

Diseño de un regulador no lineal por bloques para el sistema glucosa-insulina utilizando redes neuronales de alto orden

Onofre Orozco¹, Agustín Rodríguez-Herrero², Carlos E. Castañeda¹, G. García-Sáez², M. Elena Hernando²

¹ Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara, Lagos de Moreno, México, onofre.orozco.23@gmail.com, ccastaneda@lagos.udg.mx

² Grupo de Bioingeniería y Telemedicina, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, España, {arodri,ggarcia,elena}@gbt.tfo.upm.es

Resumen

En este trabajo se propone un algoritmo de control en lazo cerrado para el control automático de la diabetes tipo 1 basado en la identificación de sistemas no lineales con redes neuronales artificiales y mediante la regulación basada en la forma controlable no lineal por bloques.

Como paciente virtual se utiliza el modelo de Hovorka al que se conecta el algoritmo de control utilizando prealimentación procedente de la terapia prescrita con insulina y un módulo de seguridad para evitar las hipoglucemias.

El identificador neuronal es entrenado en línea con un filtro de Kalman extendido con una función de activación definida por la tangente hiperbólica. El controlador no lineal por bloques se basa en la estructura de la red neuronal, cuya salida es la propuesta de dosificación de insulina antes de prealimentación y módulo de seguridad. El algoritmo presenta un peso que se interpreta como una ganancia de controlabilidad.

La glucosa del paciente está condicionada al valor de la ganancia, se definen tres ensayos con diferentes valores: ensayo A (10^{-3}); ensayo B ($7 \cdot 10^{-4}$) y ensayo C ($9 \cdot 10^{-3}$).

El valor del peso de controlabilidad condiciona la cantidad de insulina propuesta por el controlador de forma directa en el paciente virtual medio del modelo de Hovorka.

1. Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por la hiperglucemia, que es una alta concentración de glucosa en la sangre. La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) se presenta cuando el páncreas no produce insulina, debido a un proceso auto inmune que destruye las células beta. En la actualidad es imposible regenerar las células beta y por tanto curar esta enfermedad [1]. Los pacientes con DMT1 deben monitorear sus niveles de glucemia por medio de un glucómetro extrayendo varias muestras de sangre al día. Esta medida puede complementarse con un sensor continuo de glucosa subcutánea (CGM, por sus siglas en inglés *Continuous Glucose Monitoring*). La terapia convencional para la DMT1 requiere del suministro exógeno de insulina inyectada de forma subcutánea 3 ó 4 veces al día. Los sistemas de infusión subcutánea continua de insulina (bombas de insulina) suministran microdosis de insulina de cinética rápida de forma periódica y cada poco tiempo.

Las terapias con insulina exógena requieren mantener la glucosa en niveles de normalidad en los periodos de ayuno mediante la administración de bolos basales (u_b en la Figura 1, sección 2.1). Sin embargo la insulina utilizada

para reducir la glucosa derivada de los carbohidratos de los alimentos se realiza con bolos prandiales (u_p en la Figura 1, sección 2.1).

El comportamiento dinámico del sistema glucosa-insulina ha sido estudiado ampliamente, generando modelos matemáticos con ecuaciones diferenciales no lineales. En su mayoría los modelos propuestos suelen organizar el sistema glucosa-insulina en compartimentos, para describir la interacción entre la insulina y la glucosa, dando lugar a los llamados modelos compartimentales. La disponibilidad de dichos modelos permite a los investigadores ahorrar una gran cantidad de recursos y tiempo al realizar experimentos y pruebas *in silico* [2]. En el desarrollo de este trabajo se eligió el modelo compartimental propuesto por Hovorka y colaboradores [3, 4], que a nuestro criterio es uno de los modelos que describe con una calidad aceptable el comportamiento dinámico glucosa-insulina de los pacientes con DMT1.

Un páncreas endocrino artificial (PEA) es la integración de un sensor de medición continua de glucosa, una bomba de infusión y un algoritmo de control. El PEA pretende independizar al enfermo de DMT1 de su enfermedad y reducir el coste sanitario. En el diseño de controladores, es complicado deducir el comportamiento no lineal del sistema glucosa-insulina, los cuales tienen perturbaciones internas o externas, parámetros desconocidos o dinámicas no modeladas y retardos. Una herramienta muy atractiva para tratar con la problemática antes mencionada son las redes neuronales artificiales [4]. Las redes neuronales recurrentes de alto orden (RHONN, por sus siglas en inglés de *Recurrent High Order Neural Network*), permiten identificar la dinámica del sistema a controlar [5].

En este trabajo se propone utilizar una RHONN en tiempo discreto para identificar el sistema glucosa-insulina; la apropiada selección de la RHONN resuelve el problema identificar la dinámica del modelo de la planta [6]. Dicha red es entrenada en línea con un filtro de Kalman extendido (EKF, por sus siglas en inglés *Extended Kalman Filter*) [7]. Una vez identificada la dinámica del sistema a la RHONN se le aplica la técnica del control por bloques con el objetivo de estabilizar la planta y llevar a la salida del sistema glucosa-insulina a un valor deseado siguiendo una señal de referencia. Como perturbaciones principales solamente se consideran las ingestas de

carbohidratos para estimular la dinámica del sistema del paciente con DMT1 simulado. Se propone diseñar la RHONN con la estructura del modelo propuesto por Hovorka [4], añadiendo el modelado de la señal de medida CGM. Se utiliza una función de activación *tangente hiperbólica*, así como modificación estructural de los términos de alto orden de la RHONN. El principal objetivo de este trabajo es comprobar el efecto de la elección del valor de los pesos de controlabilidad de la RHONN. En este trabajo se ajustan heurísticamente los pesos de controlabilidad, con el objetivo de comprobar la hipótesis de que la variación del peso de controlabilidad generará un efecto en la variable de glucosa en el paciente.

2. Metodología

El modelo matemático del sistema glucosa-insulina [4], se complementa con una ecuación diferencial que representa la dinámica del sensor de medición subcutánea que mide la glucosa intersticial. La ecuación (1) modela esa dinámica [8].

$$\frac{dC(t)}{dt} = k_{a_int}[G(t) - C(t)] \quad (1)$$

donde $C(t)$ es la concentración de glucosa en mg/dl en el tejido subcutáneo, $G(t)$ es la concentración en mg/dl de glucosa en plasma y k_{a_int} es la tasa de transferencia constante. El sistema glucosa-insulina está descrito por un conjunto de nueve ecuaciones diferenciales, el cual es discretizado por el método de Euler [9].

2.1. Red neuronal recurrente de alto orden

La RHONN no solo considera la combinación lineal entre sus componentes sino también los productos entre ellos [10]. La flexibilidad en el diseño de la RHONN permite incorporar información a priori en el modelo neuronal sobre la estructura de la dinámica glucosa-insulina del paciente, obtenida a través del modelo. Para el desarrollo de este trabajo se propone una RHONN con una estructura triangular [6] representada en el sistema de ecuaciones (2).

$$\begin{aligned} \chi^1(k+1) &= \omega_1(k)S(\chi^1(k)) + \bar{\omega}_1\chi^2(k) \\ \chi^i(k+1) &= \omega_i(k)S(\chi^1(k), \dots, \chi^i(k)) + \bar{\omega}_i\chi^r(k) \quad (2) \\ \chi^r(k+1) &= \omega_r(k)S(\chi^r(k)) + \bar{\omega}_r u(k) \\ \tilde{y}(k) &= \chi^1(k), \quad i = 2, \dots, r-1 \end{aligned}$$

donde $\omega_i(k)$ es el i -ésimo peso sináptico calculado en línea, $\bar{\omega}_i$ representa pesos sinápticos de controlabilidad, r es la cantidad de ecuaciones diferenciales del sistema glucosa-insulina, $\chi^i(k)$ representa el i -ésimo bloque de la red neuronal que identifica la dinámica de la i -ésima variable de estado del modelo matemático, sin identificar sus parámetros.

En la estructura de la RHONN propuesta, la variable $\chi^2(k+1)$ del desarrollo del sistema de ecuaciones (2), contiene los términos de alto orden dado por el producto de funciones de activación $(S(\chi^2(k))S(\chi^4(k)))^2$ que se utilizan para mejorar el desempeño de la RHONN. El algoritmo de entrenamiento utilizado para calcular en línea los pesos sinápticos de la RHONN es un EKF [6]. El

propósito del algoritmo de entrenamiento es reducir el error de identificación, calculando en cada iteración los valores de los pesos sinápticos. La función de activación $S(\cdot)$ de la red se muestra en la ecuación (3).

$$S(\chi^i(k)) = \tanh(f(\chi(k), k)) \quad (3)$$

donde “tanh” es la tangente hiperbólica y uno de los términos no lineales de la red neuronal y $f(\chi(k), k) = \omega_i(k)S(\chi^1(k), \dots, \chi^i(k))$.

La red neuronal proporciona la identificación de cada una de las variables de estado; para proceder a realizar acciones de control como se propone en la Figura 1 para el desarrollo en particular del presente trabajo.

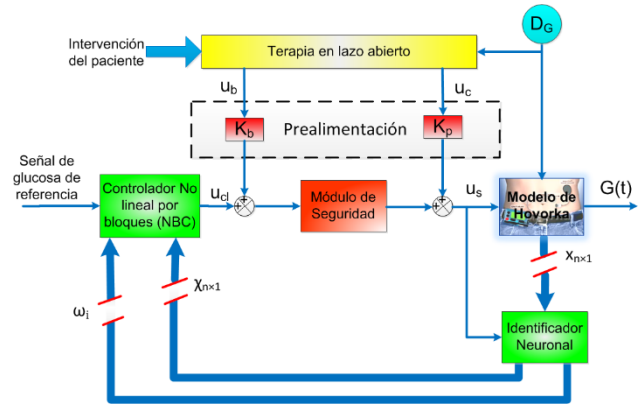


Figura 1. Diagrama de la topología propuesta.

2.2. Controlador no lineal por bloques

La estructura de la técnica de control no lineal por bloques (NBC, por sus siglas en inglés *Non-Linear Block Control*) requiere que el sistema tenga la forma triangular que impone las siguientes condiciones: la primera variable de estado debe ser la variable a controlar; a continuación debe de existir una correlación entre cada variable de estado y su predecesor y para finalizar el parámetro de control debe estar contenido en la última variable de estado. La ley de control diseñada está basada en el identificador neuronal actualizado con el algoritmo EKF, como se aprecia en la Figura 1. Con la aplicación de la técnica NBC se introduce la transformación iterativa basada en el error de seguimiento mostrada en el sistema de ecuaciones (4).

$$\begin{aligned} \varepsilon^1(k) &= \chi^1(k) - \chi_d^1(k) = x_1(k) - \chi_d^1(k) + \Delta_1(k) \\ \varepsilon^i(k) &= \chi^i(k) - \chi_d^i(k) = x_i(k) - \chi_d^i(k) + \Delta_i(k) \quad (4) \\ & \quad i = 2, \dots, r \end{aligned}$$

donde $\chi_d^i(k)$ es el valor deseado para $\chi^i(k)$ y la ecuación (5) describe el valor deseado de las variables de estado.

$$\begin{aligned} \chi_d^2(k) &= \bar{\omega}_1^+ [K_1 \varepsilon^1(k) - \tilde{f}_1(\chi^1(k), k)] \\ \chi_d^{i+1}(k) &= \bar{\omega}_i^+ [K_i \varepsilon^i(k) - \tilde{f}_i(\chi^i(k), k)] \quad (5) \\ & \quad i = 2, \dots, r \end{aligned}$$

donde $\tilde{f}_i(\chi^i(k), k) = \omega_i S(\chi^i(k)) - \chi_d^i(k+1)$, con K como una matriz triangular superior que contiene los autovalores (*eigenvalores*) del error de identificación

$\Delta_i(k)$ en su diagonal, $\bar{\omega}_i^+ = \bar{\omega}_i^T (\bar{\omega}_i \omega_i^T)^{-1}$ que es la matriz pseudoinversa de $\bar{\omega}_i$ la cual existe y es no nula.

3. Implementación del algoritmo de control

A partir del desarrollo de las ecuaciones (4) y sustituyendo la ecuación (2) en (5) obtenemos la función de control [9], mostrada en la ecuación (6).

$$u(k) = [\bar{\omega}_9]^{-1} [\tilde{f}_9(\chi^9(k), k) + K\varepsilon^9(k)] \quad (6)$$

donde $u(k)$ es la señal de control que está en función del error de identificación $\tilde{f}_9(\chi^9(k), k) = \omega_9 S(\chi^9(k)) - \chi_d^9(k+1)$ y el error de seguimiento $\varepsilon^9(k) = x_9(k) - \chi_d^9(k) + \Delta_9(k)$.

Antes de suministrar la insulina propuesta por la ecuación (6) al paciente, con la topología mostrada en la Figura 1 se prealimenta una proporción del microbolo de insulina K_b de la terapia basal que tiene prescrita el paciente en su terapia por bomba. La suma de la dosis de prealimentación $K_b \cdot u_b$ y la propuesta por el algoritmo de control u_{c1} se condiciona a través de un sistema denominado módulo de seguridad. Este sistema evita el riesgo frente a episodios de hipoglucemia, suspendiendo el suministro de insulina. Finalmente se suma al bolo condicionado por el módulo de seguridad un porcentaje del bolo prandial $K_p \cdot u_p$, (ver Figura 1, sección 2.1).

4. Diseño de las pruebas *in silico*

Se toma como referencia el plan de ingestas en gramos de carbohidratos D_G de la Figura 1 de un estudio documentado *in vivo* procedente de un ensayo clínico en un hospital [11], con 41 g en el desayuno; 60 g para la comida y 57 g durante la cena a las 8:00, 14:00 y 20:00 respectivamente. Las simulaciones se realizarán durante 4 días en los que el paciente virtual está controlado en lazo cerrado. La ventana de evaluación del experimento abarca desde las 10 p.m. del segundo día hasta las 23:59 p.m. del 4º día.

Al paciente virtual se le suministra la insulina mediante un PEA basado en la ley de control (6). El objetivo es observar los cambios glucémicos en función del peso de control $\bar{\omega}_9$. Con la finalidad de observar el efecto del peso de controlabilidad en la glucosa intersticial se definen tres ensayos: ensayo A, donde $\bar{\omega}_9 = 7 \cdot 10^{-4}$; B [9], donde

$\bar{\omega}_9 = 10^{-3}$; y ensayo C, donde $\bar{\omega}_9 = 9 \cdot 10^{-3}$.

5. Resultados de simulación

En esta sección se presentan los resultados de simulación correspondientes a la identificación y el efecto en la variable a controlar por la variación del peso de controlabilidad $\bar{\omega}_9$ como parámetro de prueba.

Para el valor mínimo del peso del controlabilidad se establece que no exista hipoglucemia por encima del 5% del tiempo de simulación, su valor máximo se establece cuando la dosis indicada por el controlador es despreciable en comparación a las proporciones consideradas como prealimentación.

5.1. Identificación de la dinámica de las variables de estado por la RHONN en tiempo discreto

Por simplicidad solo se presenta una gráfica con la identificación de la variable de estado que muestra la glucosa intersticial. En la Figura 2 se muestra cómo la RHONN identifica la variable de estado $C(k)$. La relación entre el tiempo de estabilización de la RHONN y el tiempo de simulación es despreciable.

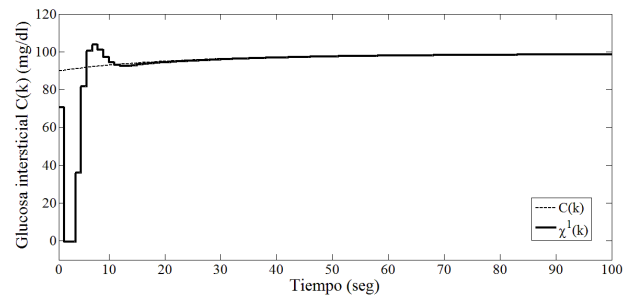


Figura 2. Identificación (RHONN) de la glucosa intersticial.

5.2. Resultados del experimento

En la Figura 3 se muestra por un lado el periodo de tiempo nocturno (desde las 22:00 hasta las 7:45) o control basal, en el que se observa cómo el transitorio del cambio a lazo cerrado hace que en el ensayo B la glucosa se encuentre en zona de normalidad por largo tiempo estando el máximo en 128 mg/dl; en el ensayo A aparecen episodios de hipoglucemia (67 mg/dl) estando el máximo en 139 mg/dl, atribuido a que una mayor concentración de insulina durante el periodo de ayuno estimula la

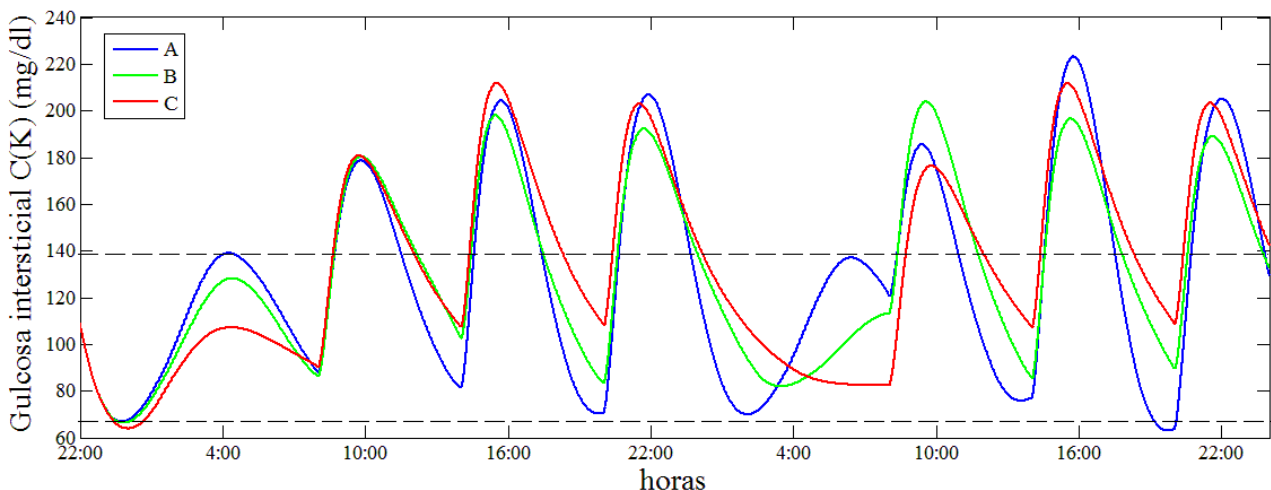


Figura 3. Perfiles de concentración de glucosa intersticial $C(k)$.

producción endógena de glucosa; y en el ensayo C la concentración mínima de glucosa es de 64 mg/dl retornando a la condición de normoglucemia con un máximo de 109 mg/dl. Por otro lado en la Figura 3 se muestran los periodos postprandiales del desayuno, comida y cena. Centrándose en este último para asegurar la desaparición del transitorio, en el periodo comprendido desde las 20:00 hasta las 22:00, en el que se observa que en el ensayo A la hiperglucemia alcanza los 207 mg/dl y finaliza la evaluación con 123 mg/dl; en el ensayo B la máxima concentración de glucosa se encuentra en 192 mg/dl y la concentración de glucosa final es de 138 mg/dl; en el ensayo C el máximo valor de hiperglucemia es 203 mg/dl, terminando la evaluación con 142 mg/dl.

La disposición de la insulina indicada por el algoritmo de control en cada uno de los ensayos fue: para el ensayo A 77 UI, para el B 74 UI y para el C 73 UI.

6. Discusión

El trabajo se presenta para el paciente medio del modelo de Hovorka que se obtiene de los parámetros de 6 pacientes virtuales presentados en [4]. Otros modelos podrían haberse utilizado, como por ejemplo el modelo de Cobelli que forma parte del Simulador de Virginia/Padova [12].

Hemos utilizado el ajuste heurístico para obtener los valores del peso $\bar{\omega}_9$ utilizados en los experimentos. El ajuste heurístico carece de aplicación práctica por el peligro que supone inducir una hipoglucemia en una paciente real, por lo tanto habría que proponer un método automático de ajuste del peso $\bar{\omega}_9$ al paciente [13].

En los periodos nocturnos se aprecia una subida de glucosa en todos los ensayos debido a la producción endógena. El mejor peso de controlabilidad para el periodo nocturno se corresponde con el ensayo C, que aproxima la propuesta del controlador a la terapia en lazo abierto. Sin embargo, el mejor peso para el periodo postprandial es un peso cuyo límite lo darían entre el ensayo A y el B para evitar la hipoglucemia postprandial. Por tanto se justifica la necesidad de realizar un ajuste (manual o automático) del peso de controlabilidad a los diferentes periodos.

7. Conclusiones

El valor del peso de controlabilidad condiciona la cantidad de insulina propuesta por el controlador de forma directa en el paciente virtual medio del modelo de Hovorka. La identificación de la red tiene un corto transitorio identificando todas las variables de estado.

Agradecimientos

Este trabajo es resultado de la estancia de colaboración con el Grupo de Bioingeniería y Telemedicina de la Universidad Politécnica de Madrid, que ha sido apoyado por el Centro Universitario de los Lagos de la Universidad de Guadalajara y por CONACYT (México) mediante la beca 284966. Igualmente se agradece al programa de retención con número 120489.

Referencias

- [1] G. Williams, and J. C. Pickup, *Handbook of Diabetes*, 3rd edn, Blackwell Publishing, 2004.
- [2] D. C. Klonoff, "The Artificial Pancreas: How Sweet Engineering Will Solve Bitter Problems", *J Diabetes Sci Technol*, vol. 1, no. 1, 2007
- [3] Hovorka Roman, V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. O. Federici, T. R. Pieber, H. C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering, and M. E. Wilinska, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes", *Institute of Physics Publishing Physiological Measurement*, Am J Physiol Endocrinol Metab 282, 2002.
- [4] Hovorka Roman, Fariba Shojaee-Moradie, Paul V. Carroll, Ludovic J. Chassin, Ian J. Gowrie, Nicola C. Jackson, Romulus S. Tudor, A. Margot Umpleby, and Richard H. Jones, "Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT", *The American Physiological Society, Physiol. Meas.* 25 2004.
- [5] S. Haykin, *Neural Networks A Comprehensive Foundation*, Pearson Prentice Hall, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, 1999.
- [6] C. E. Castañeda and P. Esquivel, "Decentralized neural identifier and control for nonlinear systems based on extended Kalman filter", *Elsevier Neural Networks*, vol. 31, pp. 81-87, July 2012.
- [7] R. A. Felix, E. N. Sanchez, and A. G. Loukianov, "Avoiding controller singularities in adaptive recurrent neural control", *Proceedings IFAC'05*, Praga, 2005.
- [8] M. E. Wilinska, L. J. Chassin, C. L. Acerini, J. M. Allen, D. B. Dunger, and R. Hovorka, "Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes," *J. Diabetes. Sci. Technol.*, vol. 4, no. 1, pp. 132–44, Jan. 2010.
- [9] O. Orozco, C. E. Castañeda, A. Rodríguez-Herrero, G. García-Saéz and M. E. Hernando "Glucose-Insulin regulator for Type 1 Diabetes using high order neural networks". *Proc. of the Intl. Conf. on Advances In Computing, Communication and Information Technology (CCIT 2014)*, London, Uk, pp 122-9, 2014.
- [10] E. B. Kosmatopoulus, A. Manolis and P. A. Ioannou, "Dynamical neural networks that ensure exponential identification error convergence", *Neural Networks*, vol. 10, pp. 299-314, 1997.
- [11] I. Capel, M. Rigla, G. García-Sáez, A. Rodríguez-Herrero, B. Pons, D. Subías, F. García-García, M. Gallach, M. Aguilar, C. Pérez-Gandía, E. J. Gómez, A. Caixàs and M. E. Hernando, "Artificial Pancreas Using a Personalized Rule-Based Controller Achieves Overnight Normoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes." *Diabetes Technol The*, 16.3, 172–179, 2014.
- [12] C. Dalla Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev and C. Cobelli, "The UVA/PADOVA Type 1 Diabetes Simulator New Features," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 8, pp. 26-34, 2014.
- [13] J. J. Hernández de la Encina, A. Rodríguez Herrero, C. Pérez Gandía, E. J. Gómez Aguilera, M. E. Hernando Pérez, "Método Paramétrico de Inicialización en Páncreas Artificial", *XXIX Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*, Cáceres, 16-18, 2011.