_K - 460)], & 0 \leq G_K < 460 \text{ mg/dl} \\ -330 + 0.782G_K, & G_K \geq 460 \text{ mg/dl} \end{cases} \quad (15)$$

1.1.3. Balance de Masa para la Insulina

Cerebro:

$$\frac{dI_B}{dt} = \frac{Q_B^I}{V_B^I} (I_H - I_B) \quad (16)$$

Corazón y Pulmones:

$$\frac{dI_H}{dt} = (Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_P^V - Q_H^I I_H + i(t)) \quad (17)$$

Intestino:

$$\frac{dI_G}{dt} = \frac{Q_G^I}{V_G^I} (I_H - I_G) \quad (18)$$

Hígado:

$$\frac{dI_L}{dt} = \frac{1}{V_L^I} (Q_A^I I_H + Q_G^I I_G - Q_L^I I_L + \Gamma_{PIR} - \Gamma_{LIC}) \quad (19)$$

Riñón:

$$\frac{dI_K}{dt} = \frac{Q_P^I}{V_K^I} (I_H - I_K) - \frac{\Gamma_{KIC}}{V_K^I} \quad (20)$$

Periferia:

$$\frac{dI_{PV}}{dt} = \frac{Q_P^I}{V_{PV}^I} (I_H - I_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I} (I_{PV} - I_{PI}) \quad (21)$$

$$\frac{dI_{PI}}{dt} = \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PI}^I} (I_{PV} - I_{PI}) - \frac{\Gamma_{PIC}}{V_{PI}} \quad (22)$$

1.1.4. Tasas Metabólicas (Compartimento de Insulina)

Remoción de Insulina por el Hígado:

$$\Gamma_{LIC} = F_{LIC}(Q_A^I I_H + Q_G^I I_G + \Gamma_{PIR}) \quad (23)$$

Donde $F_{LIC} = 0.40$

Liberación de Insulina por la periferia:

$$\Gamma_{PIR} = 0.0 \quad (24)$$

Remoción de Insulina en el Riñón:

$$\Gamma_{KIC} = F_{KIC}(Q_K^I I_K) \quad (25)$$

Donde $F_{KIC} = 0.30$

Remoción de Insulina en la Periferia:

$$\Gamma_{PIC} = \frac{I_{PI}}{\left[\left(\frac{1 - F_{PIC}}{F_{PIC}} \right) \left(\frac{1}{Q_P^I} \right) - \left(\frac{T_P^I}{V_{PI}} \right) \right]} \quad (26)$$

Donde $F_{PIC} = 0.15$

1.1.5. Modelo de Glucagón

$$\frac{d\chi^N}{dt} = \frac{1}{V_X} (\Gamma_{M_X C} \Gamma_{P_X R}^N - \Gamma_{M_X C} \chi^N) \quad (27)$$

Liberación Pancreática de Glucagón:

$$\Gamma_{P_X R}^N = \{2.93 - 2.1 \tanh[4.18(G_H^N - 0.61)]\} \{1.31 - 0.61 \tanh[1.06(I_H^N - 0.47)]\} \quad (28)$$

Donde $\Gamma_{M_X C} = 0.91 \frac{L}{\text{min}}$, and $V_X = 9.94L$

1.2 Tasas Metabólicas

Las tasas metabólicas son los procesos fisiológicos asociados a la producción y absorción de glucosa, insulina o glucagón [13]. De acuerdo con el análisis de sensibilidad desarrollado en [6], algunos parámetros asociados al hígado y la periferia son los más importantes desde el punto de vista de la incertidumbre paramétrica. Estos parámetros se denominarán en adelante como: $pm1$ (efecto de la insulina en la toma de glucosa por la periferia), $pm2$ (efecto de la glucosa en la toma de glucosa hepática) y $pm3$ (fracción de eliminación de insulina hepática), cuyos valores nominales reportados por Sorensen [11] y dos variaciones de acuerdo con [14], son presentados en la Tabla 1,

Parámetro	Valor Mínimo	Valor nominal	Valor máximo
$pm1$	3.492678	5.82113	8.149582
$pm2$	0.888	1.48	2.072
$pm3$	0.32	0.4	0.48

Tabla 1 Variación de Valores en Tasas Metabólicas

1.3 Monitor Continuo de Glucosa.

Un monitor continuo de glucosa (CGM) es un dispositivo que toma lecturas del nivel de glucosa intersticial cada determinado tiempo, y realiza una estimación de la glucosa en sangre. Según [15], se utilizó la estructura de modelado por compartimientos para describir la interacción entre la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo y en el intersticio (Fig. 2), obteniendo el modelo planteado en (29).

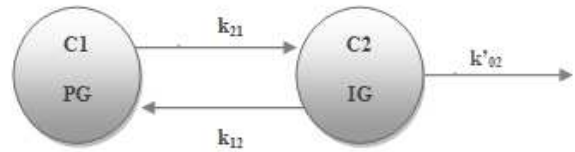


Fig. 2 Dinámica Monitor de Glucosa

$$\frac{dC_2}{dt} = k_{21}C_1 - k'_{02}C_2 \quad (29)$$

En este modelo C_1 y C_2 representan los compartimientos de la glucosa en plasma e intersticial, y k_{21} y k'_{02} tasas de transferencias constantes.

1.4 Suministro subcutáneo de Insulina.

El modelo que describe la dinámica de la insulina inyectada subcutáneamente y que llega al torrente sanguíneo [16], corresponde al modelo de primer orden descrito en (30) y (31).

$$\frac{dM(t)}{dt} = -k_{sc}M(t) + RI_{sc}(t) \quad (30)$$

$$IR(t) = k_{sc}M(t) \quad (31)$$

Donde $M(t)$ corresponde a la cantidad de insulina intersticial, RI_{sc} es la tasa de insulina en el depósito subcutáneo y k_{sc} es la tasa de transferencia desde el depósito subcutáneo al torrente sanguíneo. La infusión subcutánea de insulina se puede realizar mediante una bomba [17], cuya velocidad puede ser programada y/o controlada digitalmente en cualquier instante de tiempo.

1.5 Técnica de Diseño QFT.

La técnica de diseño de controladores robustos QFT fue desarrollada por Isaac M. Horowitz, y es una técnica de control realimentado en el dominio de la frecuencia, en la que

se tiene en cuenta la incertidumbre paramétrica de la planta y las perturbaciones del sistema, al momento de cumplir las especificaciones de diseño, buscando obtener el controlador más simple posible “*Quantitative*”[18].

En la Fig. 3 se muestra un esquema de control realimentado de dos grados de libertad, donde $P(s)$ es la función de transferencia de la planta, $G(s)$ la dinámica del controlador, $F(s)$ es el prefiltro diseñado para especificaciones de seguimiento, $D1(s)$ y $D2(s)$ representan las perturbaciones a la entrada y salida de la planta. Con este esquema se obtiene las diferentes especificaciones de diseño, dadas como relaciones entrada / salida y dependiendo de los objetivos de control como seguimiento de referencias y rechazo a perturbaciones se establecen sus límites [18].

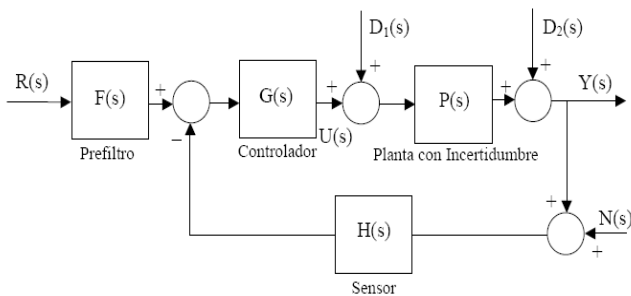


Fig. 3 Esquema de Control realimentado de dos Grados de Libertad

El diseño del controlador mediante la técnica *QFT* se desarrolla mediante el esquema planteado en la Fig. 4, cuyos pasos se mencionan a continuación:

- Modelado de la planta con incertidumbre paramétrica, generación de plantillas y planta nominal $P_0(j\omega)$.
- Definición de especificaciones de estabilidad y comportamiento tales como rechazo de perturbaciones, tracking, inmunidad al ruido y atenuación de frecuencias de resonancia.
- Creación de contornos $B(j\omega)$ o curvas de restricción a partir de la incertidumbre de la planta y las especificaciones.
- Síntesis del controlador $G(j\omega)$ que satisfaga todas las plantas posibles y las especificaciones.
- Síntesis del pre-filtro $F(j\omega)$ para cumplir especificaciones de seguimiento de referencia (tracking).
- Validación del diseño en el dominio de la frecuencia y en el tiempo ante los peores casos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Diabetes Mellitus tipo I [19], desde el punto de vista de la ingeniería de control, es un problema de regulación automática, cuyo objetivo es mantener la glucosa en la sangre

dentro de un rango normal ([70 – 120]mg/dl)[5], independiente de cualquier perturbación que se pueda presentar, tal como la ingesta de comida por parte del paciente. Para conseguir este objetivo se requiere disponer de un esquema de control tal como el presentado en la Fig. 5, que dinámicamente actúe similar a como lo haría el metabolismo de un paciente sano. Al disponer de una tecnología adecuada para el sensor y la bomba de insulina, el diseño del controlador es el problema a resolver.

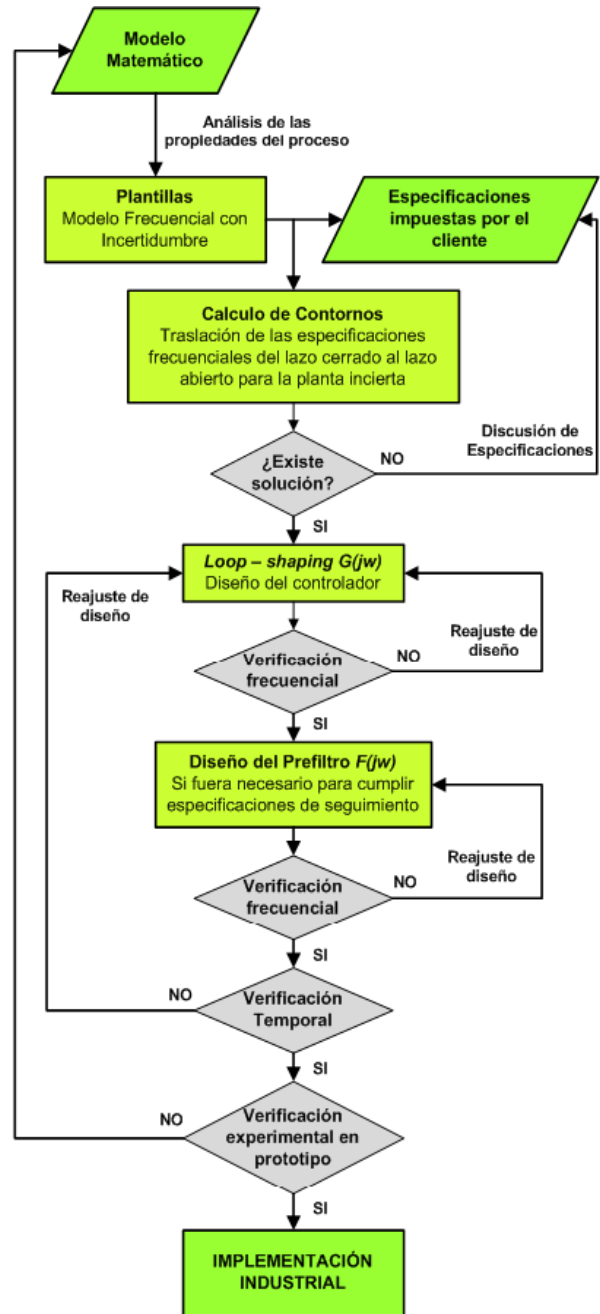


Fig. 4 Principales Pasos a Seguir para el Diseño con la Técnica QFT[18]

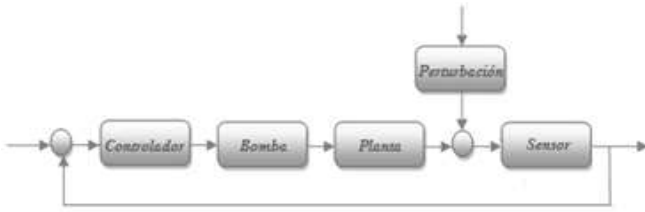


Fig. 5 Lazo de Control a Diseñar

3. LINEALIZACIÓN Y REDUCCIÓN DEL MODELO.

Dada la complejidad que presenta el modelo matemático de la dinámica glucosa – insulina por la cantidad de ecuaciones que lo conforman y la no linealidad de las mismas, se hace necesario realizar una linealización y reducción del modelo que facilite el diseño del controlador al utilizar la técnica *QFT*.

Para realizar la linealización del sistema se simuló el modelo no lineal de Sorensen implementado en Simulink tal como se presenta en la Fig. 6. La linealización se realizó de acuerdo a lo propuesto en [6], considerando un sistema MISO cuyas entradas son insulina (*In_Insu*) e ingesta (*In_Gluco*) y su salida el nivel de glucosa periférica en el intersticio (*GPI*).

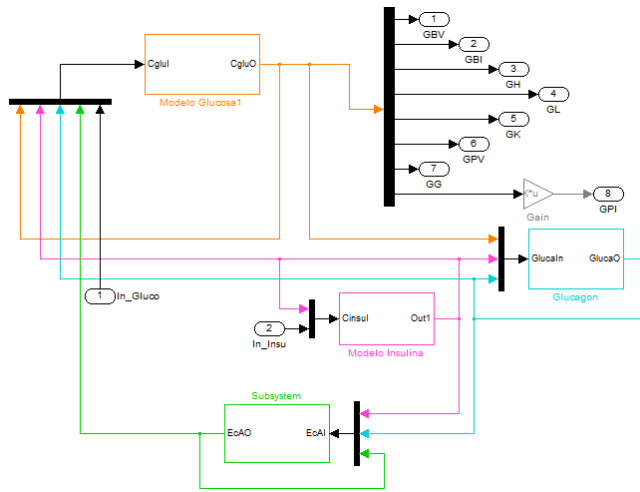


Fig. 6 Simulación del Modelo No Lineal de Sorensen[6]

Se aplicó el principio de superposición con el fin de obtener el modelo dinámico *LIT* de la glucosa ante insulina e ingesta de glucosa y obtener un esquema como el de la Fig. 7 con el fin de facilitar el diseño del controlador. El modelo lineal reducido se obtuvo con la herramienta *Ident* de Matlab, obteniéndose la función de transferencia con la estructura descrita (32).

$$kp \frac{(s + z_1)}{(s + p_1)(s^2 + (p_2 + p_3)s + p_2 p_3)} \quad (32)$$

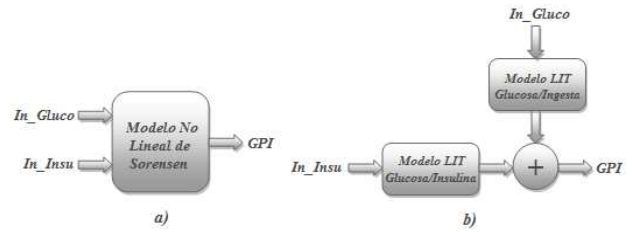


Fig. 7 a) Modelo No lineal de Sorensen. b) Modelo reducido LIT

3.1. Linealización de la planta (Glucosa/Insulina).

Para identificar la dinámica de la glucosa ante una entrada de Insulina se configuró para esta última una señal periódica (33), mientras que la ingesta de glucosa se estableció en cero. Teniendo en cuenta que la variación en los valores de las tasas metabólicas representa las diferentes condiciones en las que se puede encontrar un paciente, la linealización del sistema se realizó para una combinatoria de estos valores, dando como resultado una familia de plantas[6] con igual estructura paramétrica (32), de las que se seleccionaron aquellas que presentaban un nivel de ajuste superior al 89% (Tabla 2).

$$in = \begin{cases} A, & 0 \leq t \leq \tau/2 \\ 0, & \tau/2 < t \leq \tau \end{cases} \quad A = 50; \tau = 750 \text{ s} \quad (33)$$

kp	z1	p1	p2*	FIT (%)
-0.0008	0.0124	0.0043	0.0140 + 0.0216i	95.66
-0.0007	0.0173	0.0048	0.0108 + 0.0227i	95.93
-0.0007929	0.01299	0.004278	0.0133 + 0.0221i	95.12
-0.0006376	0.01867	0.004902	0.0104 + 0.0229i	95.95
-0.000807	0.01818	0.00506	0.0133 + 0.0254i	95.03
-0.00082696	0.008519	0.002878	0.0141 + 0.0190i	95.06
-0.00078626	0.008718	0.002691	0.0109 + 0.0191i	92.49
-0.00085766	0.007605	0.002494	0.0141 + 0.0192i	89.41
-0.00073347	0.008061	0.00236	0.0104 + 0.0184i	90.22
-0.0010323	0.007361	0.003046	0.0172 + 0.0167i	96.31
-0.00084865	0.008459	0.003025	0.0119 + 0.0181i	94.96
-0.00058145	0.03096	0.006766	0.0112 + 0.0287i	94.68
-0.00043932	0.04447	0.007169	0.0099 + 0.0289i	94.39
-0.00046455	0.04257	0.007244	0.0101 + 0.0289i	94.63

Tabla 2 Familia de Plantas Identificadas (* El polo p3 es el complejo conjugado de p2)

3.2. Linealización del modelo dinámico de la glucosa en la sangre ante ingesta de glucosa.

La ingesta de glucosa de un paciente, es una variable cuya medición exacta es difícil, por tanto en un esquema de control esta puede considerarse como una perturbación sobre la salida de la planta controlada. Por tanto, el modelo dinámico de su metabolización en la sangre, se obtuvo a partir de la identificación paramétrica de la respuesta del sistema ante una ingesta de la forma (34) y sin inyección de insulina. Dado que el problema de diseño planteado en este trabajo de investigación, tiene en cuenta la dinámica de la glucosa como una perturbación acotada, solo se obtuvo un modelo linealizado para condiciones nominales de las tasas metabólicas, tal como el presentado en(35)[6].

$$in = \begin{cases} A, & 0 \leq t \leq \tau/2 \\ 0, & \tau/2 < t \leq \tau \end{cases} \quad A = 350; \tau = 750 \text{ s} \quad (34)$$

$$\frac{Y(s)}{C(s)} = \frac{0.0003252}{s^2 + 0.1597s + 0.006373} \quad (35)$$

4. DISEÑO DEL CONTROLADOR.

4.1. Controlador PID

Como punto de partida para el diseño de los controladores, se realizó la sintonización de un controlador clásico PID, con el fin de evaluar comparativamente los controladores robustos diseñados mediante la técnica *QFT*.

Dada la complejidad del modelo matemático del sistema, el diseño de este controlador se realizó mediante una sintonización empírica en lazo cerrado, según en el método propuesto por Ziegler-Nichols en [20]. De esta manera, se encontraron las constantes K_p , T_I y T_D (Tabla 3) que conforman la estructura de un controlador PID mostrada en (36).

Parámetro	Valor
K_p	0.29
T_I	0.04
T_D	-6.5

Tabla 3 Parámetros del Controlador PID

$$G_C(s) = K_p \left(1 + \frac{1}{T_I s} + T_D s \right) \quad (36)$$

4.2. Controladores *QFT*

4.2.1. Modelado de la Planta con Incertidumbre Paramétrica

Teniendo en cuenta el esquema de control realimentado (Fig. 3) propuesto para diseñar el controlador *QFT* y relacionándolo con el de la Fig. 5, la familia de plantas $P(s)$ corresponde a la función de transferencia que relaciona la glucosa en la sangre con respecto a la señal de control aplicada a la bomba de insulina, por tanto esta incluye el modelo dinámico tanto de la bomba de infusión como del CGM. Para diseñar el controlador discreto, se discretizaron las plantas a diferentes periodos de muestreo (1, 5 y 10 min), dadas las características invasivas de los dispositivos de medición actuales [17]. Posteriormente se aplica una transformación bilineal para ubicar esta familia de plantas en el plano w [21]. Seguidamente, se identifica la incertidumbre paramétrica presente en este conjunto de plantas, acotando en un intervalo finito la variación que se pueda presentar en los diferentes parámetros que conforman las respectivas funciones de transferencia.

4.2.2. Frecuencias de Trabajo

Se genera un conjunto de plantas a partir de la combinación de los parámetros inciertos identificados anteriormente, de tal forma que se puedan seleccionar como frecuencias de trabajo, aquellas frecuencias en las que se observe un cambio significativo de magnitud o fase en sus respectivos diagramas de Bode[22].

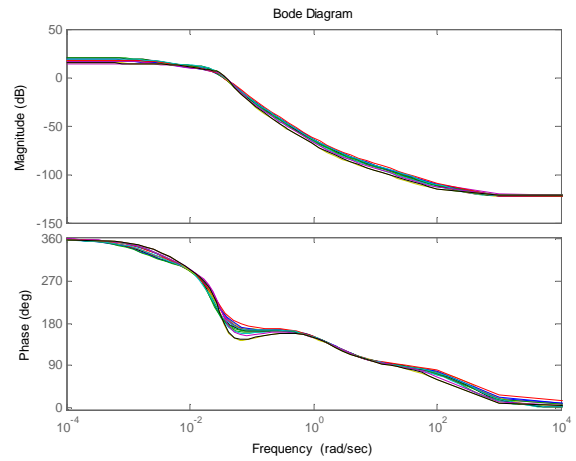


Fig. 8 Diagrama de Bode para la familia de plantas con incertidumbre paramétrica, generadas a partir de un tiempo de muestreo de 5min

De acuerdo con las familias de plantas generadas, se obtiene su respectivo diagrama de Bode (Fig. 8) y se identifica el vector $w = [0.00823 \ 0.0215 \ 0.035 \ 0.0832 \ 0.572]$ rad/s, correspondiente a las frecuencias de trabajo.

4.2.3. Generación de Plantillas

Ahora, se describe el modelo dinámico de la planta a controlar, trasladándose al dominio de la frecuencia mediante el diagrama de Nichols (Fig. 9, Fig. 10 y Fig. 11).

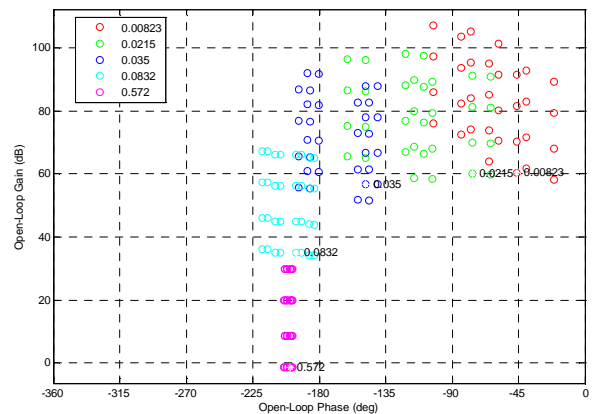


Fig. 9 Plantillas del Conjunto de Plantas generadas con un periodo de muestreo de 1 min

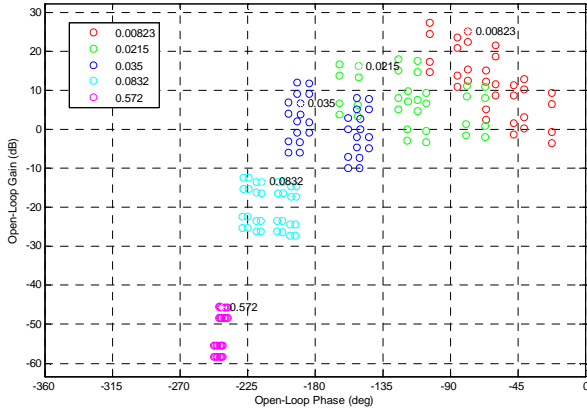


Fig. 10 Plantillas del Conjunto de Plantas generadas con un periodo de muestreo de 5 min

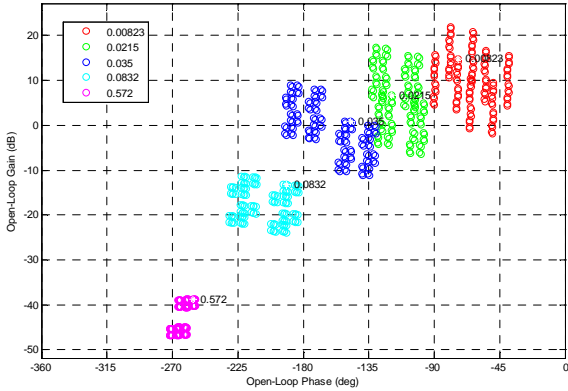


Fig. 11 Plantillas del Conjunto de Plantas generadas con un periodo de muestreo de 10 min

Se obtiene entonces, un conjunto de puntos (*Templates*) en cada frecuencia de trabajo, los cuales describen la dinámica de la planta en dicha frecuencia [18].

4.2.4. Especificaciones de Diseño

Al relacionar las especificaciones de diseño establecidas previamente, con la estructura planteada por la técnica *QFT*, se seleccionaron las restricciones tipo 2(37) y tipo 7 (38) que hacen referencia a la reducción de la sensibilidad y seguimiento o *tracking*, respectivamente[23][22].

$$\left| \frac{1}{1 + PG} \right| \leq w_2 \quad (37)$$

$$w_{7a} \leq \left| \frac{PG}{1 + PGH} \right| \leq w_{7b} \quad (38)$$

Para la especificación tipo 2, se utilizó una relación entre el comportamiento dinámico de la glucosa en un paciente sano ante una ingesta(39)[24][25] y el producto de la dinámica de la

perturbación (35) con la dinámica del monitor continuo de glucosa (29).

$$P_{ref} = \frac{k\omega_n^2}{s^2 + 2\zeta\omega_n s + \omega_n^2} \quad (39)$$

$$k = 3900, \quad \zeta = 0.7, \quad \omega_n = 0.03$$

Para la especificación tipo 7, se tomó como referencia el comportamiento dinámico de la glucosa en un paciente sano (39) y para obtener los límites frecuenciales de esta restricción, se hizo una variación porcentual en los parámetros de esta dinámica(40)(41), según lo reportado en [24][25].

$$P_{ref\ inf} = \frac{0.427s}{s^2 + 0.018s + 2.25e - 4} \quad (40)$$

$$P_{ref\ sup} = \frac{10.25s}{s^2 + 0.08s + 25e - 4} \quad (41)$$

4.2.5. Generación de Contornos

Luego de escogerse arbitrariamente una planta nominal, la metodología *QFT*, convierte las especificaciones en lazo cerrado y la incertidumbre de la planta en un conjunto de curvas de restricción o contornos para cada una de las frecuencias de interés [18]. En la Fig. 12, Fig. 13 y Fig. 14, se observa la intersección de los contornos para las especificaciones tipo 2 y tipo 7, que permitirán el diseño de los controladores para un tiempo de muestreo de 1, 5 y 10 min.

4.2.6. Síntesis del controlador

Luego de generar los contornos más restrictivos para cada frecuencia, se superpone la función (42) donde P_o es la planta nominal y $G = 1$ inicialmente. Se procede a diseñar el controlador $G(j\omega)$ añadiendo ganancia, polos y ceros hasta que la función L_o se ubique por encima de los contornos continuos y por debajo de los contornos discontinuos como se muestra en la Fig. 15.

$$L_o = P_o G \quad (42)$$

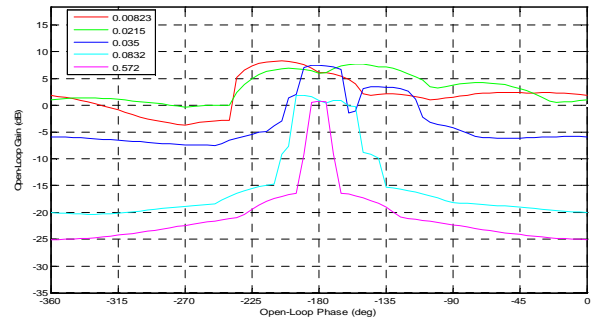


Fig. 12 Contornos para diseño del Controlador con periodo de muestreo 1 min.

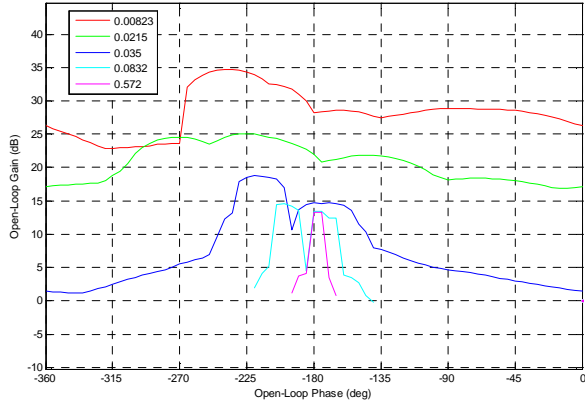


Fig. 13 Contornos para diseño del Controlador con periodo de muestreo 5 min.

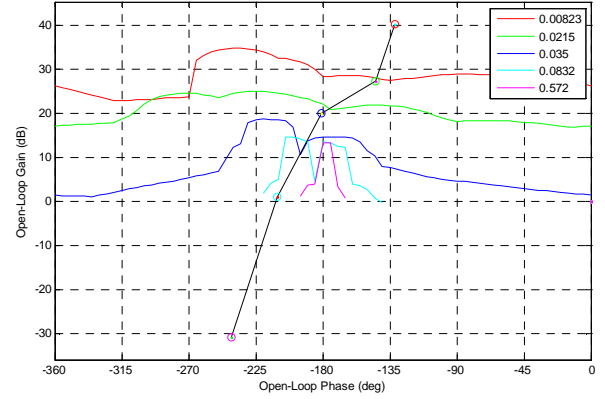


Fig. 15 Ubicación de la función L_o en los contornos de diseño para la síntesis del controlador con periodo de muestreo 5 min.

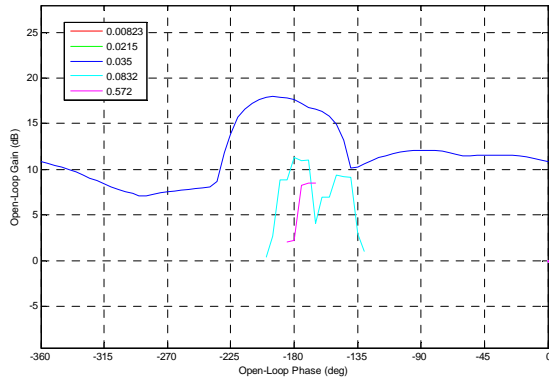


Fig. 14 Contornos para diseño del Controlador con periodo de muestreo 10 min

Los controladores resultantes se trasladan al plano z y se describen mediante las funciones de transferencia (43), (44) y (45), para un periodo de muestreo de 1, 5 y 10 minutos, respectivamente.

$$\frac{-[0.05z^2 - 0.002182z + 0.001086]}{z^2 - 1.831 + 0.8382} \quad (43)$$

$$\frac{-[5.38z^2 - 10.49z + 5.134]}{z^2 - 1.92z + 0.9218} \quad (44)$$

$$\frac{-[11.11z^5 - 23.57z^4 + 17.71z^3 + 4.32z^2 - 13.86z + 7.451]}{z^5 - 1.222z^4 + 0.3889z^3 + 0.06613z^2 - 0.0547z + 0.0074} \quad (45)$$

5. VALIDACIÓN NUMÉRICA

Para la validación de los controladores obtenidos, se utilizó el esquema de simulación de la Fig. 16, en el que se incluye el modelo de la Bomba de infusión de insulina descrito por (30) y (31), el Modelo No Lineal de Sorensen (Fig. 6), el modelo del Monitor continuo de Glucosa descrito en (29) y una entrada de ingesta modelada por (46), donde f_{vg} representa la función de vaciado gástrico y depende de la cantidad de carbohidratos consumidos por el paciente[6][26].

$$\Gamma_{MEAL} = \frac{0.0166666}{S + 0.0166666} * f_{vg} \quad (46)$$

Para este caso, se generó una señal de vaciado gástrico (Fig. 17) que simula tres comidas diarias (desayuno, almuerzo y comida) con un valor de 75, 100 y 75 g de carbohidratos, respectivamente, consideradas adecuadas en la dieta de un paciente con DMT1 [27].

Además, se implementaron un par de *switches*, con el fin de condicionar la dosificación de insulina. El primero de ellos (*switch* en la Fig. 16) se encarga de permitir la acción de control solo mientras la curva de concentración de glucosa presente una pendiente positiva, mientras el segundo (*switch* en la Fig. 16), se encarga de suministrar un valor de insulina basal de 22mU/L (característico del páncreas en un paciente sano[14][25]), solo cuando la concentración de glucosa sea superior a 90 mg/dl. La acción de estos dos *switches*, acompañados de un saturador con un nivel máximo de 133mU/L y un nivel mínimo de 0mU/L, a la salida de la bomba, permite garantizar que el controlador realice una correcta regulación y evite que el paciente presente casos de hipoglucemia o hiperglucemia.

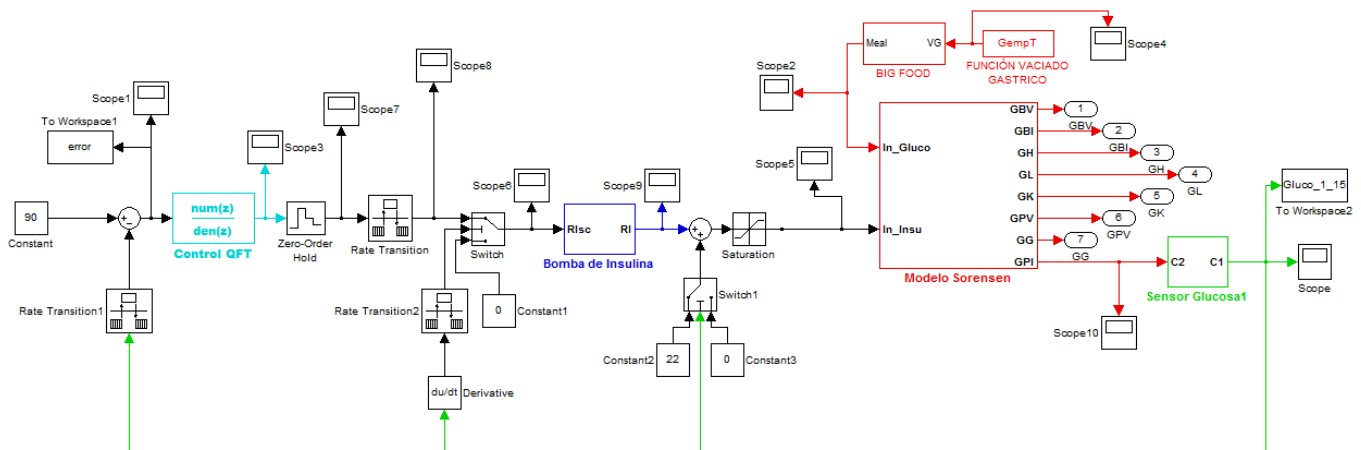


Fig. 16 Sistema de validación para los controladores *QFT*

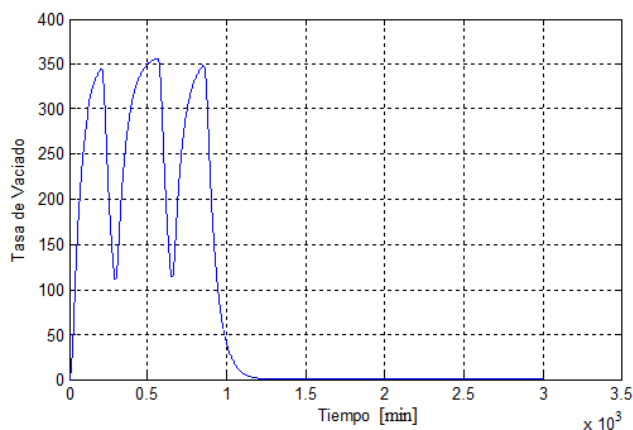


Fig. 17 Función Vaciado Gástrico para tres comidas

Los diferentes estados de un paciente, utilizados para la validación de los controladores diseñados, se simularon mediante una combinatoria de las tasas metabólicas, generando de esta forma un total de 27 casos o paciente posibles, expuestos en la Tabla 4, donde 1, 2 y 3 hacen referencia al valor mínimo, valor nominal y valor máximo de estas tasas (Tabla 1).

Caso	pm1	pm2	pm3
1	1	1	1
2	1	1	2
3	1	1	3
4	1	2	1
5	1	2	2
6	1	2	3
7	1	3	1
8	1	3	2
9	1	3	3
10	2	1	1
11	2	1	2
12	2	1	3
13	2	2	1
14	2	2	2

Caso	pm1	pm2	pm3
15	2	2	3
16	2	3	1
17	2	3	2
18	2	3	3
19	3	1	1
20	3	1	2
21	3	1	3
22	3	2	1
23	3	2	2
24	3	2	3
25	3	3	1
26	3	3	2
27	3	3	3

Tabla 4 Posibles casos o pacientes para la validación de los controladores diseñados.

5.1. Resultados con el Controlador PID

Al simular el esquema de control propuesto en Fig. 16 con el controlador PID diseñado y evaluar su respuesta para cada uno de los posibles casos expuestos en la Tabla 4, se obtuvo la familia de curvas mostradas en la Fig. 18.

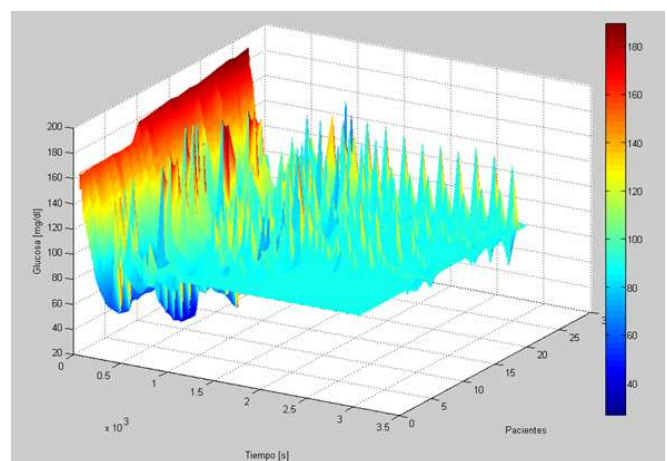


Fig. 18 Nivel de Glucosa en plasma para 27 casos o posibles pacientes utilizando el controlador PID

En esta figura se aprecia que el controlador PID no es robusto ante las perturbaciones, presentando casos de hipoglucemia e hiperglucemia en algunos pacientes, así como rizado en la respuesta de estado estable.

5.2. Resultados con los controladores *QFT*

Luego de simular el esquema de control propuesto en la Fig. 16 con los controladores *QFT* diseñados, para cada uno de los posibles casos propuestos en la Tabla 4, se obtuvo que:

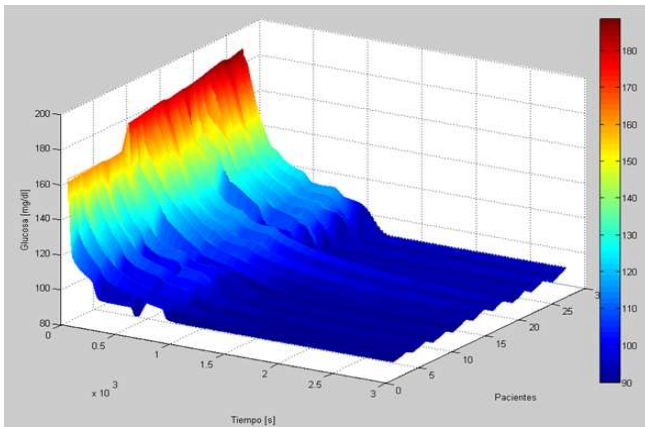


Fig. 19 Nivel de Glucosa en plasma para 27 casos o posibles pacientes utilizando el controlador diseñado para un periodo de muestreo 1 min.

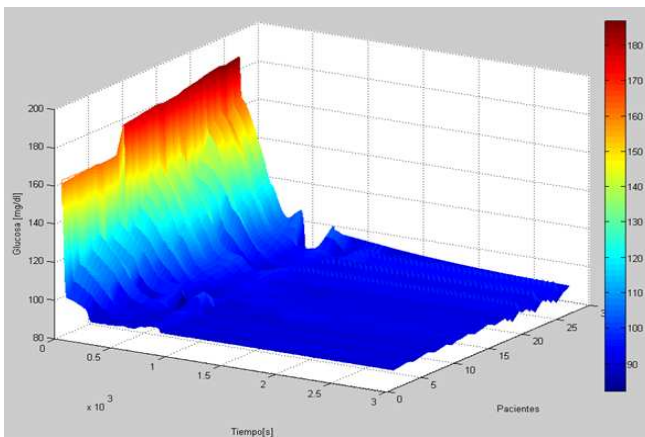


Fig. 20 Nivel de Glucosa en plasma para 27 casos o posibles pacientes utilizando el controlador diseñado para un periodo de muestreo 5 min.

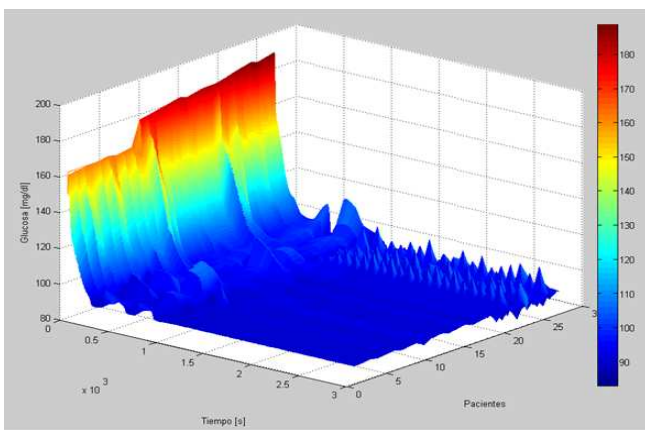


Fig. 21 Nivel de Glucosa en plasma para 27 casos o posibles pacientes utilizando el controlador diseñado para un periodo de muestreo 10 min.

Los resultados obtenidos con los controladores QFT (Fig. 19, Fig. 20 y Fig. 21) muestran una rápida respuesta ante la perturbación y un valor de estado estable adecuado para todos los casos de pacientes, validándose así su robustez de control para el problema planteado.

Comparando los resultados de los tres controladores QFT se observa que el diseñado para un periodo de muestreo de 10 minutos, presenta una respuesta más rápida ante la perturbación, sin embargo en algunos casos se presenta un nivel de rizado en la respuesta en estado estable. En cuanto a seguimiento los tres controladores tienen buenas respuestas para el control de glucosa en la sangre de un paciente diabético.

5.3. Comparación del desempeño de los Controladores

El desempeño de los controladores en lazo cerrado se comparó con respecto a la señal de error $e(t)$ ante una referencia constante de 90 mg/dl, usando criterios que relacionan la integral del error:

5.3.1. Criterio de la Integral del Error Absoluto – IAE

Este criterio hace referencia al sobrepaso máximo y el error en estado estable, los cuales son menores a medida que se minimiza el valor de la integral (47) [20].

$$IAE = \int_0^{\infty} |e(t)| dt \quad (47)$$

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se puede observar que los controladores que presentan menor IAE son los de periodo de muestreo de 5 y 10 min, siendo el primero de ellos mejor para los primeros casos y el segundo mejor para los últimos.

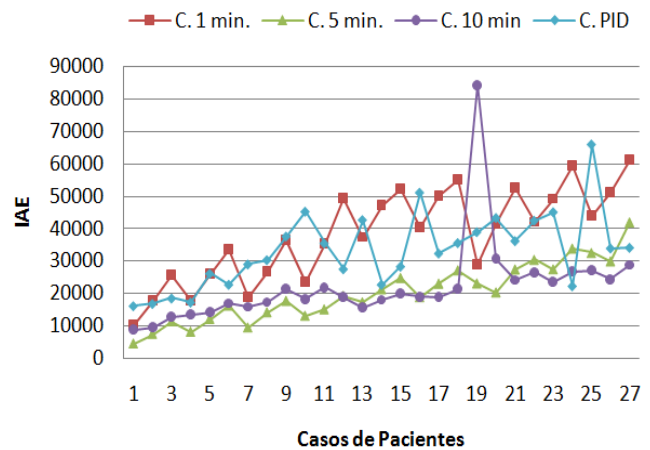


Fig. 22 Comparación de los Controladores Mediante el Criterio IAE

5.3.2. Criterio de la Integral del Tiempo por el Error Absoluto – ITAE

Este criterio hace referencia a la respuesta del sistema, siendo lo más rápida posible a medida que se minimiza el valor de la integral (48) [20].

$$ITAE = \int_0^{\infty} t|e(t)|dt \quad (48)$$

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se puede observar que los controladores que presentan menor ITAE son los de tiempo de muestreo de 5 y 10 min, manteniendo una respuesta muy similar ante los diferentes casos en los que fueron implementados.

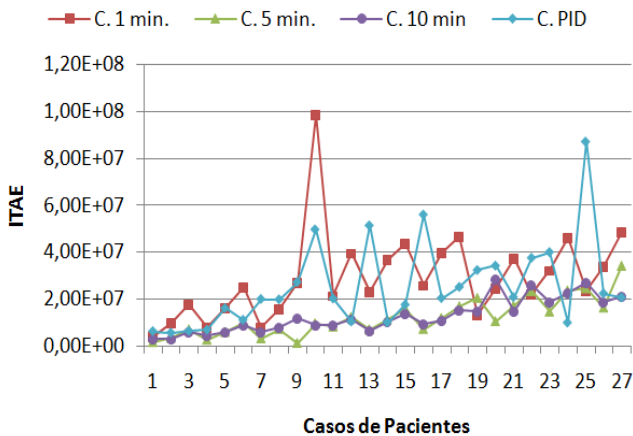


Fig. 23 Comparación de los Controladores Mediante el Criterio ITAE

6. CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se diseñaron tres controladores discretos robustos para la regulación automática del nivel de glucosa en pacientes con diabetes Mellitus tipo I. Para ello se utilizó la técnica de diseño *QFT*, usando un modelo lineal reducido a partir del modelo no lineal de Sorensen, facilitando el diseño del controlador sin perder desempeño dinámico en los controladores diseñados. Esto se evidenció al momento de validarlos numéricamente sobre el modelo no lineal de Sorensen, con el rechazo a la perturbación (ingesta), modelada para tres comidas diferentes, y el seguimiento robusto a la señal dentro de un rango saludable (90 mg/dl) para todos los 27 casos de pacientes, correspondientes a variaciones en las tasas metabólicas del modelo nominal [11].

Dadas las bondades de la técnica de diseño de controladores robustos *QFT*, fue posible diseñar controladores que se ajustaran a los objetivos de control (robustez y seguimiento), al tener en cuenta la incertidumbre paramétrica presente en la planta y las diferentes restricciones utilizadas. Esto se evidenció con el desempeño dinámico de los controladores diseñados para la regulación automática de glucosa en la sangre, para un periodo de muestreo específico (que podría condicionarlo el CGM) utilizado en determinado paciente. De esta manera, los controladores *QFT* discretos diseñados en este trabajo son un aporte a la investigación en este campo, dado que en la literatura no se tiene registro de su aplicación en el tratamiento de pacientes con DMT1.

Para futuros trabajos se recomienda el diseño de controladores *QFT* que contemplen otras especificaciones como el rechazo a la perturbación en la entrada de la planta y minimización del esfuerzo de control, teniendo en cuenta incertidumbre paramétrica en la perturbación, así como modelos más robustos para la bomba infusora de insulina y el CGM.

APÉNDICE

A. Nomenclatura del Modelo No Lineal de Sorensen [13],[12].

1) Variables:

G = Concentración de Glucosa [mg/dl]
 I = Concentración de Insulina [mg/dl]
 Q = Flujo sanguíneo vascular [dl/min]
 Γ = Tasa Metabólica
 T = Tiempo de difusión transcápicular [min]
 V = Volumen [dl]
 t = Tiempo [min]

2) Primer subíndice (Comportamiento Fisiológico):

B = Cerebro
 H = Corazón y pulmones
 L = Hígado
 G = Intestinos
 K = Riñones
 P = Periferia

3) Segundo subíndice (Subcomportamiento fisiológico)

V = Espacio de fluido vascular
 I = Espacio de fluido intersticial

4) Subíndices de las Tasas Metabólicas

BGU = Absorción de glucosa en el cerebro
 GGU = Absorción de glucosa en el intestino
 HGP = Producción hepática de glucosa
 HGU = Absorción hepática de glucosa
 KGE = Excreción de glucosa en los riñones
 PGU = Absorción de glucosa en el tejido periférico
 $RBCU$ = Absorción de glucosa en las células rojas de la sangre
 PIR = Liberación de insulina periférica
 LIC = Remoción de insulina en el hígado
 KIC = Remoción de insulina en el riñón
 PIC = Remoción de insulina en la periferia
 $P_{\chi}C$ = Remoción de glucagón en plasma
 $M_{\chi}C$ = Remoción metabólica del glucagón
 $P_{\chi}R$ = Liberación de glucagón en el páncreas

5) Primer superíndice

G = Glucosa
 I = Insulina
 χ = Glucagón

B = Valor basal
 N = Valor Normalizado

REFERENCIAS

- [1] J.M. Crawford and R.S. Cotran, *Patología Estructural y Funcional*, Mc Graw Hill Interamericana, 2000.
- [2] "www.idf.org/types-diabetes," 2010.
- [3] P.F. Viñas, L. González, E. Baeyens, E. Martínez, J. Pérez, and A. Herreros, *Sistema de Ayuda a la Dosificación de Insulina en Pacientes Con Diabetes Mellitus Tipo I Mediante Aprendizaje por Interacción*.
- [4] D. Campos and A. Gordillo, "Regulación de Glucosa en Pacientes Diabéticos a través de Infusiones Subcutáneas: Restos y Perspectivas."
- [5] C.P. Flores Gutierrez and G. Quiroz, HernánRosales, "Una interfase para el suministro automático de medicamento," *Ingeniería Revista Académica*, vol. 10, 2006, pp. 49-57.
- [6] M. Anaya Vejar, "Propuesta de Modelo Reducido Orientado Hacia el Control del Comportamiento Dinámico de la Glucosa en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo I," 2010.
- [7] C. Li and R. Hu, "PID Control based on BP Neural Network for the Regulation of Blood Glucose Level in Diabetes," *2007 IEEE 7th International Symposium on BioInformatics and BioEngineering*, Oct. 2007, pp. 1168-1172.
- [8] R. Susanto-Lee, T. Fernando, and V. Sreeram, "Simulation of fuzzy-modified expert PID algorithms for blood glucose control," *2008 10th International Conference on Control, Automation, Robotics and Vision*, Dec. 2008, pp. 1583-1589.
- [9] A. Abu-Rmileh and W. Garcia-Gabin, "A gain-scheduling model predictive controller for blood glucose control in type 1 diabetes.," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 57, Oct. 2010, pp. 2478-84.
- [10] F. Chee, A.V. Savkin, T.L. Fernando, and S. Nahavandi, "Insulin Injection Control for Blood Glucose Regulation in Diabetic Patients," *October*, vol. 52, 2005, pp. 1625-1631.
- [11] J.T. Sorensen, "A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes," 1985.
- [12] F. Chee and T.L. Fernando, *Closed-Loop Control of Blood Glucose*, LNCIS, 2007.
- [13] G. Quiroz, "Estudio dinámico y de propiedades geométricas sobre el metabolismo de glucosa e insulina en diabéticos tipo I," 2005.
- [14] R.S. Parker, F.J. Doyle, J.H. Ward, and N.A. Peppas, "Robust H_{∞} Glucose Control in Diabetes Using a Physiological Model," *AIChE Journal*, vol. 46, Dec. 2000, pp. 2537-2549.
- [15] M. Wilinska, M. Bodenlenz, L. Chassin, H. Schaller, L. Schaupp, T. Pieber, and R. Hovorka, "Interstitial Glucose Kinetics in Subjects With Type 1 Diabetes Under Physiologic Conditions," *Metabolism*, vol. 53, Nov. 2004, pp. 1484-1491.
- [16] B. Candas and J. Radziuk, "An Adaptive Plasma Glucose Controller Based on a Nonlinear Insulin / Glucose Model," *IEEE transactions on bio-medical engineering*, vol. 41, 1994.
- [17] A.M. Oliveros Villalba, "Control en Lazo Cerrado del Nivel de Glucosa en Pacientes Críticos: Estudio Previo y Propuesta de Protocolo de Ensayos Clínicos," 2007.
- [18] M. García-sanz, "Control Robusto Cuantitativo QFT : Historia De Una Idea," *RIAI*, vol. 2, 2005, pp. 25-38.
- [19] A. Guyton, *Tratado de fisiología médica*, Elsevier España, 2006.
- [20] R. Correa, J. Quiroz, and R. Villamizar, *De la Sintonización de Controladores*, 2008.
- [21] K. Ogata, *Sistemas de Control en Tiempo Discreto*, Educación Pearson, 1996.
- [22] C. Borghesani, Y. Chait, and O. Yaniv, "The QFT Frequency Domain Control Design Toolbox For Use with M ATLAB," *Design*, 2003, pp. 1-148.
- [23] M. García Sanz, "Control Robusto Q.F.T. Teoría y Aplicaciones," 2003, pp. 1-65.
- [24] S. Kamath, V.I. George, and S. Vidyasagar, "Closed loop Control Strategy for Blood Glucose Regulation System," *Chemical Engineering*, vol. 1, 2009, pp. 21-29.
- [25] E. Ruiz Velazquez, R. Femat, and D.U. Campos Delgado, "Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking Hinf problem," *Control Engineering Practice*, vol. 12, Sep. 2004, pp. 1179-1195.
- [26] L. Kovács and B. Kulcsár, "LPV Modeling of Type 1 Diabetes Mellitus," *8th International Symposium of Hungarian Researchers on Computational Intelligence and Informatics*, 2007, pp. 163-173.
- [27] "www.alimentacion-sana.com.ar/informaciones/Dietas/diabeticos.htm," 2010.