

**SIMULACIÓN EN TIEMPO REAL DE LA DINÁMICA DE GLUCOSA PARA
DIFERENTES PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I, ORIENTADA A
LA IMPLEMENTACIÓN “HARDWARE IN THE LOOP”**

RAFAEL ELY RODRIGUEZ IGUARAN

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOMECAÑICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA
2018**

**SIMULACIÓN EN TIEMPO REAL DE LA DINÁMICA DE GLUCOSA PARA
DIFERENTES PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I, ORIENTADA A
LA IMPLEMENTACIÓN “HARDWARE IN THE LOOP”**

RAFAEL ELY RODRIGUEZ IGUARAN

**Trabajo para optar por el título de
INGENIERO ELECTRÓNICO**

Director

**RODOLFO VILLAMIZAR MEJÍA
PhD. Tecnologías de la Información**

Codirector

**DAVID ALBERTO PADILLA TOLOZA
Ingeniero Electrónico**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOMECAÑICAS
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA**

2018

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	15
1. OBJETIVOS	21
1.1 OBJETIVO GENERAL	21
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
2. MARCO TEÓRICO.....	22
2.1 DIABETES MELLITUS TIPO I	22
2.2 EL MODELO UVA/PADOVA	24
2.2.1 Subsistema de glucosa.....	25
2.2.2 Subsistema de insulina.....	26
2.2.3 Producción endógena de glucosa	27
2.2.4 Tasa de aparición de la glucosa.....	28
2.2.5 Utilización de glucosa	29
2.2.6 Excreción renal	30
2.2.7 Cinética de la insulina subcutánea	31
2.2.8 Cinética y secreción del glucagón.....	31
2.2.9 Cinética subcutánea de la glucosa	32
2.3 EL SIMULADOR T1DM.....	33
2.4 HARDWARE DSPACE	35
2.4.1 DS1104 R&D Controller Board	35
2.4.2 Panel conector CP1104/CPL1104.....	38
2.5 HARDWARE-IN-THE-LOOP (HIL).....	40
2.6 ANTECEDENTES	42

2.6.1 Control predictivo del nivel de glucosa en la sangre	42
2.6.2 Propuesta de modelo reducido del nivel de concentración de glucosa	44
2.6.3 Control de nivel de glucosa ante referencia variable usando máquinas de soporte vectorial	45
3. ESQUEMA PROPUESTO	47
3.1 VERSIÓN MATLAB/SIMULINK DEL MODELO UVA/PADOVA	48
3.2 CARACTERIZACIÓN DE BOMBAS DE INSULINA	50
3.3 CARACTERIZACIÓN DE SENSORES DE GLUCOSA	52
3.4 INTERFAZ DE USUARIO GRÁFICA (GUI)	54
4. RESULTADOS	59
4.1 VERIFICACIÓN Y VALIDACIÓN CON EL MODELO UVA/PADOVA DEL SIMULADOR T1DM	59
4.1.1 Prueba de 1 ingesta.....	60
4.1.2 Prueba de 3 ingestas.....	61
4.1.3 Prueba de 5 ingestas.....	63
4.2 PRUEBA DE ESTRÉS	64
4.2.1 Límite inferior de ingesta de comida	65
4.2.2 Límite superior de ingesta de comida	66
4.2.3 Límite superior de inyección de insulina	67
4.2.4 Límite inferior de inyección de insulina	69
4.3 VALIDACIÓN DEL ENTORNO “HARDWARE-IN-THE-LOOP”	70
4.3.1 Simulación en tiempo real del modelo	70
4.3.2 Simulación HIL en tiempo real del modelo controlado	72
5. CONCLUSIONES.....	75

6. RECOMENDACIONES	77
BIBLIOGRAFÍA.....	78
ANEXOS	81

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Especificaciones de la DS1104	38
Tabla 2. Lista de conexiones del CP1104.....	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comparación de los tipos de Diabetes.....	17
Figura 2. Estructura en bloques del simulador T1DM.....	19
Figura 3. Tipos de Diabetes.....	22
Figura 4. Datos <i>in silico</i> de 300 pacientes diabéticos.....	34
Figura 5. Bloques RTI.....	37
Figura 6. Diagrama de conexiones del CP1104.....	39
Figura 7. Diagrama de Hardware-in-the-Loop.....	41
Figura 8. Esquema de un sistema de control predictivo basado en el modelo MPC.....	43
Figura 9. Esquema Hardware-in-the-Loop propuesto.....	47
Figura 10. Versión MATLAB/Simulink del simulador T1DM.....	49
Figura 11. Modelo Simulink de la MiniMed-670G.....	51
Figura 12. Representación Simulink del retardo real de un sensor.....	54
Figura 13. Interfaz de usuario gráfica, parte 1.....	55
Figura 14. Interfaz de usuario gráfica, parte 2.....	57
Figura 15. Resultados de simulación de 1 ingesta.....	60
Figura 16. Resultados de simulación de 3 ingestas.....	62
Figura 17. Resultados de simulación de 5 ingestas.....	63
Figura 18. Resultados de simulación con límite inferior de ingesta.....	65
Figura 19. Resultados de simulación con límite superior de ingesta.....	67
Figura 20. Resultados de simulación con límite superior de insulina.....	68
Figura 21. Resultados de simulación con límite inferior de insulina.....	69

Figura 22. Resultados de la simulación del modelo en tiempo real	71
Figura 23. Resultados de la simulación en tiempo real con controlador 1	73
Figura 24. Resultados de la simulación en tiempo real con controlador 2	74

LISTA DE FOTOGRAFÍAS

Fotografía 1. Tarjeta DS1104	36
---	-----------

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Compilación de resultados de las pruebas comparativas para la validación del modelo del proyecto	81
Anexo B. Especificaciones de las bombas de insulina modeladas	89

RESUMEN

TÍTULO: SIMULACIÓN EN TIEMPO REAL DE LA DINÁMICA DE GLUCOSA PARA DIFERENTES PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I, ORIENTADA A LA IMPLEMENTACIÓN “HARDWARE IN THE LOOP”*

AUTOR: RAFAEL ELY RODRIGUEZ IGUARAN**

PALABRAS CLAVE: SIMULACIÓN, GLUCOSA, CONTROL, UVA/Padova, DIABETES, HARDWARE IN THE LOOP.

DESCRIPCIÓN:

La Diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica caracterizada por altos niveles de glucosa en el torrente sanguíneo (Hiperglucemia) en la persona que la padece, debida a una completa insuficiencia en la secreción de insulina por parte del páncreas. Se ha estimado que en el mundo hay aproximadamente 425 millones de pacientes con diabetes, lo cual reafirma la necesidad de mejores tratamientos para este tipo de enfermedad.

El objetivo de este trabajo de grado consiste en implementar en MATLAB/Simulink el sistema de ecuaciones que define el comportamiento de la dinámica de la glucosa en la sangre de varios pacientes con diabetes mellitus tipo I. Este modelo es configurable mediante una interfaz GUI (Graphical User Interface) permitiendo seleccionar entre los diferentes pacientes, sensores y/o bombas de insulina con sus respectivos parámetros en cada simulación, usando modelos sintonizados UVA/Padova del simulador T1DM. Este sistema está acondicionado para su comunicación en tiempo real con la tarjeta dSPACE.

Actualmente, el modelo UVA/Padova del simulador T1DM es el único modelo de pacientes con diabetes tipo I que cuenta con el aval de la U.S FDA (Food and Drug Administration). De esta manera, la validación de un controlador que dosifique la inyección de insulina en condiciones de operación reales sobre este modelo puede ser aceptada como un posible sustituto para el páncreas defectuoso de un paciente con diabetes mellitus tipo I. Dicha validación se realiza mediante una simulación en tiempo real, creando un entorno de “Hardware in the loop” que permita fácilmente probar varios controladores de forma rápida y eficiente.

* Trabajo de grado.

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

ABSTRACT

TITLE: REAL TIME SIMULATION OF THE GLUCOSE DINAMIC OF DIFFERENT TYPE I DIABETES MELLITUS PATIENTS, FOCUSED TO A HARDWARE IN THE LOOP IMPLEMENTATION*

AUTHOR: RAFAEL ELY RODRIGUEZ IGUARAN**

KEYWORDS: SIMLATION, GLUCOSE, CONTROL, UVA/Padova, DIABETES, HARDWARE IN THE LOOP.

DESCRIPTION:

Type I Diabetes Mellitus is a chronic disease known for causing high glucose levels in the bloodstream (Hyperglycemia) of the person with this condition, due to a complete insufficiency of insulin segregation from the pancreas. It has been estimated that there are approximately 425 million patients with diabetes in the world, fact that reasserts the need for better treatments for this kind of disease.

The objective of this project is to implement on MATLAB/Simulink the equation system that defines the behavior of several type I diabetes mellitus patient blood glucose dynamics. This model can be set up via a Graphical User Interface allowing the selection of different patients, sensors and/or insulin pumps with their respective parameters in each simulation, using tuned up UVA/Padova models of the T1DM simulator. This system is conditioned to be able to communicate with the dSPACE hardware in real time.

Currently, the UVA/Padova model of the T1DM simulator is the only model of type I diabetes patients which has earned the approval of the U.S FDA (Food and Drug Administration). Thus, the validation of an insulin dosage controller in real time operation conditions for this model, can be accepted as a possible substitute for the defective pancreas of a type I diabetes mellitus patient. Said validation is accomplished by means of a real time simulation, with the creation of a “Hardware in the loop” environment which aims to allow the fast and efficient test of several controllers.

* Bachelor thesis.

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

INTRODUCCIÓN

Es evidente que en la actualidad la mayoría de las personas son muy dependientes de los avances tecnológicos en todo tipo de áreas, lo que se debe a que la tecnología permite gozar de un estilo de vida cómodo y conveniente. También se debe a que esta ayuda a combatir todo tipo de enfermedades y condiciones del cuerpo humano, contribuyendo al aumento de la esperanza de vida en general. Sin embargo, aún hay una considerable cantidad de enfermedades incurables, por lo que se debe mantener la actual tendencia de desarrollo de tecnologías que ayuden a aliviar y curar sus síntomas.

Teniendo en cuenta esto, el presente proyecto aborda uno de los problemas asociados con la diabetes mellitus (DM), comúnmente llamada diabetes. Esta enfermedad se caracteriza por desórdenes metabólicos en los que el cuerpo humano presenta altos niveles de azúcar en la sangre durante prolongados periodos de tiempo. A causa de esta enfermedad el paciente puede llegar a presentar desde síntomas inofensivos como un irregular incremento del hambre y la sed, hasta mucho más severos como ataques epilépticos, pérdida de la conciencia, cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar hiperglucémico, daño cerebral o hasta la muerte. Además de esto, al ser la diabetes una enfermedad crónica, el que la padece puede llegar a presentar condiciones a largo plazo como retinopatía diabética, úlcera de pie diabético, insuficiencia renal crónica,

enfermedades cardiovasculares, entre otros¹. La causa de la diabetes yace en la completa insuficiencia de la producción de insulina por el páncreas o la carencia de respuesta por parte de las células del cuerpo a la insulina producida. La insulina es una hormona que regula el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas al estimular la absorción de los carbohidratos, especialmente la glucosa, de la sangre hacia las células del hígado, grasas y del músculo esquelético. Por lo cual su ausencia causa la descontrolada acumulación de la glucosa en el torrente sanguíneo sin poder ser absorbida para su utilización².

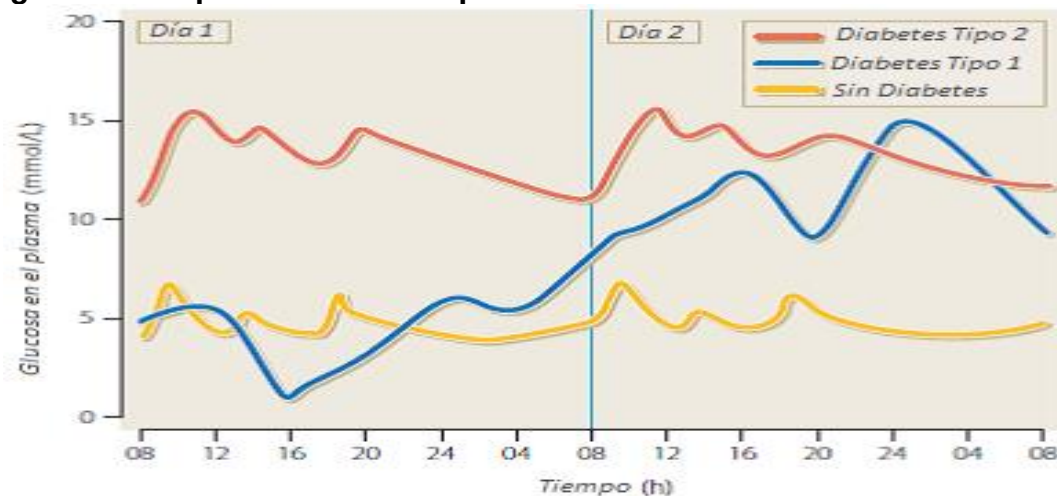
La diabetes puede presentarse de varias maneras por las cuales son clasificadas, como enfoque de este documento se tiene la Diabetes mellitus tipo 1. Esta es la forma de diabetes en la que el páncreas solo es capaz de crear una cantidad demasiado pequeña e insuficiente de insulina o no es capaz de producir insulina en absoluto. Por tal razón no hay suficiente insulina para controlar la cantidad de azúcar presente en el flujo sanguíneo, provocando a largo plazo daños a varios órganos como ojos, riñones, corazón, entre otros³.

¹ RUDY BILOUS, Richard Donnelly. Handbook of Diabetes, 4th edition. Wiley-Blackwell, 2010. p.3. ISBN 978-1-4051-8109-0

² Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. 2010. p.7.

³ RUDY BILOUS. Op. cit., p. 13.

Figura 1. Comparación de los tipos de Diabetes



Fuente: RUDY BILOUS, Richard Donnelly. Handbook of Diabetes, 4th edition. Wiley-Blackwell, 2010. p.62.

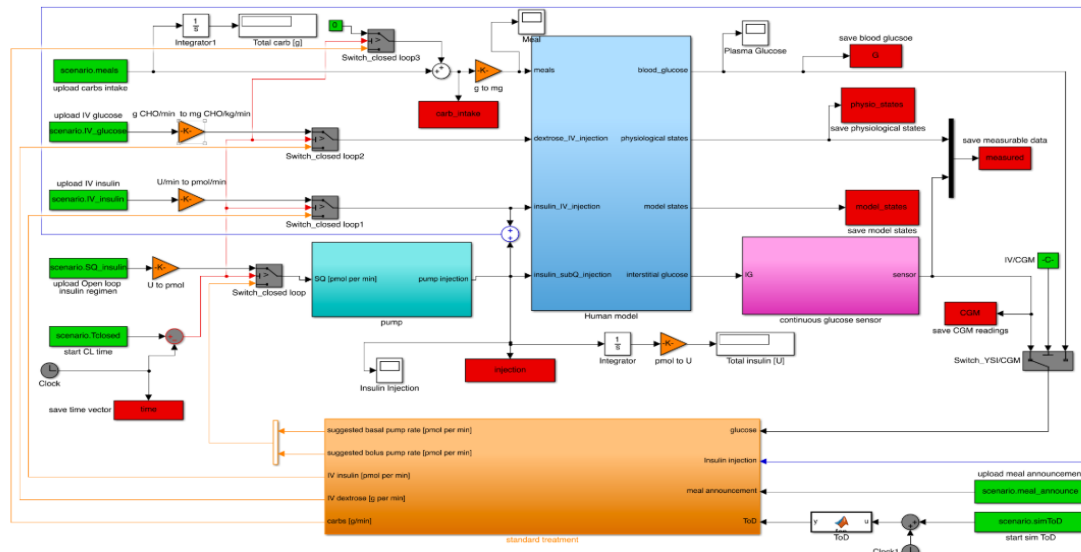
En la Figura 1 se puede ver la comparación a lo largo de varias horas de un individuo sano, otro con diabetes tipo 1 y otro con diabetes tipo 2. Se puede observar que a medida que se alimenta con el paso de los dos días observados, la glucosa presenta patrones descontrolados y especialmente sube su nivel mucho más allá de lo que sería normal viendo la gráfica del individuo sano⁴.

En la actualidad se plantean diferentes técnicas de control que ayudan a las personas a solucionar cada vez más problemas y mejorar su calidad de vida. En el contexto de este trabajo se tiene la necesidad de una mejora en el tratamiento tradicional para las personas diabéticas, que muchas veces requiere que el paciente deba inyectarse insulina con el uso de algún equipo médico antes de alimentarse.

⁴ Ibíd., p. 62

Este método puede mejorarse con un sistema de control automático de la glucosa en la sangre del paciente, usando como variable manipulada la insulina inyectada con equipos médicos similares. Este sistema de control resolvería la incertidumbre presente en el cálculo de la dosificación de insulina necesaria para determinada cantidad de carbohidratos consumidos por el paciente. Para diseñar una estrategia de control adecuada, es necesario conocer el comportamiento de la glucosa en el cuerpo humano. Una aproximación es el modelo UVA/Padova del simulador T1DM, que simula la dinámica de glucosa en un determinado paciente diabético permitiendo ajustar la entrada de comida, sensores y/o bombas de insulina, cuya compleja estructura en bloques se puede ver en la Figura 2; y además de esto siendo este simulador el resultado de un estudio matemático riguroso, hay artículos que ofrecen una descripción parcial del funcionamiento teórico del simulador. Cuando se diseña un sistema de control para los síntomas de alguna enfermedad, se debe asegurar que el paciente no sufra las consecuencias de un mal control por algún error de cálculo o sistemático, que podría incluir la muerte del paciente. Lo anterior es un factor de especial preocupación, ya que la dinámica de glucosa en la sangre obedece a un modelo con fuertes no linealidades, retardos e incertidumbres.

Figura 2. Estructura en bloques del simulador T1DM



Este modelo es descrito con suficiente precisión por el modelo UVA/Padova, sin embargo, el simulador T1DM que lo utiliza presenta severas limitaciones en su uso, que limitan la capacidad de usar este de manera eficiente para trabajos de investigación. Las limitaciones de uso del simulador se deben a su presentación en la plataforma MATLAB, con una moderada cantidad de archivos que contribuyen a su funcionamiento de una forma compleja. Esto crea varios problemas al momento de usar sus características para probar diferentes situaciones o controladores con el modelo. Además de esto no es posible comunicar sus resultados en tiempo real con algún hardware externo, donde su única plataforma de pruebas es el entorno Simulink. Desde este se pueden incluir controladores limitados a las capacidades de creación de algoritmos de MATLAB/Simulink, característica que necesita un reinicio total del software de MATLAB cada vez que se hace una modificación en cualquier aspecto. Es evidente que este preciso modelo de la dinámica de la

glucosa no es apto para su utilización eficiente en prueba de controladores en tiempo real. Por esta razón sería indispensable un estudio a fondo del funcionamiento teórico de este modelo, con el fin de hacer disponibles sus características en una plataforma más flexible y compatible con muchas herramientas para la realización de pruebas y estudios como MATLAB/Simulink. A la que se le puede agregar una interfaz de usuario adecuada, que permita hacer una conexión del modelo con la tarjeta DS1104 con el objetivo de hacer simulaciones en tiempo real. Todo esto en conjunto creará un entorno ideal para utilizar la técnica “Hardware in the loop”, la que es usada en el desarrollo y las pruebas de sistemas embebidos complejos en tiempo real. Esta plataforma es apropiada dado que agrega a manera de representación matemática simulada, todo lo relacionado con el sistema dinámico, cuyos resultados numéricos se pueden comunicar fácilmente y en tiempo real a múltiples sistemas embebidos.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

- Simular el comportamiento dinámico de pacientes con diabetes mellitus tipo I a partir de la programación en MATLAB/SIMULINK de un modelo no lineal de caja gris obtenido del simulador T1DM del modelo UVA/Padova, donde se pueda seleccionar diferentes pacientes, sensores y/o bombas de insulina con sus respectivos parámetros.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

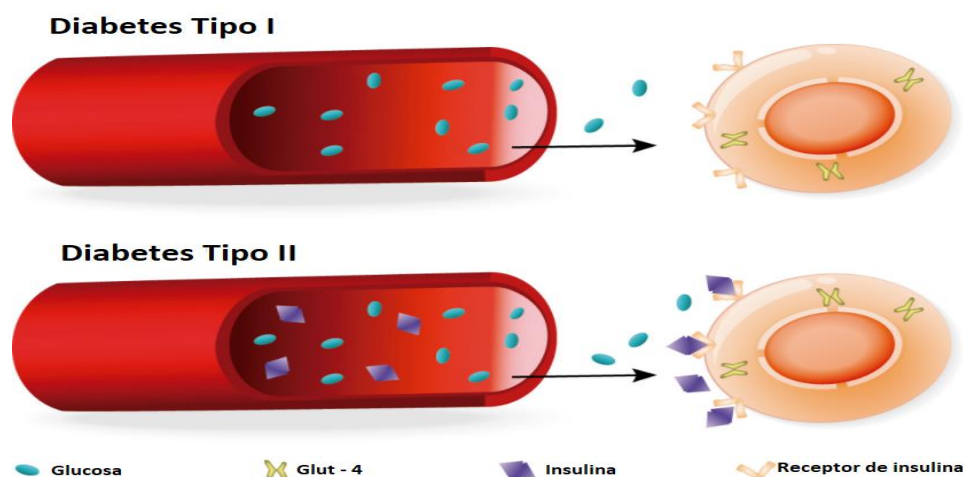
- Sintonizar modelos de caja gris a partir del modelo no lineal UVA/Padova del simulador T1DM y para cada uno de los pacientes disponibles en el simulador.
- Representar la dinámica del sensor de glucosa y bomba de insulina en bloques de Simulink a partir de modelos de la literatura.
- Comunicar el modelo de simulación programado en MATLAB/SIMULINK con la tarjeta dSPACE con el objetivo de realizar simulaciones de controladores en tiempo real.
- Obtener una interfaz GUI que permita seleccionar el paciente, el sensor de glucosa y la bomba de insulina que se simularán a partir de un banco de información.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DIABETES MELLITUS TIPO I

La diabetes mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia secundaria a un defecto absoluto o relativo en la secreción de insulina. Es acompañada, en mayor o menor medida, de alteraciones en el metabolismo de los lípidos y de las proteínas, lo que conlleva a una afectación microvascular y macrovascular que afecta a diferentes órganos como ojos, riñón, corazón y vasos; representación visual de dos de los tipos de diabetes presente en la Figura 3⁵.

Figura 3. Tipos de Diabetes.



Fuente: Fondation ressources pour les enfants diabétiques. [En línea] (Recuperado en 24 septiembre 2018.) Disponible en <https://www.diabetes-children.ca/en/type-1-diabetes/t1d-t2d/>

La diabetes mellitus tipo 1 (T1DM) corresponde a la entidad anteriormente denominada diabetes mellitus insulino dependiente o juvenil, en la que la destrucción

⁵ Department of Public Health and Primary Care. Op. cit., p. 2.

de las células β del páncreas conduce a una deficiencia absoluta de insulina. En la clasificación actual, la T1DM se subdivide en dos subtipos: T1DM A o autoinmune y T1DM B o idiopática.

T1DM A: Enfermedad autoinmune en la que existe una destrucción selectiva de las células β del páncreas mediada por linfocitos T activados en sujetos con haplotipos HLA de predisposición. Después de un período preclínico de duración variable, durante el cual el paciente permanece asintomático, cuando la masa de células productoras de insulina llega a un valor crítico el paciente presenta una sintomatología clásica: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y una progresiva cetosis que puede acabar en cetoacidosis, si no se instaura tratamiento con insulina oxigenada.

T1DM B: Como contraposición a la T1DM A, la T1DM B engloba a aquellos pacientes con mismas o iguales características, en los que no se encuentran datos de autoinmunidad ni haplotipos HLA de predisposición. Como entidad de reciente descripción se conoce poco de su etiología, evolución y pronóstico.

La diabetes tiene entre sus síntomas más leves sensación de hambre y sed excesiva, muy frecuentes ganas de orinar en cantidades excesivas llevando a posible enuresis, fatiga prolongada, visión borrosa, aumento de la frecuencia cardíaca, dolores de cabeza, somnolencia, pérdida de peso, entre otros. Estos síntomas pueden ser las primeras señales de una persona que tiene diabetes, y en caso de que este paciente no reciba atención adecuada al respecto, la diabetes puede llegar a causar complicaciones causadas por los altos niveles de glucosa dañando vasos sanguíneos, nervios y órganos. Entre estas complicaciones hay

enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, aterosclerosis, retinopatía, enfermedades renales que pueden causar completa insuficiencia renal, daño a los nervios de los pies puede causar úlcera en estos conllevando a serias infecciones, posible disfunción sexual, aborto involuntario o muerte fetal para las pacientes embarazadas, entre otros⁶.

El número de personas conocidas con diabetes en el mundo ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, estos números han mostrado la prevalencia de la diabetes en países del tercer mundo. Se ha estimado que en 2015, aproximadamente 1.6 millones de personas murieron por causas directamente relacionadas con la diabetes, y otros 2.2 millones por causas atribuidas a una alta concentración de glucosa en la sangre. La mitad de estas muertes ocurren antes de que los afectados lleguen a 70 años de edad y se ha investigado en proyectos WHO (World Health Organization) que la diabetes será la séptima mayor causante de muertes para el año 2030, lo cual afirma la importancia de buscar la cura y/o mejores tratamientos para esta enfermedad⁷.

2.2 EL MODELO UVA/PADOVA

En el modelo UVA/Padova se describe el sistema de la relación entre la glucosa en la sangre y la insulina, durante la ingesta de comida. Este sistema se describe a

⁶ RUDY BILOUS. Op. cit., p. 13.

⁷ COLIN D. MATHERS, Dejan Loncar. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. 2011. p.7-9.

través de un conjunto de ecuaciones diferenciales cuya estructura no cambia a pesar de usarse en distintos pacientes. A este conjunto de ecuaciones lo acompaña un grupo de parámetros que pueden variar ampliamente dependiendo del paciente que se esté estudiando. Teniendo en cuenta que estos parámetros necesitan ser definidos dependiendo de cada paciente, se puede ver al modelo UVA/Padova como un sistema de caja gris, que se convierte en un sistema de caja blanca al determinar un conjunto de parámetros correspondientes a un paciente en particular. La elección de estos parámetros permite el correcto funcionamiento del modelo, sin embargo, se debe tener en cuenta que aunque el modelo es preciso, aún necesita muchas mejoras.

El modelo puede describirse con un sistema de ecuaciones que contiene 18 variables de estado y 44 parámetros de algún paciente particular. Este sistema cuenta con fuertes no linealidades ya que, por ejemplo, contiene varias funciones con condicionales y discontinuas que describen el complejo comportamiento de la glucosa en la sangre del cuerpo. Para una mejor comprensión del modelo, este se encuentra dividido en varios subsistemas teniendo en cuenta su función física en el cuerpo, presentados a continuación.

2.2.1 Subsistema de glucosa. Es el subsistema central del modelo UVA/Padova y, por lo tanto, posee mayor dependencia de los demás subsistemas. Calcula la variable de estado $G(t)$, que corresponde a la concentración de glucosa en el plasma. Para determinar con exactitud la cantidad de glucosa, este subsistema necesita tener en cuenta las masas de glucosa en los tejidos de equilibrio rápido y lento, $G_t(t)$ y $G_p(t)$ respectivamente. $G_p(t)$ al ser de rápido equilibrio depende de

muchos factores por su complejidad, los que son **Gt(t)**, la producción endógena de glucosa (**EGP(t)**), la tasa de aparición de glucosa en el plasma (**Ra(t)**), la excreción renal (**E(t)**) y la utilización de glucosa independiente de la insulina (**Uii(t)**); en este aspecto **Gt(t)** solo depende de **Gp(t)** y de la utilización de glucosa dependiente de la insulina (**Uid(t)**). Todas estas variables provienen de varios subsistemas de moderada complejidad y se puede ver su representación matemática en las ecuaciones y condiciones iniciales (1) a (6) a continuación:

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G_t(t) \quad (1)$$

$$G_p(0) = G_{pb} \quad (2)$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t) \quad (3)$$

$$G_t(0) = G_{tb} \quad (4)$$

$$G(t) = \frac{G_p}{G_b} \quad (5)$$

$$G(0) = G_b \quad (6)$$

2.2.2 Subsistema de insulina. Describe la dinámica de la concentración de insulina en el plasma del torrente sanguíneo (**I(t)**), depende principalmente de dos variables, las masas de insulina en el plasma y en el hígado, representadas por **Ip(t)** e **IL(t)** respectivamente. Este subsistema depende de una sola entrada, la cual es la tasa de aparición de insulina en el plasma (**Rai(t)**) que causa aumento de concentración en las masas de insulina en el plasma **Ip(t)**. Tanto **Ip(t)** como **IL(t)** son codependientes entre sí, presentando una disminución lineal de concentración por

sí mismas y un aumento de concentración igualmente lineal dependiendo de la otra, lo cual puede observarse claramente en las ecuaciones (7) a (11).

$$\dot{I}_p = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_l(t) + R_{ai}(t) \quad (7)$$

$$I_p(0) = I_{pb} \quad (8)$$

$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3) \cdot I_l(t) + m_2 \cdot I_p(t) \quad (9)$$

$$I_l(0) = I_{lb} \quad (10)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I} \quad (11)$$

2.2.3 Producción endógena de glucosa. La producción endógena de glucosa (**EGP(t)**) consiste en la liberación de glucosa por parte del hígado, estimulada por la secreción de glucagón a partir de la detección de bajos niveles de glucosa en la sangre por parte de las células alfa del páncreas. Depende de varios factores como las masas de glucosa de equilibrio rápido en el tejido (**Gp(t)**), la concentración de insulina en el plasma (**I(t)**) y la concentración de glucagón en el plasma (**H(t)**), todas relacionadas con la estimulación o inhibición de la presencia de glucosa en el cuerpo. La señal **EGP(t)** es producida por una cadena de relaciones entre varias variables creadas en este subsistema los cuales son, la acción retardada de la insulina en el hígado cuya dinámica se describe mediante la relación de las variables **XL(t)** e **Ipr(t)**, que dependen de la insulina **I(t)**, y la acción retardada del glucagón (**XH(t)**), la cual estimula el **EGP(t)** y depende de **H(t)**. Esto es descrito por las ecuaciones (12) a (18).

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot X^L(t) + \xi \cdot X^H(t) \quad (12)$$

$$\dot{X}^L(t) = -k_i \cdot [X^L(t) - I'(t)] \quad (13)$$

$$X^L(0) = I_b \quad (14)$$

$$\dot{I}'(t) = -k_i \cdot [I'(t) - I(t)] \quad (15)$$

$$I'(0) = I_b \quad (16)$$

$$\dot{X}^H(t) = -k_H \cdot X^H(t) + k_H \cdot \max[(H(t) - H_b), 0] \quad (17)$$

$$X^H(0) = 0 \quad (18)$$

2.2.4 Tasa de aparición de la glucosa. Este subsistema describe específicamente la dinámica de la glucosa en su tránsito a través del estómago y el intestino. De esta manera se tiene la cantidad total de glucosa en el estómago (**Qsto(t)**) la que está dividida en fase sólida (**Qsto1(t)**) y fase líquida (**Qsto2(t)**), seguida de la masa de glucosa en el intestino (**Qgut(t)**). Estas variables están relacionadas entre sí por medio de constantes de tasas de cambio, en especial la constante de vaciado gástrico **kempt(Qsto)**. Tanto **Qsto2(t)** como **Qgut(t)** dependen de varios parámetros de tasa de cambio incluyendo el parámetro variable **kempt(Qsto)**, este es un parámetro no lineal dependiente de **Qsto(t)** y de la cantidad de carbohidratos ingeridos (**D**). De esta manera, genera la tasa de aparición de glucosa en el plasma (**Ra(t)**) debida a la ingesta de carbohidratos, representada a través de las ecuaciones (19) a (29).

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \quad (19)$$

$$Q_{sto}(0) = 0 \quad (20)$$

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + D \cdot \delta(t) \quad (21)$$

$$Q_{sto1}(0) = 0 \quad (22)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) \quad (23)$$

$$Q_{sto2}(0) = 0 \quad (24)$$

$$\dot{Q}_{gut} = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) \quad (25)$$

$$Q_{gut}(0) = 0 \quad (26)$$

$$Ra(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} \quad (27)$$

$$Ra(0) = 0 \quad (28)$$

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot \{ \tanh[\alpha(Q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[\beta(Q_{sto} - c \cdot D)] + 2 \} \quad (29)$$

2.2.5 Utilización de glucosa. Describe la utilización de glucosa por parte del cuerpo humano. En primer lugar está la utilización de glucosa independiente de insulina (**Uii(t)**), la cual solo representa la cantidad de glucosa tomada por el cerebro y los eritrocitos. Luego de esto esta utilización de glucosa dependiente de la insulina, realizada por parte de los músculos y tejidos (**Uid(t)**), la cual depende de una manera no lineal de las masas de glucosa en los tejidos de equilibrio rápido (**Gt(t)**) y también de la insulina presente en el fluido intersticial (**X(t)**). Entre estas variables, **X(t)** tiene un comportamiento más simple comparado con la dependencia no lineal de **Uid(t)** del parámetro **risk**. Este parámetro se usa para hacer una descripción

más precisa cuando el sistema está en lo que se considera el rango hipoglicémico (bajos niveles de glucosa en la sangre). Esto asumiendo que la utilización de glucosa dependiente de la insulina paradójicamente incrementa cuando la glucosa en la sangre disminuye bajo cierto umbral específico. Las ecuaciones (30) a (34) describen lo mencionado.

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \quad (30)$$

$$U_{id}(t) = \frac{[V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t) \cdot (1 + r_1 \cdot risk)] \cdot G_t(t)}{K_{m0} + G_t(t)} \quad (31)$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2U} \cdot X(t) + p_{2U}[I(t) - I_b] \quad (32)$$

$$risk = \begin{cases} 0 & \text{if } G \geq G_b \\ 10 \cdot [f(G)]^2 & \text{if } G_{th} \leq G < G_b \\ 10 \cdot [f(G_{th})]^2 & \text{if } G < G_b \end{cases} \quad (33)$$

$$f(G) = \log\left(\frac{G}{G_b}\right)^{r_2} \quad (34)$$

2.2.6 Excreción renal. Este subsistema describe la excreción de glucosa a través del riñón, lo cual ocurre si la concentración de glucosa en el plasma (**G_p(t)**) sobrepasa un umbral particular, y por lo tanto puede ser modelado por una relación lineal con la concentración de glucosa. Tal y como se puede ver en su ecuación (35).

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot [G_p(t) - k_{e2}] & \text{if } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{if } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (35)$$

2.2.7 Cinética de la insulina subcutánea. Al hablar de la cinética de insulina en un paciente con diabetes mellitus tipo I, se debe hablar de un módulo de infusión de insulina subcutáneo. En el modelo descrito por UVA/Padova para este subsistema, está la variable **Isc1(t)** que es la cantidad de insulina no monomérica en el espacio subcutáneo, y la variable **Isc2(t)** que representa la cantidad de insulina monomérica en el mismo. Estas variables son codependientes y afectadas por la tasa de infusión exógena de insulina (**IIR(t)**) que finalmente dan paso a la variable de la tasa de aparición de insulina (**Rai(t)**). La variable **IIR(t)** representa la insulina exógena, que es la variable manipulada en los sistemas de control de la diabetes mellitus tipo I, usada para mantener la concentración de glucosa en sangre en rangos medicamente saludables. A continuación se ve el conjunto de ecuaciones (36) a (40) que representan el sistema.

$$R_{ai}(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (36)$$

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + IIR(t) \quad (37)$$

$$I_{sc1}(0) = I_{sc1ss} \quad (38)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (39)$$

$$I_{sc2}(0) = I_{sc2ss} \quad (40)$$

2.2.8 Cinética y secreción del glucagón. En este subsistema se representa la cinética del glucagón como un simple modelo lineal de 1 ecuación, con **H(t)** siendo la concentración del glucagón en el plasma y **SRH(t)** la secreción de glucagón.

SRH(t) es descrita de forma más compleja, usando la suma de dos componentes condicionados por varios parámetros. El primer componente es dependiente de la concentración de glucosa en el plasma **G(t)**, comparada con el parámetro **Gb**, el cual es el valor basal de esta variable. La secreción es estimulada cuando **G(t)** es menor que **Gb** e inhibida en el caso contrario. Mientras tanto el segundo componente tiene que ver con la tasa de cambio de **G(t)** y describe la habilidad de respuesta de las células alfa a esta variable. El conjunto de ecuaciones (41) a (45) describe exactamente este sistema.

$$\dot{H}(t) = -n \cdot H(t) + SR_H(t) + Ra_H(t) \quad (41)$$

$$H(0) = H_b \quad (42)$$

$$SR_H(t) = SR^S_H(t) + SR^d_H(t) \quad (43)$$

$$SR^S_H(t) = \begin{cases} -\rho \cdot [SR^S_H(t) - \max(\sigma_2 \cdot [G_{th} - G(t)] + SR^b_H, 0)] & \text{if } G(t) \geq G_b \\ -\rho \cdot [SR^S_H(t) - \max(\frac{\sigma \cdot [G_{th} - G(t)]}{I(t)+1} + SR^b_H, 0)] & \text{if } G(t) < G_b \end{cases} \quad (44)$$

$$SR^d_H(t) = \delta \cdot \max\left(-\frac{dG(t)}{dt}, 0\right) \quad (45)$$

2.2.9 Cinética subcutánea de la glucosa. Este pequeño subsistema describe la diferencia entre la concentración de glucosa en el plasma real (**G(t)**) y la glucosa en el tejido subcutáneo (**Gs(t)**), por lo cual incluye el parámetro de retardo **Ts**. Si este

parámetro se hace muy grande, la glucosa muestreada empieza a perder resolución y precisión, como lo representan las ecuaciones (46) y (47).

$$\dot{G}_s(t) = -\frac{1}{T_s} \cdot G_s(t) + \frac{1}{T_s} \cdot G(t) \quad (46)$$

$$G_s(0) = G_b \quad (47)$$

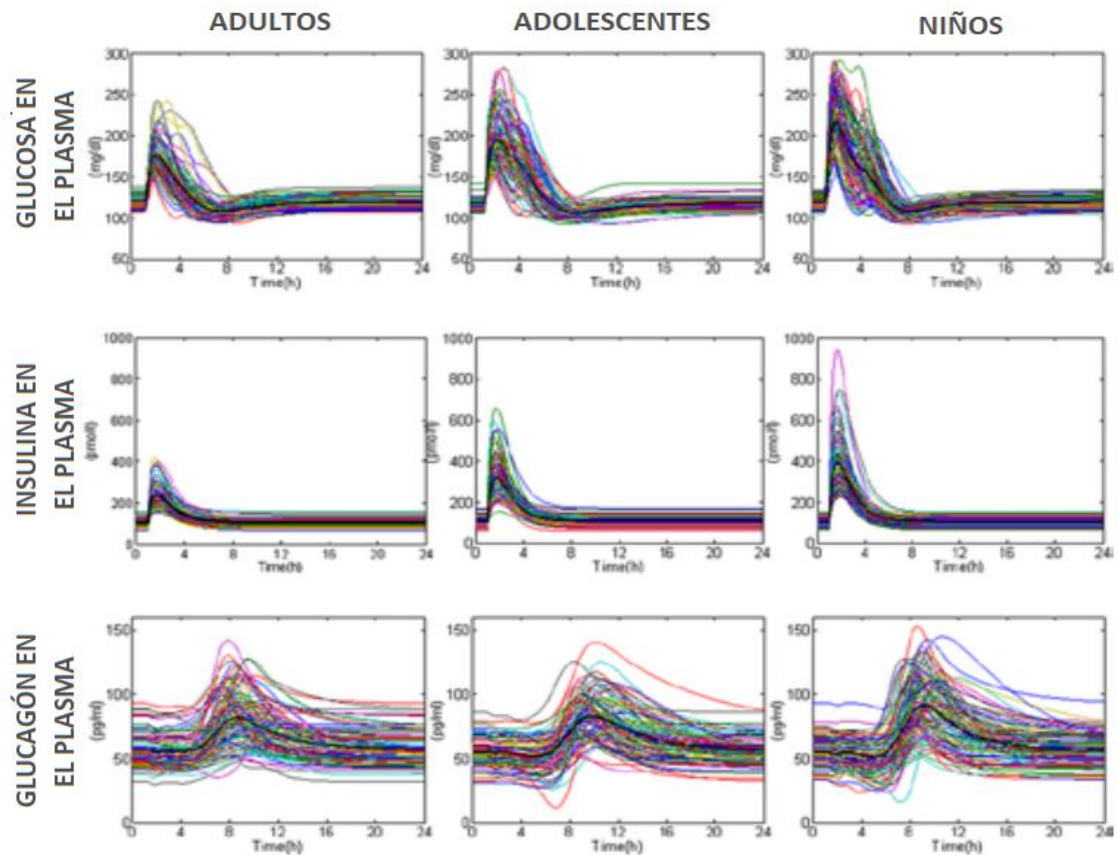
2.3 EL SIMULADOR T1DM

El simulador de diabetes mellitus tipo 1 T1DM, obedece la dinámica del modelo UVA/Padova para llevar a cabo los cálculos en la concentración de glucosa en sangre de un paciente con diabetes mellitus tipo I. Este simulador es el primer modelo de computadora aceptado por la U.S FDA como un apropiado sustituto de la dinámica de la glucosa en el cuerpo humano, lo que le permitió ser usado en pruebas preclínicas de tratamientos de insulina para este tipo de pacientes, incluyendo pruebas de control en lazo cerrado. La mayoría de los modelos creados con este objetivo, solo son capaces de modelar respuestas basadas en las características promedio de alguna población particular. El modelo UVA/Padova posee una mejora fundamental, vista en sus resultados de diferentes pruebas clínicas que muestran un seguimiento de pacientes a nivel individual, proporcionando información de las diferencias intra e interpersonales que se ve en los humanos cuando se les da el tratamiento de diabetes usual⁸. Esta característica

⁸ CHIARA DALLA MAN, Francesco Micheletto, *et al.* The UVA/PADOVA Type I Diabetes

se debe a que el algoritmo que utiliza modela el sistema metabólico humano basándose en datos extraídos de una población *in silico* de 300 sujetos (100 adultos, 100 adolescentes y 100 niños) con diabetes mellitus tipo I, como se puede ver en las gráficas de la Figura 4.

Figura 4. Datos *in silico* de 300 pacientes diabéticos



Fuente: CHIARA DALLA MAN, Francesco Micheletto, et al. The UVA/PADOVA Type I Diabetes Simulator: New Features. Journal of Diabetes Science and Technology. 2014. p.32.

Simulator: New Features. Journal of Diabetes Science and Technology. 2014. p.26.

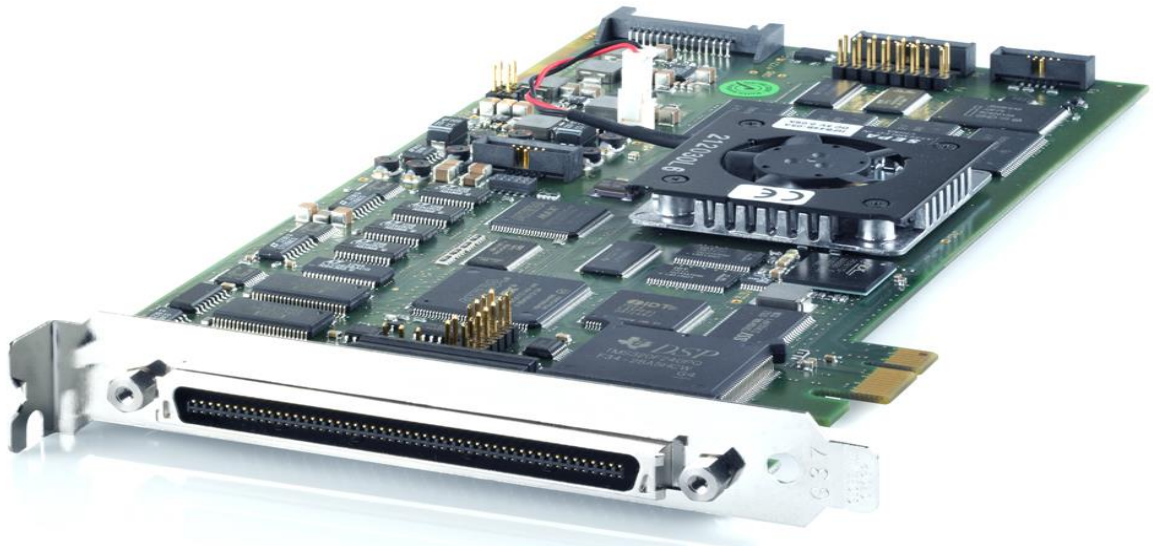
Además de esto el algoritmo usa 26 conjuntos de parámetros distintos para poder imitar el metabolismo humano a nivel de cada individuo. El perfil de cada paciente incluye variables como su dieta, rutina de ejercicios, consumo de insulina, entre otros, que pueden ser manipulados para poder probar la exactitud o efectividad de algún tratamiento o producto y ser comparado con los existentes. Gracias a estos reconocimientos, el modelo UVA/Padova ha sido utilizado por muchos grupos de investigación trabajando en el tema del páncreas artificial, y presentado en decenas de artículos relacionados con el control de la diabetes en revistas evaluadas por expertos en todo el mundo⁹.

2.4 HARDWARE DSPACE

2.4.1 DS1104 R&D Controller Board. El hardware DS1104 es una tarjeta de desarrollo de algoritmos, destacada por ser económica y de alta funcionalidad, muy adecuada para su uso académico. Esta tarjeta viene con un sistema manejable desde un alto nivel y un procesador de tiempo real, la cual puede ser conectada directamente a un computador para su uso.

⁹ *Ibíd.*, p. 26.

Fotografía 1. Tarjeta DS1104



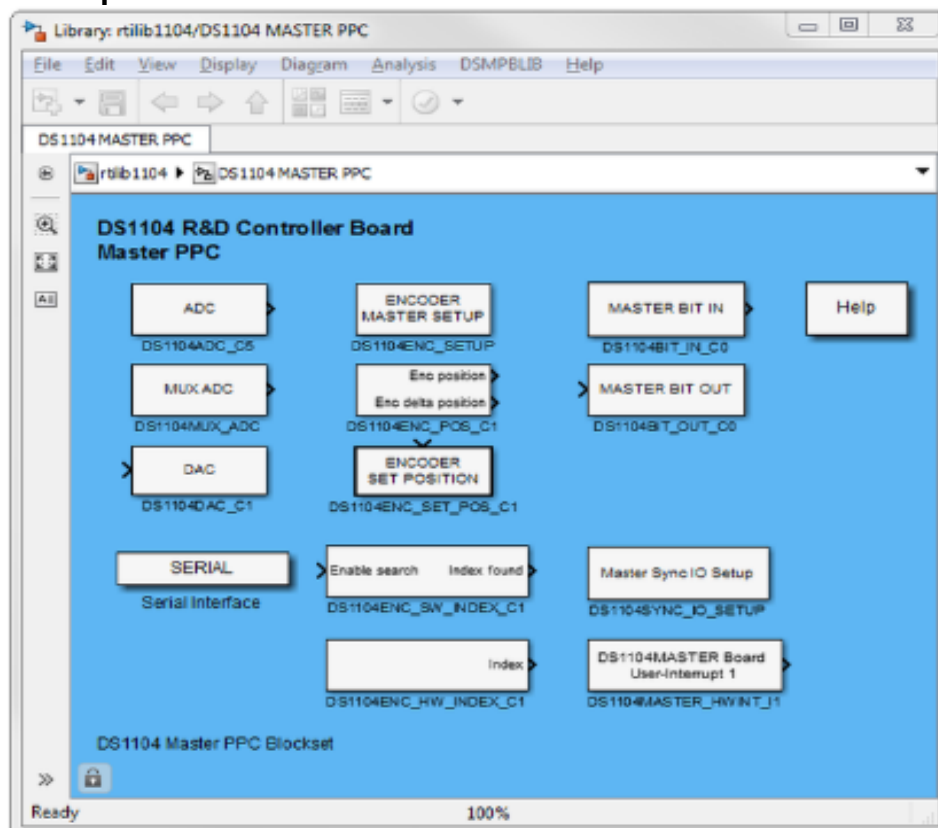
Fuente: dSPACE GmbH. DS1104 R&D Controller Board. [En línea] (Recuperado 24 septiembre 2018.) Disponible en <https://www.dspace.com/en/pub/home/products/hw/singbord/ds1104.cfm>

Conectada al computador esta lo habilita para ser una herramienta de desarrollo con técnicas RPC (Rapid Control Prototyping) o HIL (Hardware in the Loop) para un desarrollo eficiente de controladores de escala educativa. Contiene en su software la RTI (Real Time Interface) que provee bloques de Simulink para poder configurar gráficamente las entradas y salidas de la tarjeta para su uso. La tarjeta puede ser instalada en casi cualquier computador que tenga la capacidad de conexión por medio de PCI o PCIe.

Real-Time Interface: El software incluido con la tarjeta DS1104 contiene un modo de asociación con el programa MATLAB/Simulink llamado RTI, lo cual significa interfaz de tiempo real. Como su nombre lo indica, gracias a esta adición podemos utilizar la tarjeta para simular modelos en tiempo real desarrollados desde la

plataforma de MATLAB/Simulink. Para esto se deben utilizar correctamente la gran variedad de bloques que provee dSPACE como parte de su software al instalarlo, estos se pueden ver en la Figura 5. Los bloques ayudan especialmente a configurar de una manera gráfica la asignación de entradas y salidas de la tarjeta para su uso y conexión con cualquier periférico. Esto se consigue insertando los bloques adecuados en el diagrama de Simulink que se esté diseñando y generando el código del modelo a través de Simulink Coder (Paquete extra descargable de MATLAB/Simulink), el cual es compilado, descargado y corrido automáticamente en la tarjeta para mayor eficiencia.

Figura 5. Bloques RTI.



Los detalles técnicos del hardware utilizado, relevantes para lograr los objetivos del presente proyecto son listados en la Tabla 1.

Tabla 1. Especificaciones de la DS1104

Parámetro		Especificación
Procesador		- Procesador MPC8240 con núcleo PPC 603e y periféricos internos al chip - FPU de 64 bits - Reloj de la CPU: 250 MHz - Caché de 2 x 16 KB
Memoria	Memoria global	- 32 MB SDRAM
	Memoria flash	- 8 MB
Conversor A/D	Canales	- 4 canales multiplexados - 4 canales paralelos
	Resolución	- Canales multiplexados: 16 bits - Canales paralelos: 12 bits
	Rango del voltaje de entrada	- ± 10 V
	Tiempo de conversión	- Canales multiplexados: 2 μs - Canales paralelos: 80 ns
	Error de offset	- ± 5 mV
	Error de ganancia	- Canales multiplexados: $\pm 0.25\%$ - Canales paralelos: $\pm 0.5\%$
	SNR	- Canales multiplexados: >80 dB - Canales paralelos: >65 dB
Conversor D/A	Canales	- 8 canales
	Resolución	- 16 bits
	Rango de salida	- ± 10 V
	Tiempo de establecimiento	- Max. 10 μ s
	Error de offset	- ± 1 mV
	Error de ganancia	- $\pm 0.1\%$
	SNR	- >80 dB

2.4.2 Panel conector CP1104/CPL1104. El panel conector CP1104 o CPL1104 provee de conexiones fáciles de usar y entender para hacer de interfaz entre la tarjeta de desarrollo DS1104 y cualquier tipo de dispositivo que se desee conectar a las entradas y salidas de esta. Gracias a este panel, los dispositivos pueden ser

individualmente conectados, desconectados o intercambiados sin preocuparse por una mala conexión o necesidad de soldadura. De esta manera se hacen más eficientes varios procesos como la construcción del sistema, prueba de dispositivos programados o solución de problemas y bugs. Se puede ver en la Figura 6 un diagrama de las conexiones disponibles en el panel seguida de la Tabla 2 que detalla la función exacta de cada uno de estas.

Figura 6. Diagrama de conexiones del CP1104.

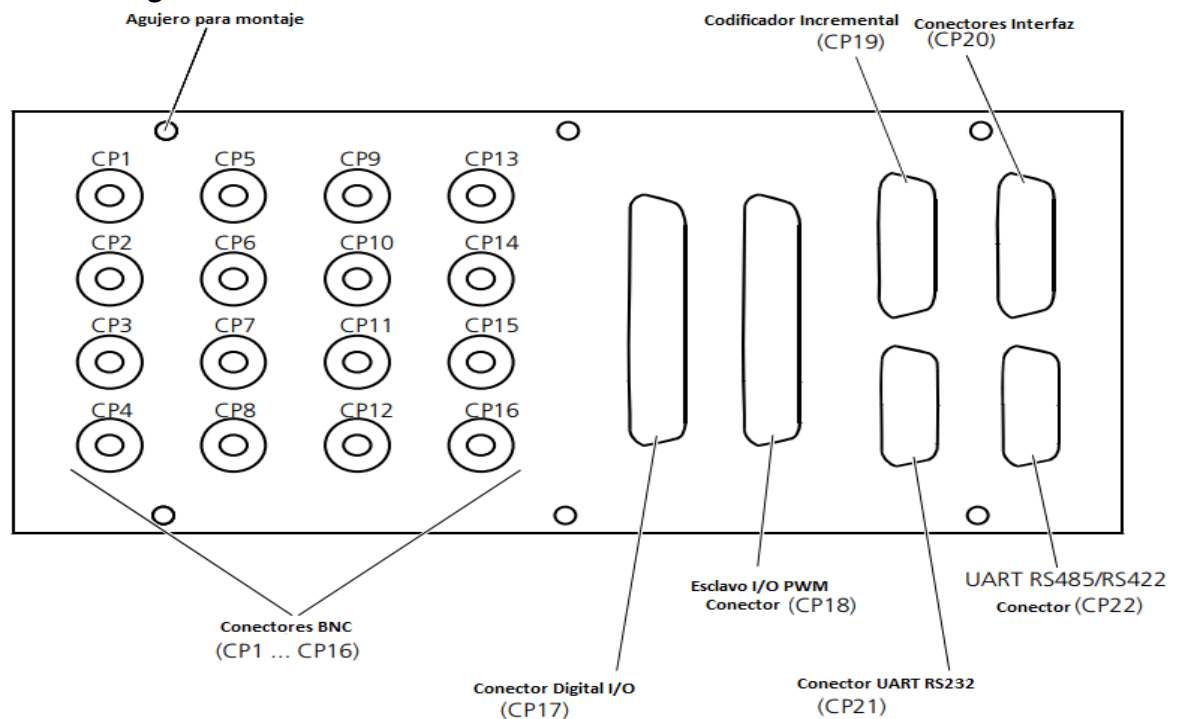


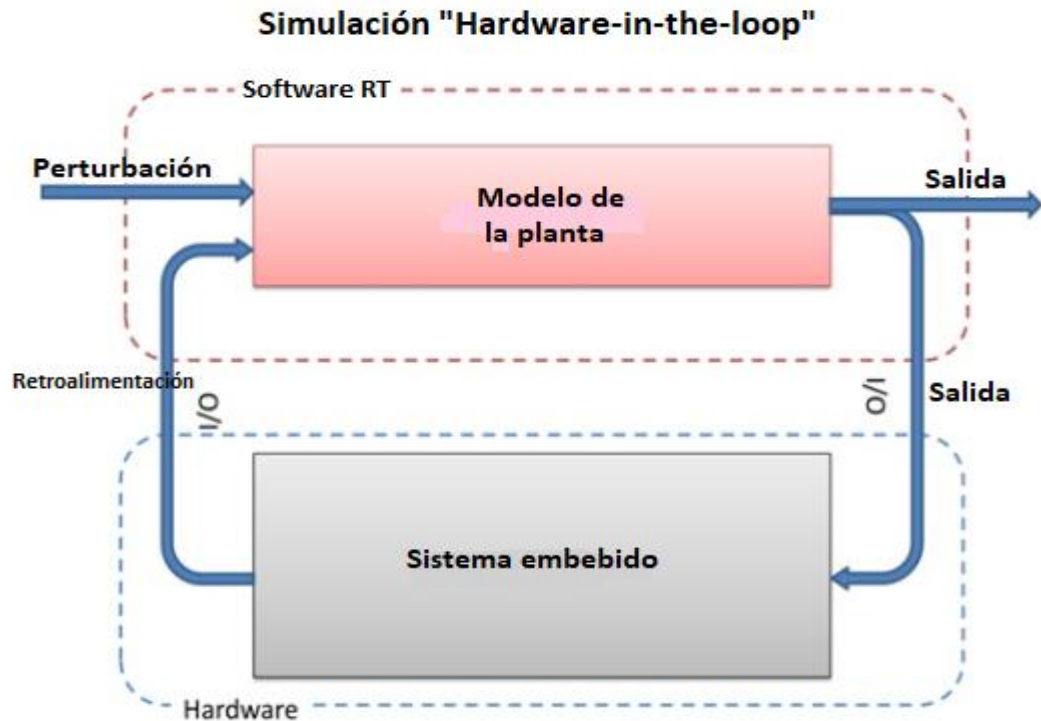
Tabla 2. Lista de conexiones del CP1104.

Conector	Señal	Conector	Señal	Conector	Señal	Conector	Señal
CP1	ADCH1	CP5	ADCH5	CP9	DACH1	CP13	DACH5
CP2	ADCH2	CP6	ADCH6	CP10	DACH2	CP14	DACH6
CP3	ADCH3	CP7	ADCH7	CP11	DACH3	CP15	DACH7
CP4	ADCH4	CP8	ADCH8	CP12	DACH4	CP16	DACH8

2.5 HARDWARE-IN-THE-LOOP (HIL)

Hardware-in-the-Loop (HIL) es una técnica ampliamente aplicada en el desarrollo y prototipado de sistemas embebidos complejos en tiempo real, la que se usa con frecuencia gracias a que crea una plataforma muy eficiente, simple y rentable para realizar las pruebas de estos sistemas embebidos. Una aplicación común de HIL puede requerir diseñar y probar un controlador automático para un sistema en una situación extrema o difícil de recrear, por ejemplo, la automatización de aeronaves o misiles; en este caso es muy conveniente el tener un modelo y probar el controlador de forma digital sin comprometer la planta real o a los operarios. En la simulación HIL, se requiere simular un modelo que represente correctamente la dinámica del sistema se desea controlar, equipado con algún periférico que le permita transmitir las salidas necesarias para los cálculos del sistema embebido en físico y también recibir las entradas que este determine para hacer el correcto control del modelo.

Figura 7. Diagrama de Hardware-in-the-Loop



Fuente: National Instruments. Hardware-in-the-Loop Simulation for Air Data Computer with a Leading-Edge Controller. [En línea] (Recuperado 24 septiembre 2018.) Disponible en <http://sine.ni.com/cs/app/doc/p/id/cs-16634>

Como se observa en la Figura 7, el bloque del modelo de la planta recibe las salidas del sistema embebido para calcular la respuesta que tendría la planta real. Al recibir la señal de un hardware externo, la señal necesitaría conversión analógica a digital (ADC), para ser procesada por el software utilizado para describir el modelo, como sería el software de dSPACE. Después de determinar la respuesta del modelo, la señal de glucosa calculada pasa a la unidad de conversión digital a analógica (DAC), para ser enviada al controlador como una señal analógica, formando un lazo entre el hardware del sistema embebido y el modelo. En el caso del presente proyecto, es una gran ventaja hacer uso de esta técnica para diseñar controladores en tiempo

real, ya que es especialmente inaceptable hacer pruebas de cualquier tipo sobre un paciente, cuando su salud o hasta su vida pueden depender de esto¹⁰.

2.6 ANTECEDENTES

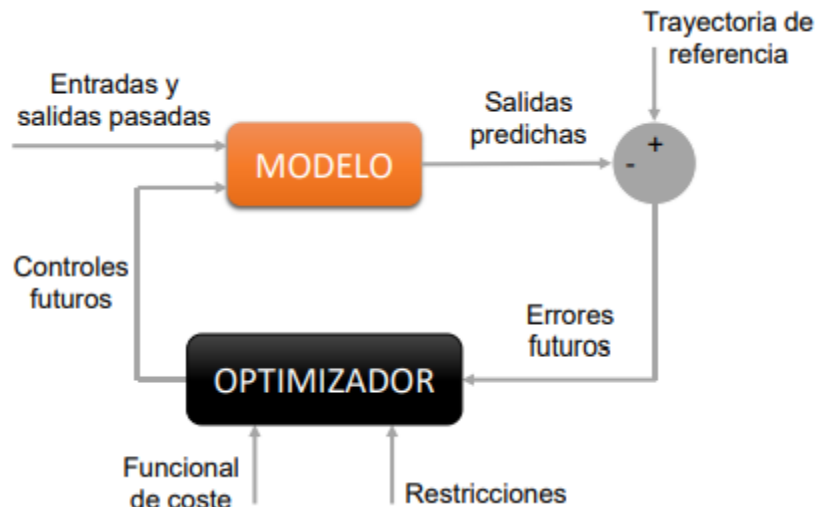
2.6.1 Control predictivo del nivel de glucosa en la sangre. En el grupo CEMOS de la Universidad Industrial de Santander se han ido realizando investigaciones relacionadas a la mejora del tratamiento tradicional de los pacientes de diabetes mellitus tipo 1. Se ha demostrado que la observación continua del nivel de glucosa disminuye notablemente las complicaciones de la diabetes a largo plazo y el uso de bombas de insulina reduce el riesgo de hipoglucemias graves mejorando la calidad de vida del paciente.

Con este objetivo se han llevado a cabo investigaciones para diseñar controladores MPC (Model Predictive Control). Este hace uso de un buen modelo del sistema a controlar para obtener una predicción, con cierto grado de exactitud, de los valores futuros de la salida durante un rango de tiempo llamado “horizonte de predicción”. Estos valores futuros dependen de las entradas y salidas pasadas del modelo, y de las señales de control futuras del mismo. Estas señales son calculadas con la optimización de una función objetivo cuya forma suele ser un modelo cuadrático de los errores entre los valores futuros y la referencia, y un término adicional que incluya el esfuerzo de control. Esto da como resultado una salida que se busca sea

¹⁰ M. BACIC, IEEE member. On hardware-in-the-loop simulation. 44th IEEE Conference on Decision and Control, and European Control Conference. 2005. p. 3194-3195.

lo más cercana posible a la referencia suministrada. De esta manera la señal de control pertinente es enviada a su uso en el proceso y las demás señales de control futuras son desechadas, luego de lo cual se repite el proceso haciendo uso de una estrategia deslizante que desplaza el horizonte hacia el futuro con el paso del tiempo¹¹. Este controlador se ha diseñado a partir de un modelo linealizado de la glucosa en la sangre para poder crear un sistema de control de lazo cerrado para una bomba de insulina que mejore el desempeño y robustez de controladores con funciones similares.

Figura 8. Esquema de un sistema de control predictivo basado en el modelo MPC



Fuente: RODRÍGUEZ, D.; BORDONS, C.

Y por consiguiente se ha ampliado el alcance con trabajos que tienen como objetivo poder utilizar controladores MPC en tiempo real con tarjetas de procesamiento. Esto con el objetivo de poder potencialmente ayudar a controlar las bombas de insulina

¹¹ RODRÍGUEZ, D.; BORDONS, C. Apuntes de ingeniería de control, análisis y control de sistemas en espacio de estado, identificación de sistemas de control adaptativo, control predictivo. Dpto. de Ingeniería de Sistemas y Automática. UPV, 2005, cap. 8.

que necesitan mantener el nivel medio de glucosa en un pequeño margen en una planta tan compleja como lo es el cuerpo humano¹².

2.6.2 Propuesta de modelo reducido del nivel de concentración de glucosa.

Este trabajo de investigación trató sobre el desarrollo de un modelo dinámico sintetizado del nivel de concentración de glucosa en la sangre, el cual fue hecho a partir del modelo dinámico de Sorensen. El modelo de Sorensen es una descripción bastante completa del comportamiento de la glucosa y la relación existente entre esta y las hormonas de insulina y glucagón. Este está representado en 19 ecuaciones diferenciales no lineales que, aunque haya sido basado en un paciente particular, puede generalizarse para simular sistemas de diferentes pacientes¹³.

Con el fin de diseñar un controlador de alto desempeño dinámico y robustez, es preferible disminuir la complejidad del sistema a controlar, por lo cual, tal sistema fue el objetivo del trabajo. Para obtener este modelo se analizó la sensibilidad de las variables ante la variación de sus parámetros y se realizó una identificación de modelos lineales que se aproximarán a la dinámica de la variable a controlar u observar en un determinado punto de operación. Esto resultando en varias funciones de transferencia de bajo orden para cada relación entrada-salida,

¹² David Padilla, Yasser Greyeb, "Diseño y simulación de un sistema de control predictivo para administrar la inyección de insulina en pacientes con diabetes tipo I". 2016.

¹³ J. Sorensen, "A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes", 1985.

identificando la variable a controlar en el paciente como la glucosa en la sangre y las entradas al proceso como la ingesta de glucosa y la inyección de insulina¹⁴.

2.6.3 Control de nivel de glucosa ante referencia variable usando máquinas de soporte vectorial. Se ha hecho la investigación de una alternativa de control del sistema de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I. Este control hace uso de una referencia de glucosa variable y de máquinas de soporte vectorial para estimar el nivel de ingesta de glucosa.

Las máquinas de soporte vectorial son un conjunto de algoritmos de aprendizaje supervisado los cuales son una buena opción cuando se tienen problemas de clasificación. La idea básica de éste es que, dado un conjunto de puntos o elementos, subconjunto de algún conjunto mayor, en el que cada punto pertenece a una de dos posibles categorías, un algoritmo basado en SVM construye un modelo capaz de predecir si un punto nuevo (de categoría desconocida) pertenece a una categoría o a la otra. Todo esto gracias a un entrenamiento previo de la máquina en la que se le envían datos numerosos pero limitados relacionados a los elementos que se quieren clasificar. Luego por medio del algoritmo de la SMV se puede predecir con un alto nivel de precisión la categoría a la que pertenecerán los elementos a clasificar. Estas características pueden ayudar a clasificar el nivel de

¹⁴ Maribel Anaya Vejar, "Propuesta de modelo reducido orientado hacia el control del comportamiento dinámico de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I". 2010

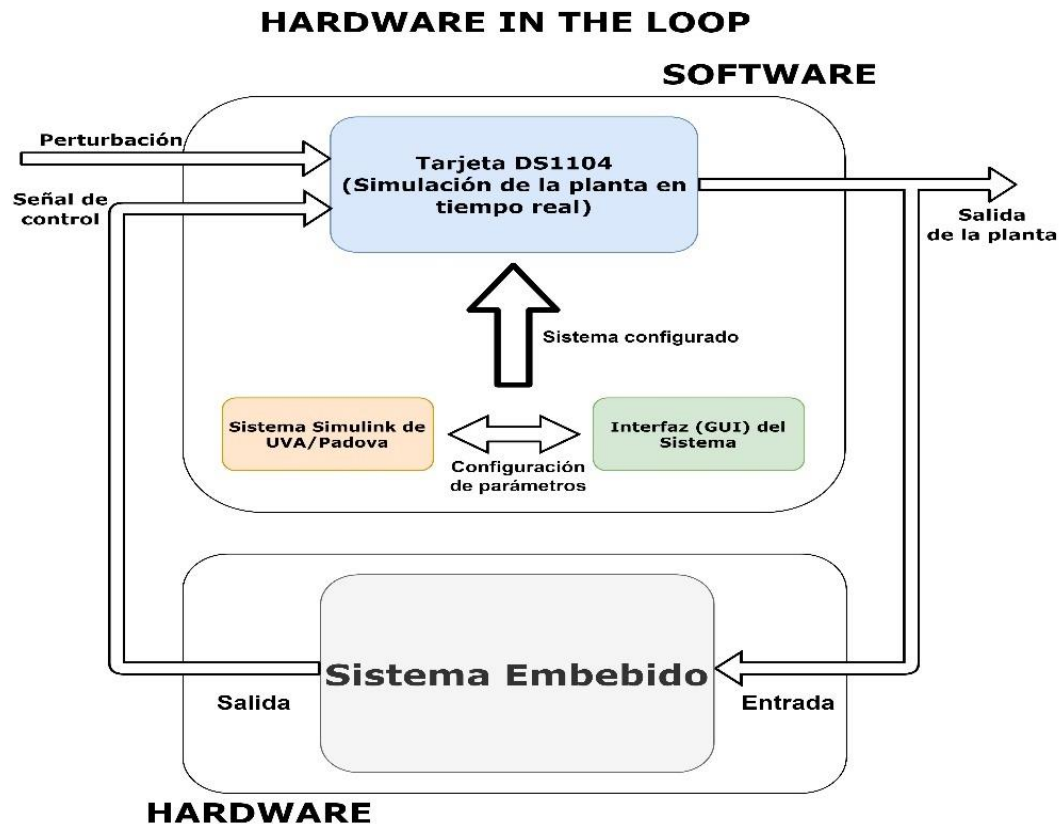
ingesta de carbohidratos dentro de algún rango específico de masa en gramos, para obtener mejores resultados a la hora del control del nivel de glucosa en la sangre¹⁵.

¹⁵ Eder Fernando Chaparro Díaz, Laura Rico Cogollo, “Control del nivel de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I ante referencia de glucosa variable, usando máquinas de soporte vectorial como estimador del nivel de ingesta de glucosa”, 2011

3. ESQUEMA PROPUESTO

El desarrollo del presente proyecto se dividió en varias etapas, planeadas para la obtención de un entorno “Hardware in the loop” eficiente en la prueba de sistemas embebidos para el control de la concentración de glucosa en el cuerpo humano. Como base de este entorno se tiene una versión MATLAB/Simulink del modelo UVA/Padova, creado para permitir su uso flexible en la comunicación con el hardware externo que se necesite.

Figura 9. Esquema Hardware-in-the-Loop propuesto

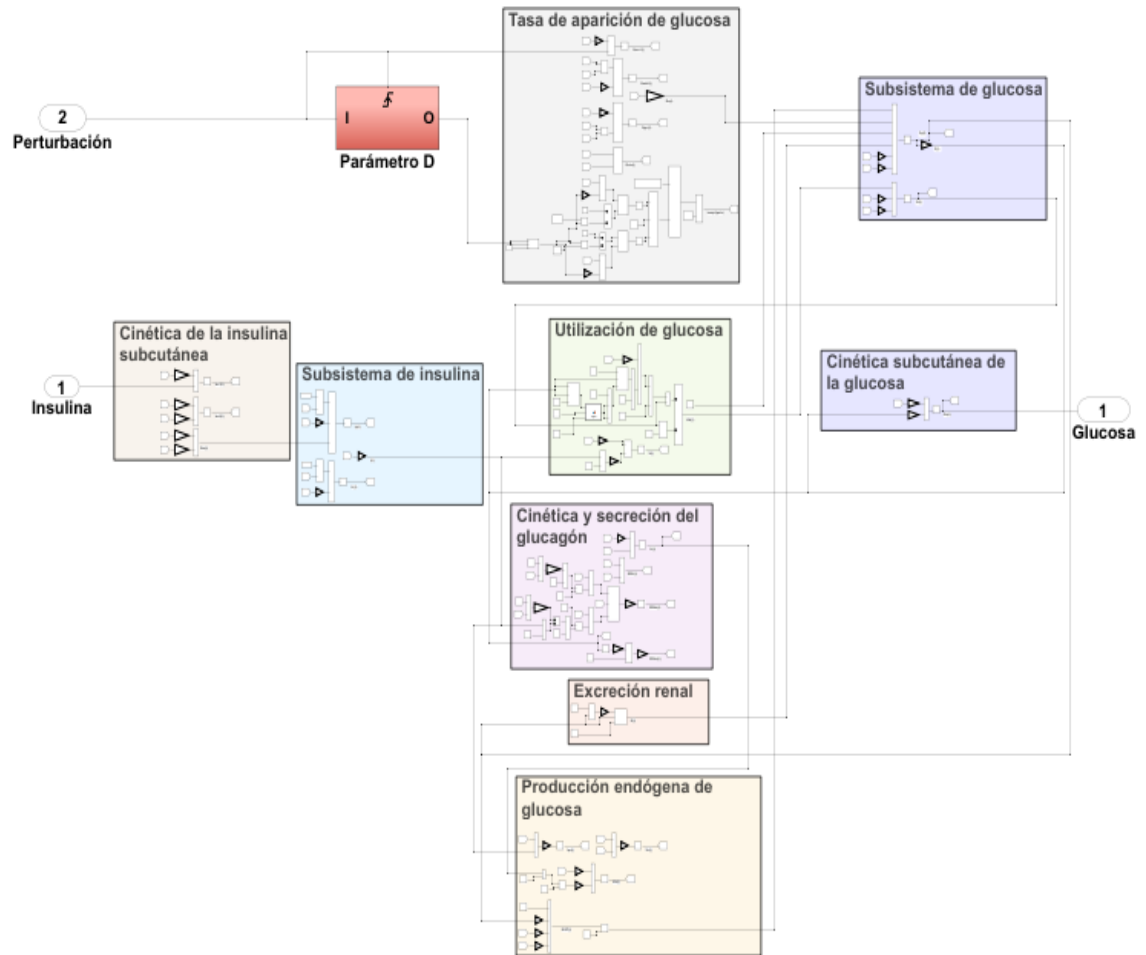


El modelo tiene bloques agregados que caracterizan varias bombas de insulina y sensores de glucosa presentes en la industria, para emular situaciones de la realidad. Además se obtuvo una interfaz de usuario (GUI) que permite la configuración de los parámetros del modelo y la situación de operación en tiempo real. Y finalmente, las etapas mencionadas fueron acondicionadas para su acoplamiento con la tarjeta DS1104 que permite la simulación en tiempo real y la comunicación con sistemas embebidos externos, tal como se puede ver en la Figura 9.

3.1 VERSIÓN MATLAB/SIMULINK DEL MODELO UVA/PADOVA

Para aprovechar la reconocida precisión del modelo UVA/Padova y a la vez evitar la inflexibilidad de la plataforma en la que este se ofrece, se procedió a la investigación del sistema dinámico que rige este modelo. Basándose en la documentación parcial del sistema de ecuaciones y los conjuntos de parámetros correspondientes a cada paciente del simulador T1DM, una versión del modelo en MATLAB/Simulink fue posible. En la Figura 10 puede verse el sistema obtenido y su división en subsistemas. Este describe la dinámica de las 18 variables de estado y contiene todas las constantes que calibran el sistema dependiendo del paciente a analizar, resultando en una precisa estimación de la concentración de glucosa.

Figura 10. Versión MATLAB/Simulink del simulador T1DM



La entrada **Perturbación** se refiere a las comidas que el sujeto consume en el día, dependiendo de lo escogido en la GUI, y afecta directamente el aumento del nivel de glucosa. La entrada de **Insulina** viene del modelo de bomba de insulina escogido y es la señal manipulada para controlar el nivel de glucosa, de manera que no perjudique al paciente.

3.2 CARACTERIZACIÓN DE BOMBAS DE INSULINA

Para una mejor representación de aplicaciones reales al utilizar el simulador objetivo del proyecto, se eligieron una variedad de bombas de insulina presentes en la industria para ser modeladas tomando en cuenta sus características y agregadas de manera opcional a la entrada de insulina del modelo. En el proceso de definición del modelo de estas bombas de insulina, se estableció que estas pueden ser descritas al considerar 3 características principales que la mayoría de las bombas de insulina, incluyendo todas las escogidas, tienen en común.

Cuantización de la cantidad insulina: Esta característica se debe a la incapacidad de una bomba de insulina de proveer una cantidad infinitamente precisa de insulina. Por lo cual cada una describe en sus manuales que la cantidad de insulina por unidad de tiempo que se puede inyectar debe ser escogida en incrementos de X unidades. Teniendo esto en cuenta, la insulina exacta que el controlador decide inyectar debe ser pasada por un apropiado cuantizador lo cual hace el control menos preciso.

Saturación de la rapidez de inyección: La capacidad física de las bombas les impide inyectar insulina con infinita rapidez, por lo tanto se les especifica una velocidad máxima y mínima a la que pueden inyectar insulina al paciente. Especificado como X unidades insulina por cada unidad de tiempo que pase.

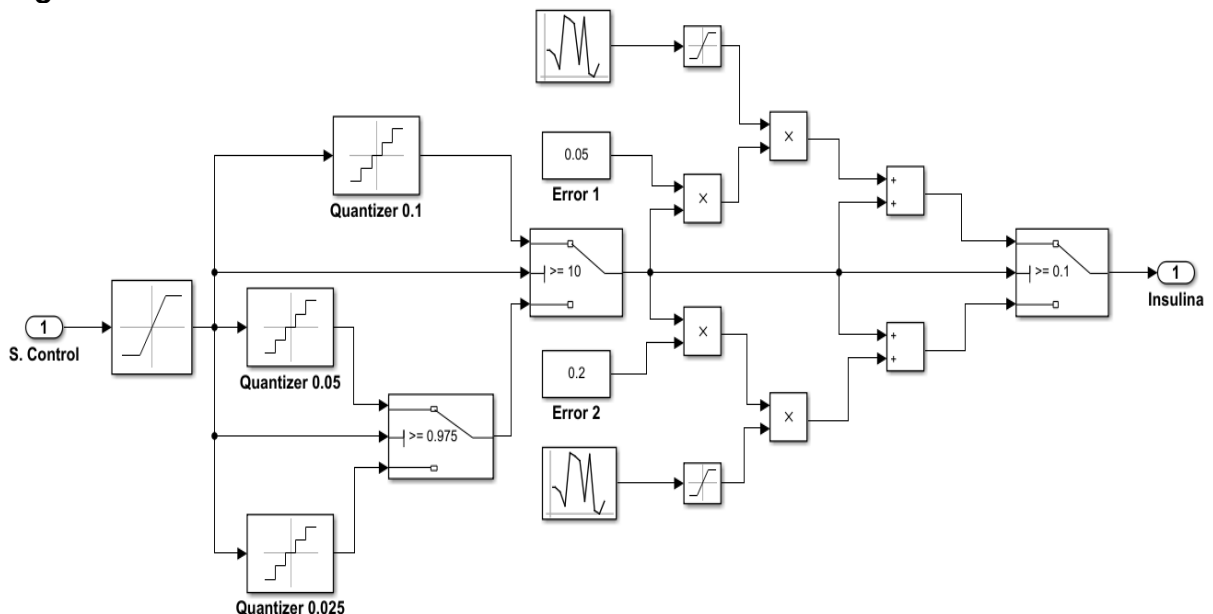
Error porcentual de la cantidad de insulina: Todo dispositivo electrónico no puede garantizar perfecta precisión en el cumplimiento de sus objetivos. Las bombas de insulina de la industria tienen un posible error porcentual a la hora de

inyectar insulina, correctamente documentado en sus especificaciones. Estos usualmente se especifican como $\pm X\%$ unidades de la cantidad inyectada en cualquier instante de tiempo.

Características individuales: Cada bomba de insulina puede tener particularidades únicas, como la variación del error porcentual, saturación y/o cuantización de la cantidad de insulina dependiendo de la cantidad que esté inyectándose en el momento.

Teniendo en cuenta que estas características se modelaron a partir de las especificaciones de 5 diferentes bombas de insulina, cuyos modelos son: MiniMed-670G, TFlex insulin pump, Anima insulin pump, Accu-Check y Omnipod insulin pump. A continuación se presenta la descripción en bloques de Simulink de la bomba de insulina MiniMed-670G y se documentarán los detalles de todas las bombas en la sección B de los anexos del presente documento.

Figura 11. Modelo Simulink de la MiniMed-670G



3.3 CARACTERIZACIÓN DE SENSORES DE GLUCOSA

Otra de las limitaciones físicas en una situación real de control por parte de un páncreas artificial está relacionada con el sensor que se le adhiere al paciente para medir su nivel de glucosa. La característica más importante del modelado de un sensor de glucosa es el retardo que se le agrega a la señal real, causando que la acción de un potencial controlador se vea afectada moderadamente. El retardo de un sensor de glucosa se presenta a causa del tiempo que dura el proceso de difusión entre la sangre y el fluido intersticial, este fluido es aquel que rodea a las células del cuerpo, por lo cual es sencillo de alcanzar con métodos poco invasivos¹⁶. Este retardo se puede definir como la representación matemática de la relación entre la sangre y el fluido intersticial el cual ha sido determinado de manera básica como se describe a continuación en la ecuación (48).

$$\frac{dy_m(t)}{dt} = -(k_3 + k_2)y_m(t) + k_1 \frac{V_b}{V_{isf}} y_{IV}(t) \quad (48)$$

Esta ecuación puede ser expresada como una función de transferencia al utilizar la transformada de Laplace, resultando en la ecuación (49).

$$G_s(s) = \frac{Y_m(s)}{Y_{IV}(s)} = \frac{K}{\tau_s s + 1} \quad (49)$$

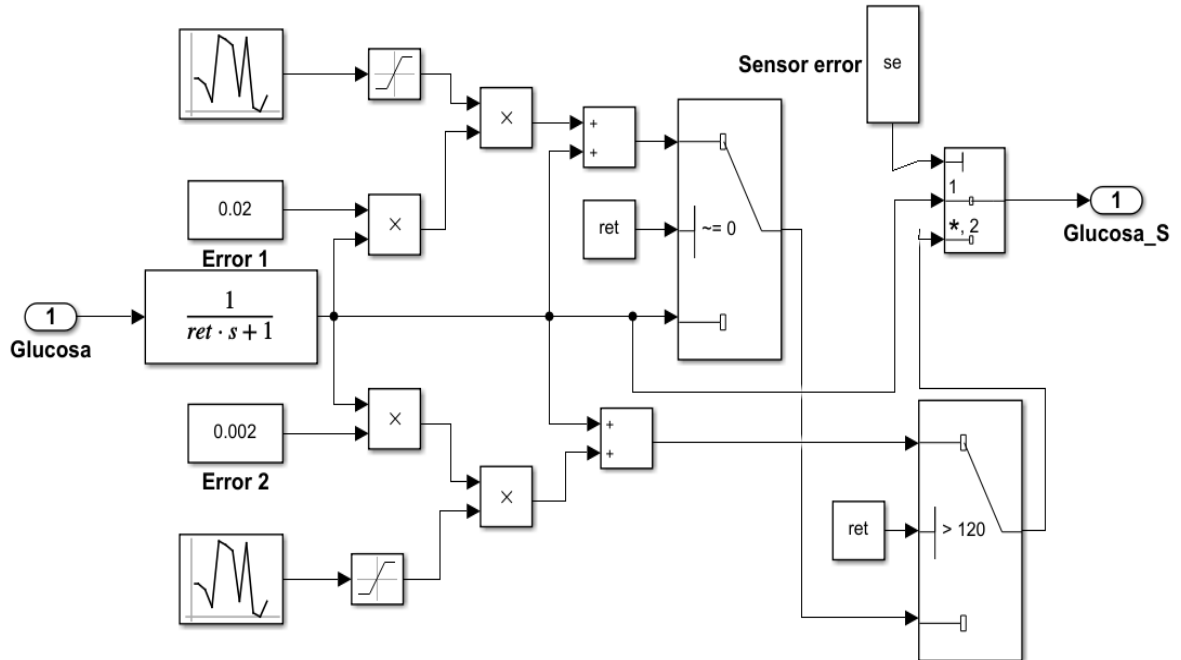
¹⁶ LAUREN M. HUYETT, Eyal Dassau, *et al.* Glucose Sensor Dynamics and the Artificial Pancreas. IEEE Control Systems Magazine. 2018. p. 32-35.

En esta ecuación se tiene una ganancia K , la cual puede ser asumida como una ganancia unitaria si se sabe que el sensor utilizado está calibrado apropiadamente. Y finalmente está la variable τ_s , la cual determina directamente que tantos segundos de retraso tiene el sensor de glucosa¹⁷. Teniendo en cuenta esta ecuación se realizó la investigación de varios sensores de glucosa actualmente en desarrollo usados en la academia para el desarrollo del páncreas artificial. Por lo cual se conoce que el sensor tipo subcutáneo tiene un retraso de entre 528 y 960 segundos, el sensor tipo intraperitoneal tiene un retraso de entre 162 y 510 segundos y por último uno de los tipos de sensores más rápidos es el sensor tipo electroquímico con retraso de entre 50 y 120 segundos¹⁸. Con esta información se procedió a investigar el error porcentual de cada tipo de sensor y se pudo describir el diagrama en bloques de estos, donde la variable **ret** describe el retraso en segundos.

¹⁷ *Ibíd.*, p. 31.

¹⁸ KERSTIN REERIN, Garry M. Steil, *et al.* Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. American Physiological Society. 1999. p. E561-E562.

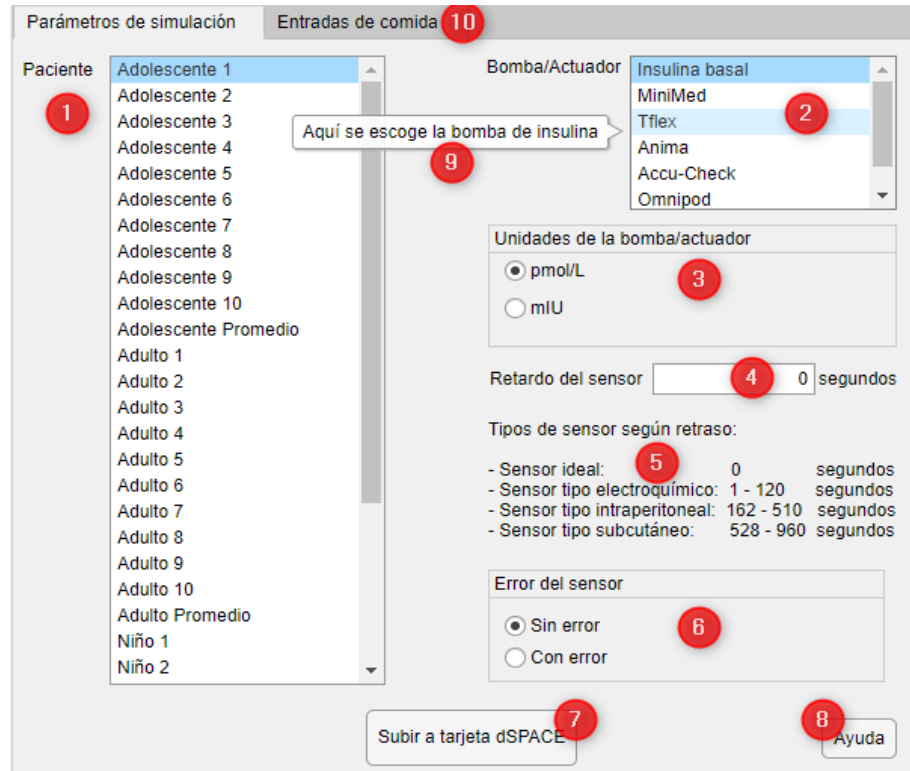
Figura 12. Representación Simulink del retardo real de un sensor



3.4 INTERFAZ DE USUARIO GRÁFICA (GUI)

Como objetivo de este proyecto también se tiene el diseño de una interfaz de usuario que permita manejar de manera sencilla los diferentes aspectos del simulador, incluyendo la elección de entradas de carbohidratos, elección del paciente a simular, bomba de insulina y/o sensor de glucosa. Además de esto se le ha agregado varias opciones útiles que serán descritas a continuación.

Figura 13. Interfaz de usuario gráfica, parte 1



En la Figura 13 se puede observar la interfaz de usuario utilizada para configurar el modelo con las opciones que se desean y subir a la tarjeta dSPACE para su simulación en tiempo real.

Pacientes (1): Lista de 33 conjuntos de parámetros del modelo de la glucosa en el cuerpo humano, tomados de 30 pacientes diferentes de los cuales 10 fueron adolescentes, 10 adultos y 10 niños; además de esto los 3 restantes son cada uno un promedio de los parámetros de cada grupo. En esta lista se selecciona el paciente que se quiere simular.

Bomba/Actuador (2): En esta lista se tienen 6 diferentes modelos para la bomba de insulina que se utiliza como entrada al modelo de glucosa del paciente escogido.

Cuatro de estas opciones tienen especificaciones tomadas de bombas de insulina existentes en la industria actual. La opción "Insulina basal" suministra como entrada de insulina solo a la insulina basal ya especificada para cada paciente. Por último, la opción "Ideal" suministra insulina sin ningún tipo de imperfecciones o limitaciones las cuales puede haber con los modelos de bombas tomadas de la industria.

Unidades de insulina de la bomba/actuador (3): Aquí se permite escoger dos tipos de unidades que son utilizadas frecuentemente en la industria, las cuales serían "pmol/L" que es la unidad por defecto utilizada por el modelo, tanto el original "UVA/Padova" como el presente simulador, y la unidad IU (Insulin Units) que es bastante utilizada en la medicina por pacientes, doctores y las industrias que manufacturan las bombas de insulina.

Retardo del sensor (4) (5): Aquí se puede elegir cuanto retardo en segundos tendrá el sensor del modelo, ya que los sensores de glucosa en la sangre usualmente tienen un retraso de varios minutos. En el caso de que se quiera ideal se puede dejar en 0 segundos. En caso de que se quiera simular con un sensor tipo electroquímico el retraso sería no más de 120 segundos, para la simulación con un sensor tipo intraperitoneal el retraso sería entre 162 y 510 segundos y para la simulación con un sensor tipo subcutáneo el retraso sería entre 528 y 960 segundos.

Error del sensor (6): Aparte del retraso del sensor también se puede elegir si se quiere que el sensor presente el error aleatorio característico de sensores reales, en caso de que se elija "Con error" este error será diferente para diferentes rangos de retraso. Si se elige 0 segundos de retraso entonces el sensor seguirá siendo ideal sin importar que se elija.

Botones de acción (7) (8): El botón (7) sube a la tarjeta dSPACE el modelo con todas las características elegidas en la interfaz. El botón (8) provee un archivo PDF con instrucciones sobre el uso de la interfaz.

Textos de ayuda (Tooltips) (9): Al mantener el puntero sobre una sección de la interfaz aparecerá un pequeño texto de ayuda.

Entradas de comida (10): Para elegir las entradas de comida se debe hacer clic en la pestaña señalada.

Activación de comida (11): Se pueden simular entre 1 y 5 comidas en un día, por cada comida que se quiere debe darse clic en el cuadro correspondiente.

Hora de la comida activada (12): Debe especificarse la hora y minuto exacto en que sucede la ingesta de cada comida activada.

Figura 14. Interfaz de usuario gráfica, parte 2

The image shows a software interface for configuring simulation parameters, specifically the 'Entradas de comida' (Food Inputs) tab. The interface is divided into two main sections: 'Parámetros de simulación' and 'Entradas de comida'. The 'Entradas de comida' section contains five rows, each representing a meal. Each row has a checkbox to activate the meal, followed by time selection fields (A las, 0 Horas, 0 Minutos), and a field for carbohydrate amount (Con 0 gramos de carbohidratos). A red circle with the number 11 is placed over the first meal's checkbox. A red circle with the number 12 is placed over the time selection fields of the third meal. A red circle with the number 13 is placed over the carbohydrate amount field of the fifth meal. A tooltip with the text 'Activar quinta comida' is displayed over the checkbox of the fifth meal. Below the meal rows, there is a field for 'Duración promedio comida' (Average meal duration) set to 15 minutos, with a red circle and the number 14 placed over it. At the bottom of the interface, there are two buttons: 'Subir a tarjeta dSPACE' and 'Ayuda'.

Comida	Activar	A las	Horas	Minutos	Carbohidratos
Primera comida	☐	A las	0	0	Con 0 gramos de carbohidratos
Segunda comida	☐	A las	0	0	Con 0 gramos de carbohidratos
Tercera comida	☐	A las	0	0	Con 0 gramos de carbohidratos
Cuarta comida	☐	A las	0	0	Con 0 gramos de carbohidratos
Quinta comida	☐	A las	0	0	Con 0 gramos de carbohidratos

Duración promedio comida: 15 minutos

Subir a tarjeta dSPACE Ayuda

Cantidad de carbohidratos (13): Debe especificarse que tantos carbohidratos contuvo dicha comida.

Duración promedio de las comidas (14): Se define el tiempo promedio o estimado que dura el paciente en comerse las comidas elegidas en el día.

4. RESULTADOS

Para la presentación de los resultados se tienen en cuenta los objetivos y el alcance definidos para el proyecto, los que especifican la obtención de un sistema flexible en MATLAB/Simulink emulando al modelo UVA/Padova del simulador T1DM. Este sistema con la posibilidad de especificar características como la ingesta de glucosa, la inyección de insulina, el paciente a analizar, sensores de glucosa y/o bombas de insulina. Además de esto crear una interfaz de usuario gráfica (GUI) para manejar de manera sencilla todas estas características. Y finalmente acondicionar este producto para la comunicación con la tarjeta dSPACE, creando un entorno de desarrollo “Hardware in the loop”.

4.1 VERIFICACIÓN Y VALIDACIÓN CON EL MODELO UVA/PADOVA DEL SIMULADOR T1DM

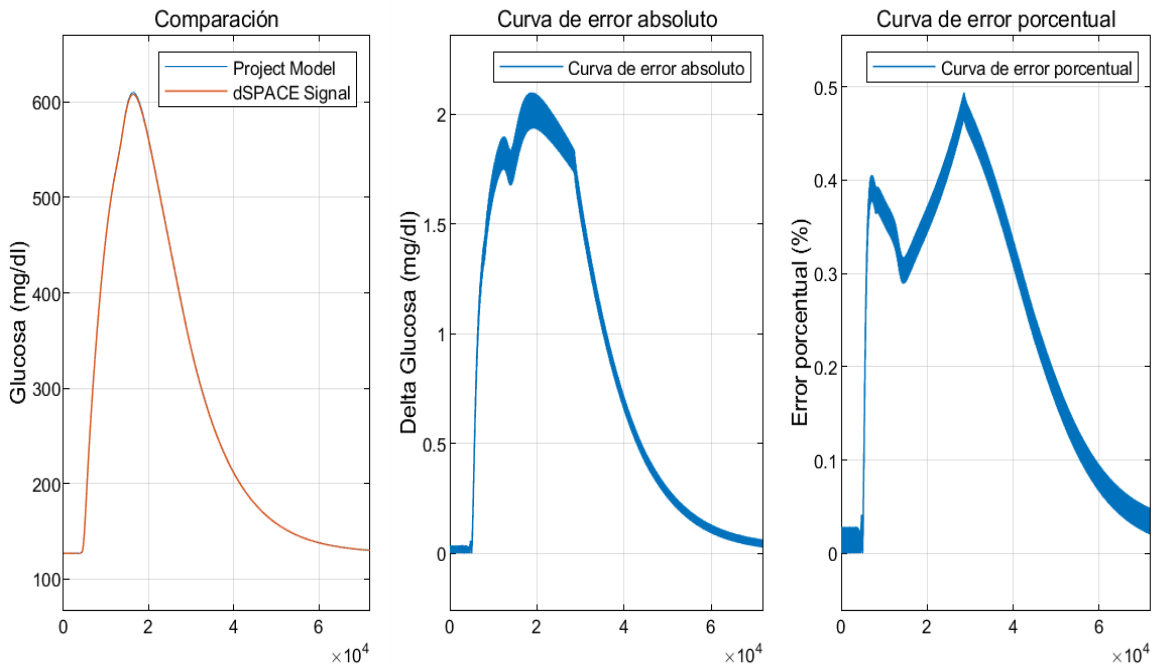
Existen varias técnicas en la literatura para realizar la verificación y validación de modelos. Por ejemplo, hacer diferentes pruebas del modelo a lo largo de una variedad de entradas y parámetros particulares, especialmente alrededor de las condiciones de operación definidas¹⁹. Para la correcta validación del modelo UVA/Padova, se realizaron múltiples pruebas sobre los pacientes disponibles, eligiéndolos aleatoriamente. Específicamente, se eligieron 3 pares de pacientes entre los 10 de cada categoría disponible (Adolescentes, adultos y niños), y se

¹⁹ E. YÜCESAN, C.-H, *et al.* Model Verification and Validation. Proceedings of the 2002 Winter Simulation Conference. 2002. p. 56-57.

compararon sus resultados con los del modelo UVA/Padova, calculando las curvas de error absoluto y error porcentual, las cuales son la diferencia absoluta y porcentual entre el modelo UVA/Padova y el modelo objetivo del presente proyecto, en cada instante de tiempo. Para tener en cuenta diferentes situaciones se realizaron estas pruebas 3 veces, con entradas de 1, 3 y 5 ingestas en el día. A continuación, se presentarán los resultados correspondientes a solo 1 paciente con cada tipo de entrada y se recopilarán los demás resultados en la sección A de los anexos a este documento.

4.1.1 Prueba de 1 ingesta. En la figura 15 se presentan los resultados de la comparación del modelo del proyecto con el modelo del simulador T1DM, utilizando varios pacientes.

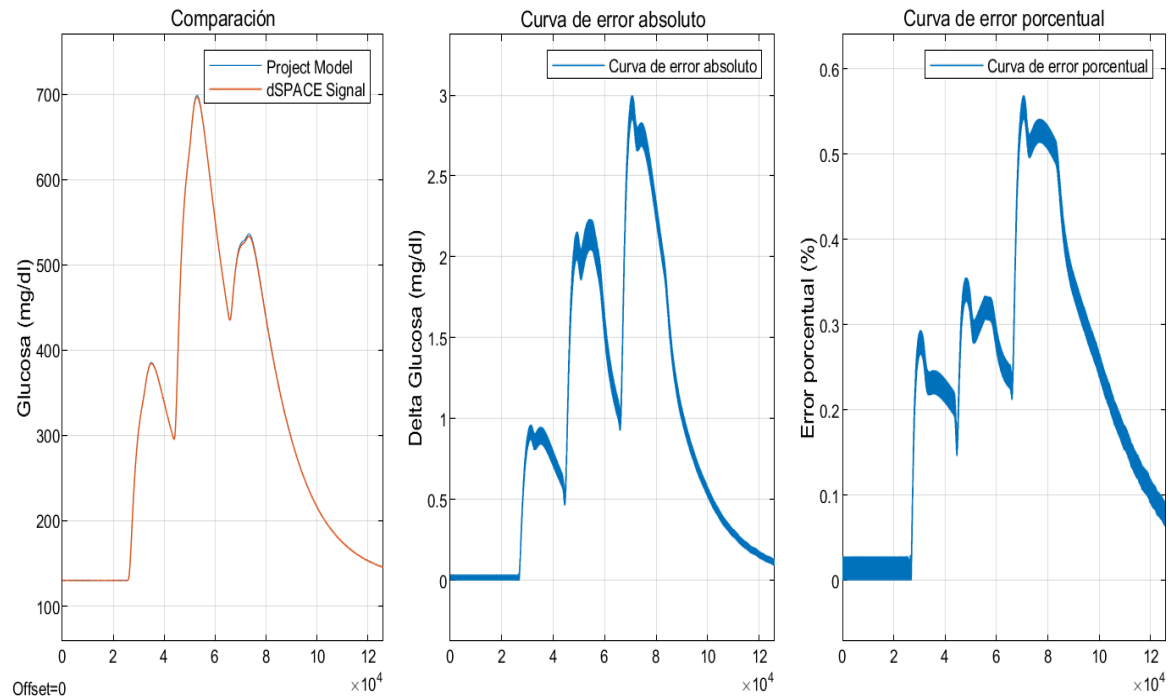
Figura 15. Resultados de simulación de 1 ingesta



Para la primera prueba se eligió aleatoriamente al adolescente número 3, con una ingesta única de 150 gramos de carbohidratos. Se puede observar que las gráficas de glucosa son similares, presentan un error porcentual máximo de 0.5% correspondiente a alrededor de 2 mg/dl de error absoluto a lo largo de la duración total de la prueba. Cabe recalcar que para la comparación se debió procesar la señal del modelo UVA/Padova con una interpolación con factor de 60, ya que el modelo original está en minutos y, para el objetivo de simulación en tiempo real, al modelo del presente proyecto debió hacerse un escalamiento temporal a segundos. Como resultado las curvas de error presentan un ruido despreciable en cada paso del muestreo.

4.1.2 Prueba de 3 ingestas. Esta es la situación más regular si se considera el hábito humano de alimentarse 3 veces al día con un desayuno, almuerzo y cena. Para este tipo de pruebas resalta la inflexibilidad del modelo UVA/Padova para asignar un tiempo exacto a cada ingesta de comida, ya que los tiempos de alimentación solo pueden ser a las 07:00 a.m., 12:00 p.m., 04:00 p.m., 06:00 p.m. y a las 11:00 p.m. El simulador del proyecto presenta la mejora de poder asignar un tiempo exacto en horas y minutos desde las 12:01 a.m. hasta las 11:59 p.m. En el caso de la prueba visualizada a continuación se utilizaron las horas 07:00 a.m., 12:00 p.m. y 06:00 p.m. como tiempo de cada alimentación.

Figura 16. Resultados de simulación de 3 ingestas

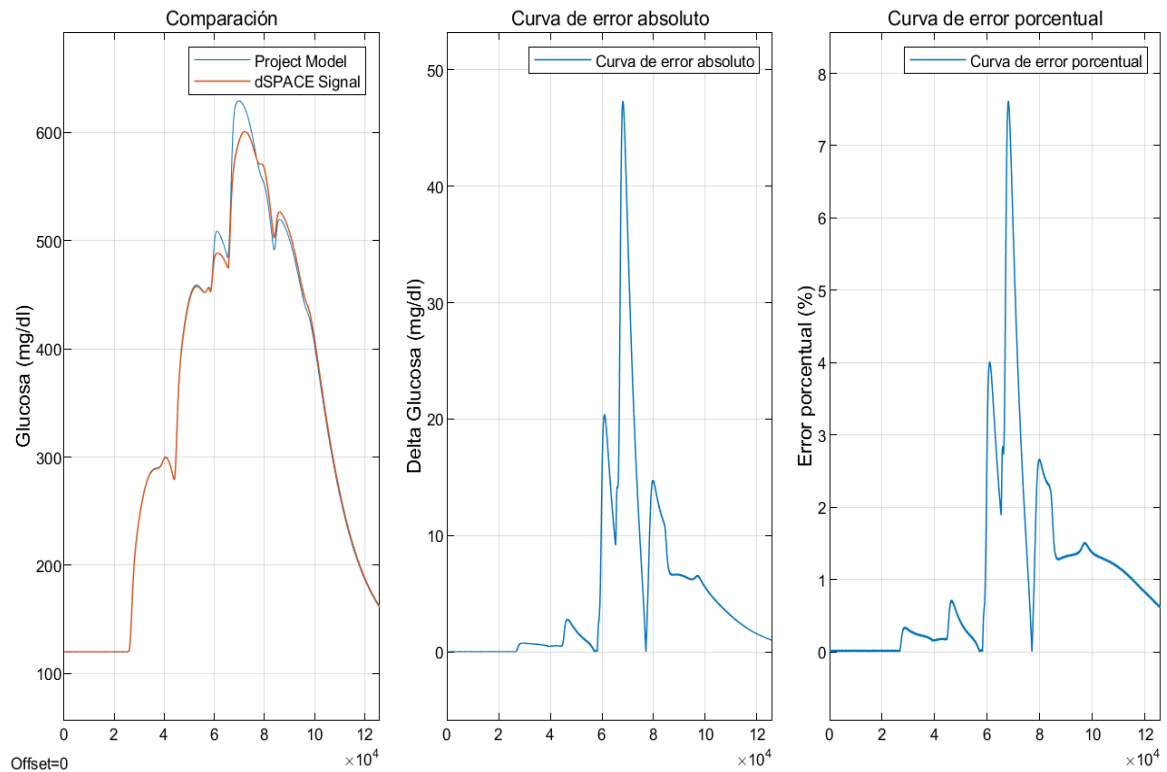


Para la prueba se utilizó una cantidad de carbohidratos de 95 gramos, 170 gramos y 80 gramos para el desayuno, almuerzo y cena respectivamente con los parámetros del adulto número 8. Para un total de 345 gramos de carbohidratos en todo el día, lo que se clasifica como una alimentación ligeramente pasada de carbohidratos para el rango de 225 a 325 gramos que se recomienda²⁰. Para esta situación también se puede observar una similitud entre las gráficas con un error porcentual que no sobrepasa el 0.6% o menos de 3 mg/dl de diferencia entre los modelos.

²⁰ 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture.
<https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>. Accessed Sep. 7, 2018.

4.1.3 Prueba de 5 ingestas. Finalmente se hizo la comparación de varios pacientes cuando recibían 5 ingestas en un solo día, este tipo de alimentación no es tan inusual ya que existen muchas dietas donde la persona se alimenta más de 3 veces en un día. En este caso se ingiere algún bocadillo o bebida extra, los cuales pueden tener una alta cantidad de carbohidratos, como ejemplo, una botella coca cola de alrededor de 500 ml puede llegar a tener 40 gramos de carbohidratos.

Figura 17. Resultados de simulación de 5 ingestas



Se puede observar en la Figura 19 que, al hacer la comparación entre simulaciones con entrada de 5 ingestas en el día, el modelo del proyecto presenta diferencias notorias al iniciar la 3ra ingesta comparándose con el modelo UVA/Padova. Las

entradas de comida fueron en todas las horas disponibles con el simulador T1DM y con una cantidad de carbohidratos de 70, 100, 50, 80 y 55 gramos en orden cronológico para los parámetros del adolescente número 9. Como resultado se puede ver un error en el modelo para seguir a la glucosa después de varias perturbaciones (ingesta de carbohidratos), errores porcentuales que llegan a ser de alrededor de un 7.5% o una diferencia absoluta de hasta casi 50 mg/dl. En vista de estos resultados se puede concluir que uno de los límites del simulador del proyecto es la incapacidad de emular el modelo UVA/Padova fielmente cuando se le añade una entrada de 5 ingestas, en uno o más de los pacientes diabéticos disponibles.

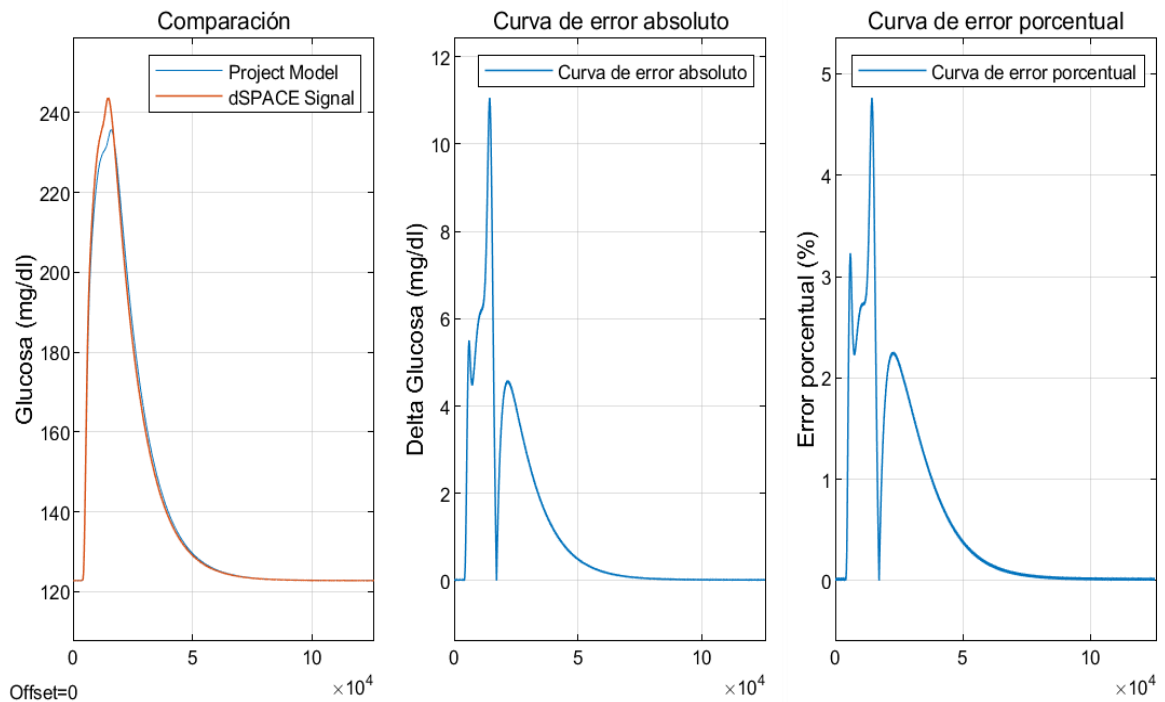
4.2 PRUEBA DE ESTRÉS

Para seguir con la correcta validación del modelo, se procede a realizar una prueba de estrés. Este concepto es utilizado principalmente en temas de salud cuando se hace una prueba cardiovascular sobre un sujeto sometido a actividad física intensa, este concepto es similar a la prueba realizada en el simulador [*]. Se hicieron simulaciones con entradas de carbohidratos e insulina hasta el límite que sería lógico variarse en situaciones de la vida real. En este caso, comer cantidades mínimas de carbohidratos es fácil, por lo cual cantidades de hasta 5 gramos no sería ilógico. Sin embargo el límite lógico para grandes cantidades es un hecho de gran variación y con poca documentación científica, por lo cual se eligió un límite arbitrariamente grande, en este caso de 1 kilogramo de carbohidratos, en una sola alimentación. Esto considerando el recomendado 325 gramos por día, se puede considerar una buena guía para el límite superior de gramos de carbohidratos.

Otros límites para probar fueron inyectar 0 pmol/L de insulina y también 5 veces la insulina basal normal cuando se alimenta el paciente analizado.

4.2.1 Límite inferior de ingesta de comida. Se verificó mediante múltiples simulaciones, que el límite inferior en el cual la prueba de estrés empieza a afectar al modelo del proyecto es aproximadamente 29 gramos de carbohidratos, en los cuales a los 25 gramos se observa la tendencia de aumento del error en comparación con el modelo UVA/Padova.

Figura 18. Resultados de simulación con límite inferior de ingesta

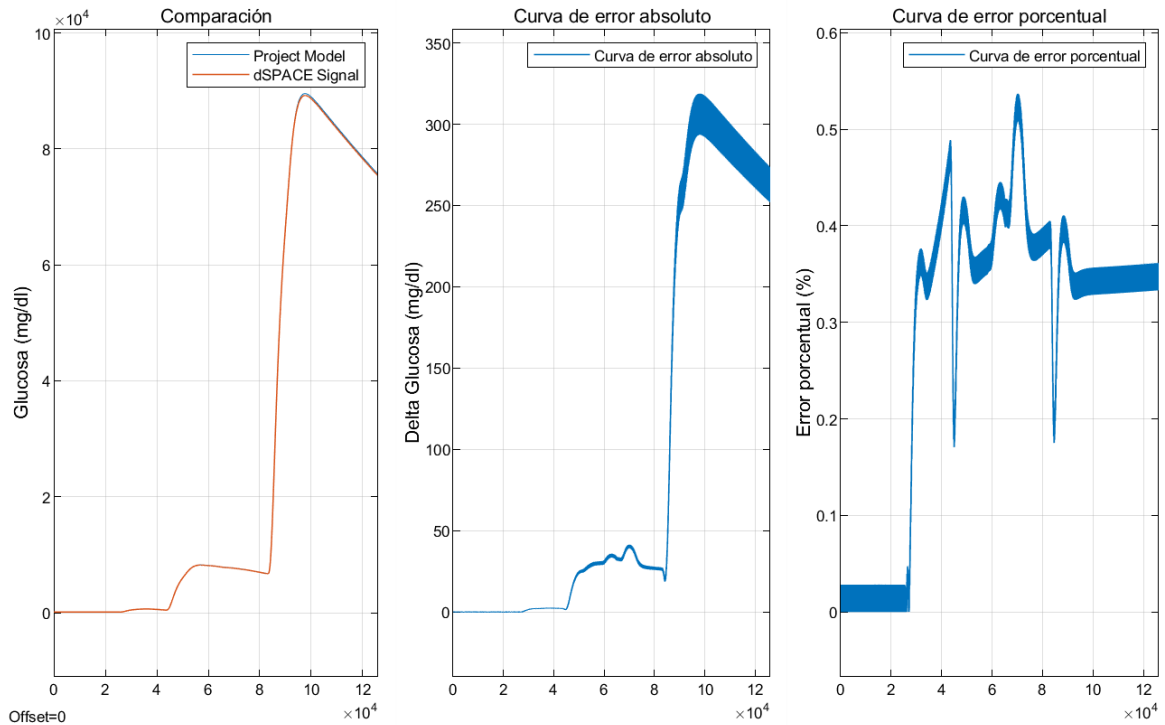


Para la prueba observada en la Figura 21 se utilizaron los parámetros del niño 8, se aprecia que el modelo del proyecto presenta un error significativo con respecto al

modelo UVA/Padova cerca al pico de la señal de glucosa. Esta prueba llegó a tener un error de casi el 5% o 11 mg/dl, cantidad considerable si se tiene en cuenta la baja concentración de glucosa al ingerir pocos carbohidratos (para un paciente diabético) y que el error aumenta aún más con menos carbohidratos.

4.2.2 Límite superior de ingesta de comida. De igual manera se hicieron pruebas de estrés para determinar el límite superior en donde el modelo del proyecto empieza a presentar errores considerables en comparación al modelo UVA/Padova. Sin embargo, en este caso el error porcentual nunca subió más allá del 0.55%. Para llegar a estos resultados se realizaron varias pruebas con 3 ingestas de 100 gramos, 1 kilogramo y 10 kilogramos cronológicamente, para el paciente niño 5 en el caso de la Figura 19. La última comida sería solo una prueba teórica para verificar que la tendencia se mantiene. Se puede observar que el error porcentual cambia rápidamente cuando la variación de glucosa es mayor y se estabiliza en alrededor de un 0.35% cuando la influencia inmediata de los carbohidratos termina. Adicionalmente, el error absoluto es grande debido a los niveles elevados que alcanza la gráfica.

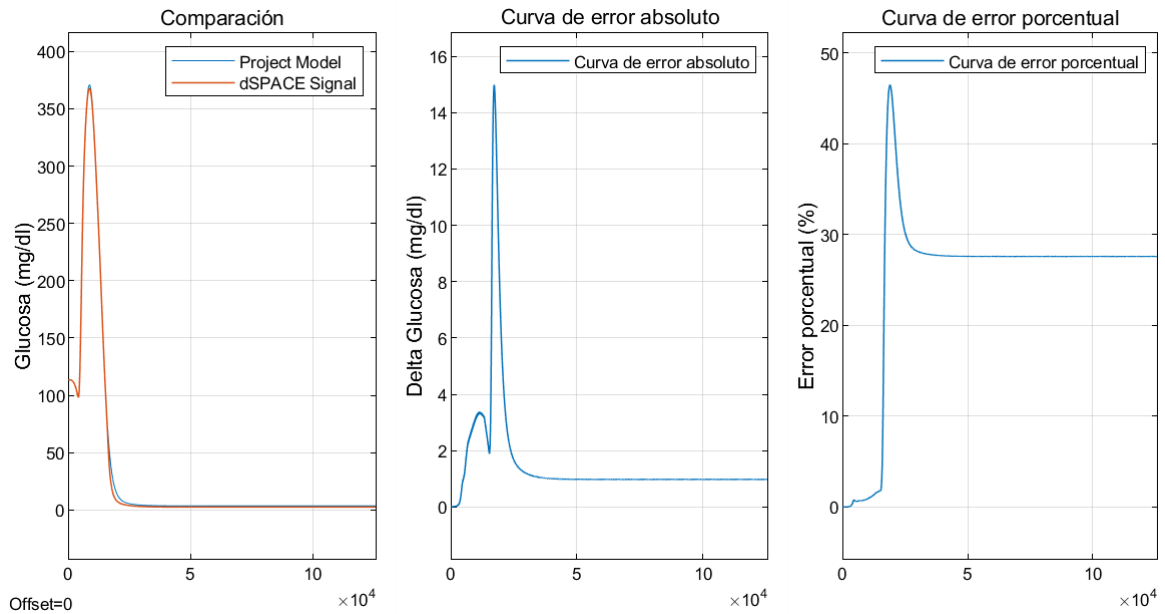
Figura 19. Resultados de simulación con límite superior de ingesta



Cabe recalcar que los datos son teóricos para probar los límites de similitud entre los simuladores, ya que no es saludable para un paciente presentar una concentración de glucosa en la sangre sobre los 1000 mg/dl.

4.2.3 Límite superior de inyección de insulina. Esta situación está relacionada directamente con la condición de hipoglicemia en el cuerpo humano, ya que la insulina inhibe la concentración de glucosa en la sangre, sin embargo, la situación reflejada en la Figura 20 es una representación puramente teórica, ya que a estos niveles de glucosa el paciente fallecería.

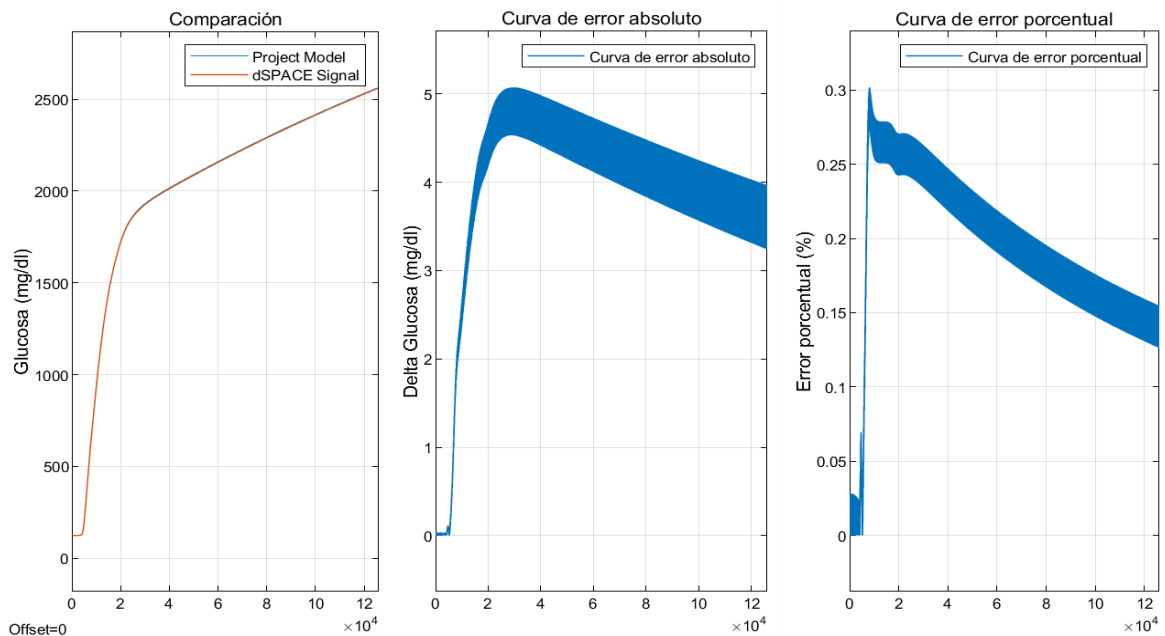
Figura 20. Resultados de simulación con límite superior de insulina



Se puede observar la respuesta del adulto 9 con una sola comida de 200 gramos de carbohidratos, las gráficas de los modelos son similares en esta situación, aunque el error porcentual se hace muy grande cuando la gráfica se aproxima a 0, esto lógico considerando la alta precisión que un sistema aproximado a 0 necesita. Sin embargo, se puede notar una diferencia grande cuando el nivel de glucosa tiene una variación negativa muy fuerte, de más de 10 mg/dl aún bajo los 100 mg/dl, lo que puede ser fatal para un paciente en estado de hipoglicemia. Teniendo esto en cuenta es evidente que el simulador del proyecto tiene problemas siguiendo variaciones negativas rápidas comparado al T1DM.

4.2.4 Límite inferior de inyección de insulina. Por último, en la sección de pruebas de estrés estaría la total carencia de inyección de insulina, lo cual dejaría al paciente diabético sin el mínimo control de su concentración de glucosa e inevitablemente causaría hiperglucemia, a niveles letales como se puede ver en la Figura 21.

Figura 21. Resultados de simulación con límite inferior de insulina



Para esta prueba con el paciente niño 4 se asignó de entrada una sola porción de 190 gramos de carbohidratos e insulina en 0 pmol/L. Como resultado se puede observar una diferencia mínima entre las gráficas, con un máximo error porcentual del 0.3% y error absoluto de alrededor de 5 mg/dl, una diferencia pequeña considerando la alta concentración de glucosa en este caso. Por lo que, en casos

de hiperglicemia, especialmente cuando la variación del nivel de glucosa no es muy abrupta, la aproximación excelente.

4.3 VALIDACIÓN DEL ENTORNO “HARDWARE-IN-THE-LOOP”

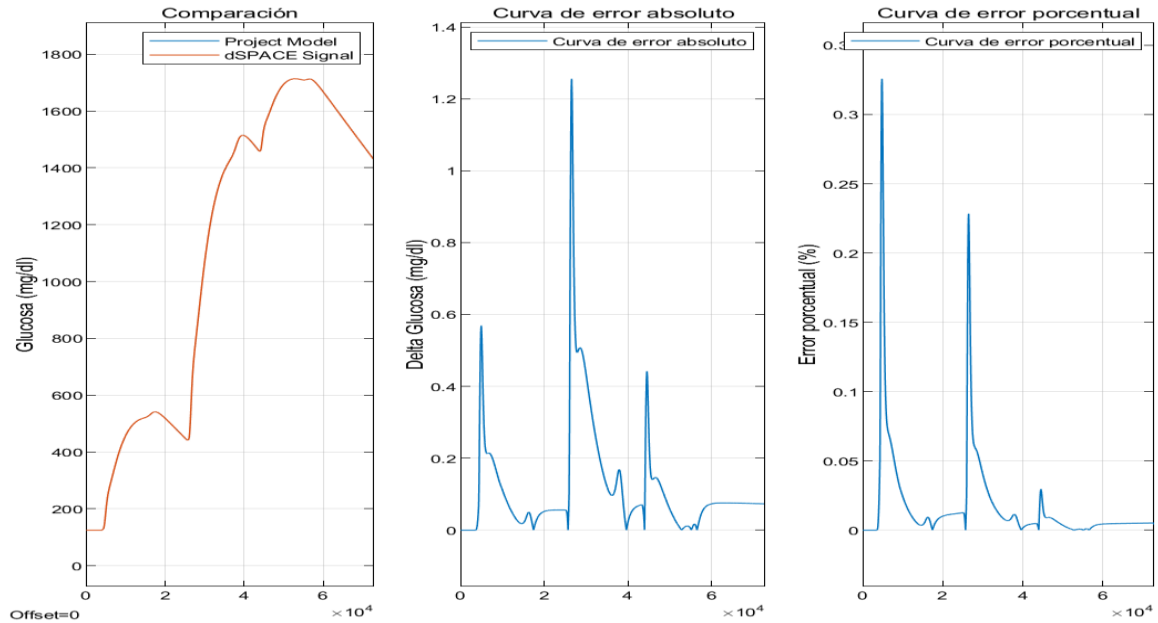
El objetivo final de este proyecto es tener el modelo de glucosa UVA/Padova, funcionando digitalmente en una plataforma flexible, junto a una interfaz gráfica adecuada en donde se puedan elegir los parámetros a usar, modelos de actuadores y sensores. Lo que debe asociarse a la tarjeta dSPACE, preparada para la conexión de cualquier sistema embebido de control que se esté desarrollando, creando un entorno “Hardware in the loop”.

En vista de esto se llevaron a cabo pruebas para validar el cumplimiento del objetivo. Se eligieron como pruebas para esta validación, la simulación en tiempo real de varios pacientes en la tarjeta dSPACE sin ningún sistema embebido conectado, para observar la precisión de simulación del hardware sin interferencias; y luego se procedió a programar varios controladores simples en un microcontrolador genérico, las simulaciones se realizaron usando el ATmega328P, buscando probar la efectividad de la plataforma HIL para la prueba rápida y eficiente de varios controladores.

4.3.1 Simulación en tiempo real del modelo. Para poder construir un modelo un modelo parametrizado en la DS1104 debe abrirse la interfaz del proyecto, elegir la configuración deseada y dar clic en “Subir a tarjeta dSPACE”. Luego de lo cual en el software de la tarjeta estará disponible el modelo para iniciar una simulación en

tiempo real. La prueba realizada utilizó los parámetros para el paciente niño 9, con tres comidas de 80, 170 y 70 gramos de carbohidratos en orden cronológico.

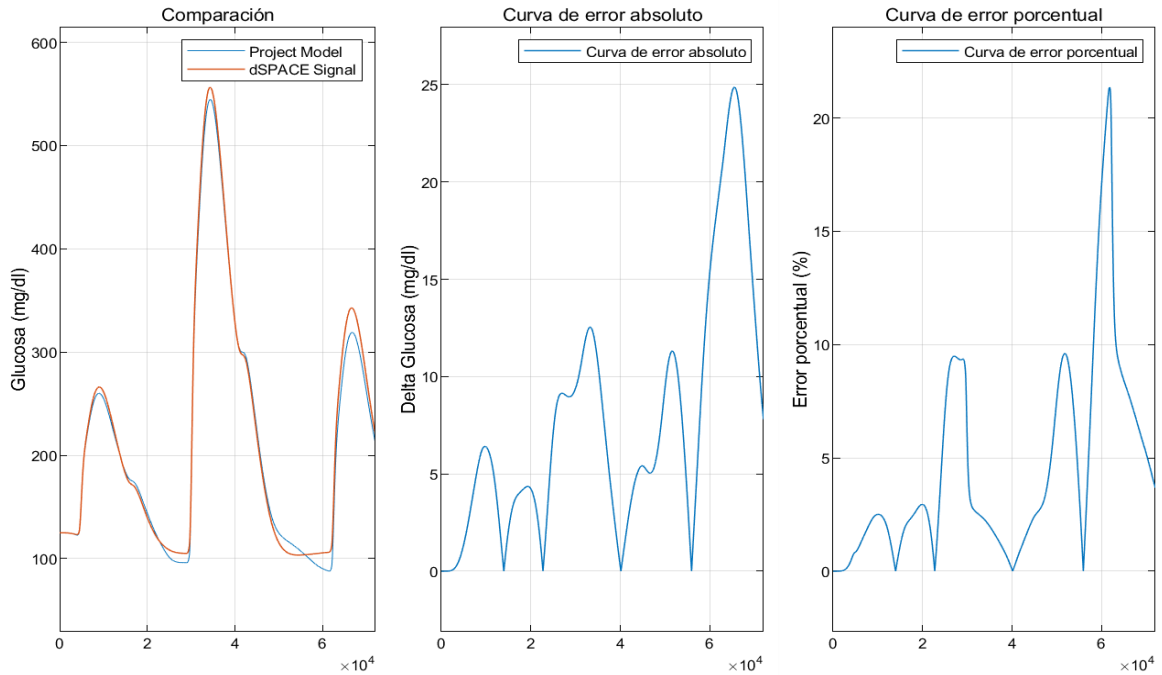
Figura 22. Resultados de la simulación del modelo en tiempo real



Se puede observar en la Figura 22 que la tarjeta DS1104 emula correctamente el modelo UVA/Padova con su procesador. Hay diferencias mínimas, con un error del 0.35% máximo cuando la señal realiza un cambio repentino, después el error se estabiliza nuevamente en menos de un 0.01%. Estos resultados demuestran que cualquier sistema embebido conectado a la tarjeta recibe una buena aproximación del sistema real simulado, y por lo tanto la tarjeta cumple su rol como modelo de planta real en el entorno HIL.

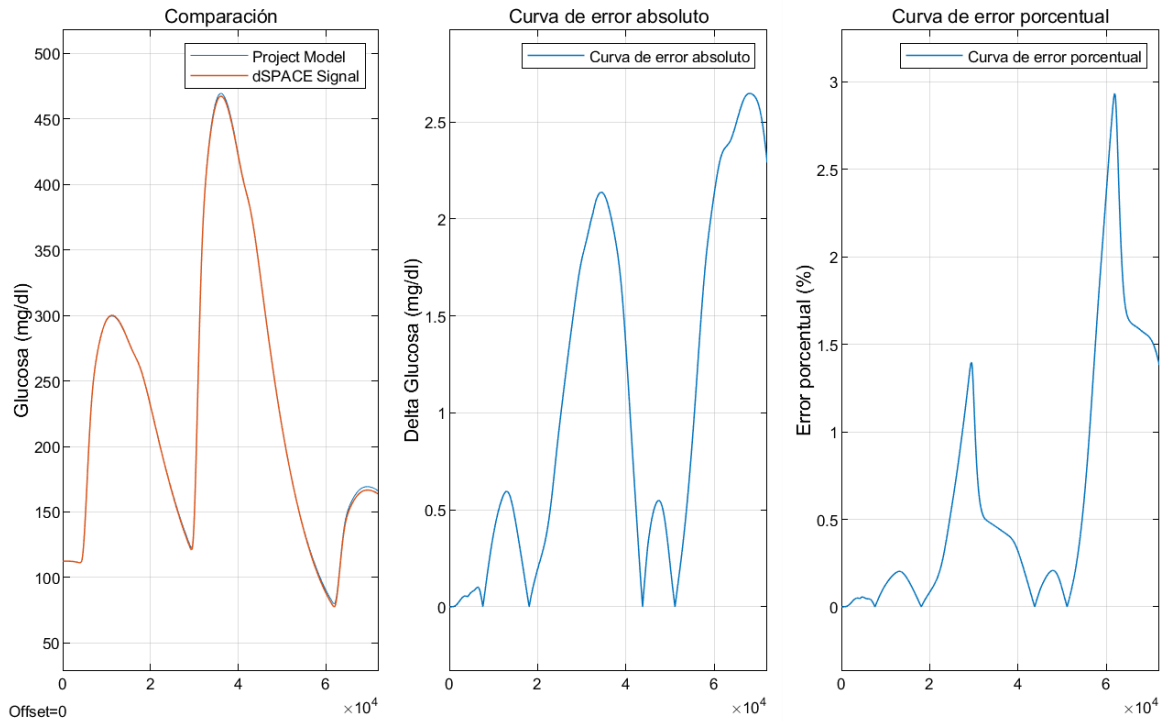
4.3.2 Simulación HIL en tiempo real del modelo controlado. Se procede a hacer las pruebas con los algoritmos de controladores programados en el microcontrolador ATmega328P. Estos controladores fueron diseñados para demostrar que el entorno HIL cumple con el objetivo de permitir probar diferentes controladores de manera eficiente haciendo uso del modelo UVA/Padova como planta, con sus actuadores y sensores modelados. No se hizo énfasis en el desempeño de los controladores diseñados debido a la complejidad de controlar la glucosa del modelo diabético. Los controladores fueron tipo PD, con pequeñas adiciones condicionales para mejorar un poco su desempeño. Para hacer una comparación adecuada, se realizó primero una simulación con un controlador PD sintonizado para el modelo con los parámetros del niño 9 en Simulink, con actuador y sensor ideal. Esta simulación se comparó con la prueba realizada en tiempo real con actuador y sensor variados. La prueba consistió en el niño 9 alimentándose 3 veces en un día con 50, 150 y 80 gramos de carbohidratos en orden cronológico.

Figura 23. Resultados de la simulación en tiempo real con controlador 1



Se puede observar en la Figura 23 que los resultados difieren de manera significativa. Esto se debe principalmente a la baja resolución de inyección de insulina por parte de las bombas y al ruido presente durante la simulación HIL. La insulina entregada idealmente por el controlador puede llegar a ser de 0.00144 IU (Insulin Units), pero la resolución de la bomba de insulina modelada utilizada en la prueba es de 0.01 IU. Además de esto la mayoría de las bombas presentan un error de hasta el 20% cuando inyecta cantidades muy pequeñas de insulina lo que aumenta su error. Esto quiere decir que, para llegar a tener un buen control automático de la diabetes en un futuro, se deben crear bombas de insulina aún más precisas.

Figura 24. Resultados de la simulación en tiempo real con controlador 2



Se hizo una prueba con el segundo controlador diseñado, que fue condicionado para dejar de inyectar insulina siempre que la razón de cambio de la glucosa fuera negativa, sus resultados se ven en la Figura 24. La prueba consistió en el adolescente 8 alimentándose 3 veces en el día con 90, 180 y 50 gramos de carbohidratos en orden cronológico. En este caso se utilizó la mejor bomba de insulina con una resolución de 0.001 IU y un error en cualquier rango de insulina del 5%. Como resultado, se puede ver una mejora en el seguimiento de la simulación de tiempo real con respecto a la ideal, demostrando nuevamente que, el correcto funcionamiento de un control automático para este sistema necesita de una mejora en las bombas de insulina presentes en la industria.

5. CONCLUSIONES

- En las pruebas realizadas con 1, 2 y 3 ingestas de carbohidratos usando cantidades mayores o iguales a 30 gramos, el error porcentual no sobrepasa el 1%. Por lo tanto, el simulador del proyecto muestra resultados satisfactorios debido a que presenta una diferencia despreciable respecto al modelo UVA/Padova en escenarios cotidianos para un paciente diabético.
- Para altas cantidades de carbohidratos durante las ingestas simuladas, buscando obtener altos niveles de glucosa en sangre en el paciente, el error absoluto aumentó proporcionalmente con el nivel de glucosa, por esta razón, se analizó el error porcentual que no superó el 0.55%. El simulador pudo describir con precisión la dinámica de glucosa de una persona en estado de hiperglicemia.
- Para elevadas dosis de insulina durante la simulación, buscando llevar la glucosa en sangre del paciente a niveles por debajo del basal y generar condiciones de hipoglicemia, el error absoluto es alrededor de 10 mg/dl para variaciones negativas rápidas. En vista de esto, el simulador muestra considerable imprecisión, considerando que se necesita un manejo delicado de la glucosa en sangre para estos niveles.
- Se verificó que la tarjeta DS1104 es capaz de emular con exactitud la configuración de la planta programada en su procesador, teniendo en cuenta que presentó errores porcentuales en sus resultados de 0.35% y 0.01% en comparación con el sistema ideal en Simulink. A su vez, responde de manera

adecuada a varios dispositivos programados como controladores como el ATmega328P.

- Para una apropiada descripción de las situaciones reales en este contexto, se investigó y modeló correctamente bombas de insulina y sensores de glucosa presentes en la industria. Como resultado se pudo identificar la limitación de las bombas actuales para controlar con precisión cantidad de insulina que se debe inyectar, en vista de que el error generado puede llegar a ser de más del 20%. Se pudo evidenciar que la solución es el desarrollo de bombas de excelente precisión, que pueden mantener el error en menos de un 3%.
- Con el objetivo de manejar todas las características de la planta de una manera simple y eficiente, se creó una interfaz de usuario gráfica con las características ya mencionadas. El GUI es capaz de cargar el modelo a la DS1104 rápidamente, sin utilizar muchos recursos y permite escoger entradas de carbohidratos más detalladas, en contraste con el GUI del T1DM.

6. RECOMENDACIONES

- En un futuro se debe realizar una adecuada investigación para que el simulador de este proyecto sea una representación aún más exacta del modelo UVA/Padova, para lo que se recomienda la realización de una depuración de las situaciones más inexactas documentadas en la sección de resultados, comparando todas las señales de las variables de estado del modelo UVA/Padova y determinando la posible fuente de los errores.
- Debe hacerse una investigación más extensiva de, no solo los actuadores y sensores actualmente en la industria, sino también de aquellos dispositivos en desarrollo por parte de la academia, y así tener disponibles bombas de insulina con características lo suficiente precisas para el control automático de glucosa en pacientes diabéticos que se desea tener en un futuro.
- Mejorar el entorno “Hardware in the loop”, buscando alternativas de software o de hardware que permitan la total integración y conexión del GUI con el hardware que hace de planta real en el entorno HIL.

BIBLIOGRAFÍA

2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>. Accessed Sep. 7, 2018.

CHIARA DALLA MAN, Francesco Micheletto, *et al.* The UVA/PADOVA Type I Diabetes Simulator: New Features. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2014. p.26.

COLIN D. MATHERS, Dejan Loncar. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. 2011. p.7-9.

David Padilla, Yasser Greyeb, “Diseño y simulación de un sistema de control predictivo para administrar la inyección de insulina en pacientes con diabetes tipo I”. 2016.

Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. 2010. p.7.

E. YÜCESAN, C.-H, *et al.* Model Verification and Validation. *Proceedings of the 2002 Winter Simulation Conference*. 2002. p. 56-57.

Eder Fernando Chaparro Díaz, Laura Rico Cogollo, “Control del nivel de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I ante referencia de glucosa variable, usando máquinas de soporte vectorial como estimador del nivel de ingesta de glucosa”, 2011

J. Sorensen, “A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes”, 1985.

KERSTIN REERIN, Garry M. Steil, *et al.* Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. American Physiological Society. 1999. p. E561-E562.

LAUREN M. HUYETT, Eyal Dassau, *et al.* Glucose Sensor Dynamics and the Artificial Pancreas. IEEE Control Systems Magazine. 2018. p. 32-35.

M. BACIC, IEEE member. On hardware-in-the-loop simulation. 44th IEEE Conference on Decision and Control, and European Control Conference. 2005. p. 3194-3195.

Maribel Anaya Vejar, “Propuesta de modelo reducido orientado hacia el control del comportamiento dinámico de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo I”. 2010

RODRÍGUEZ, D.; BORDONS, C. Apuntes de ingeniería de control, análisis y control de sistemas en espacio de estado, identificación de sistemas de control adaptativo, control predictivo. Dpto. de Ingeniería de Sistemas y Automática. UPV, 2005, cap. 8.

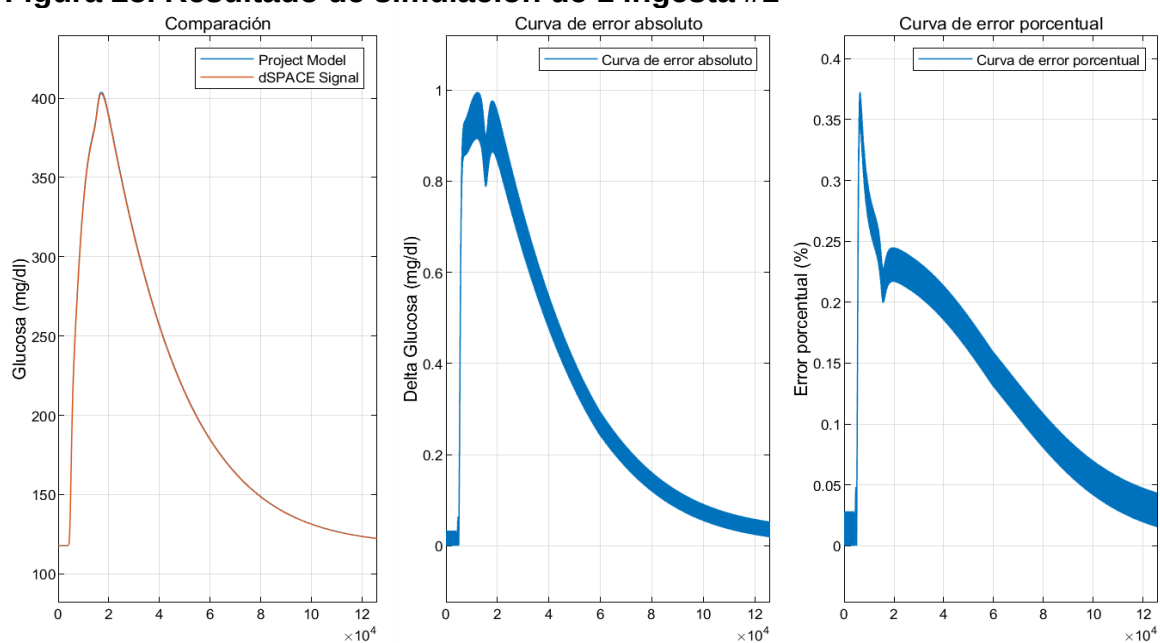
RUDY BILOUS, Richard Donnelly. Handbook of Diabetes, 4th edition. Wiley-Blackwell, 2010. p.3. ISBN 978-1-4051-8109-0

ANEXOS

Anexo A.

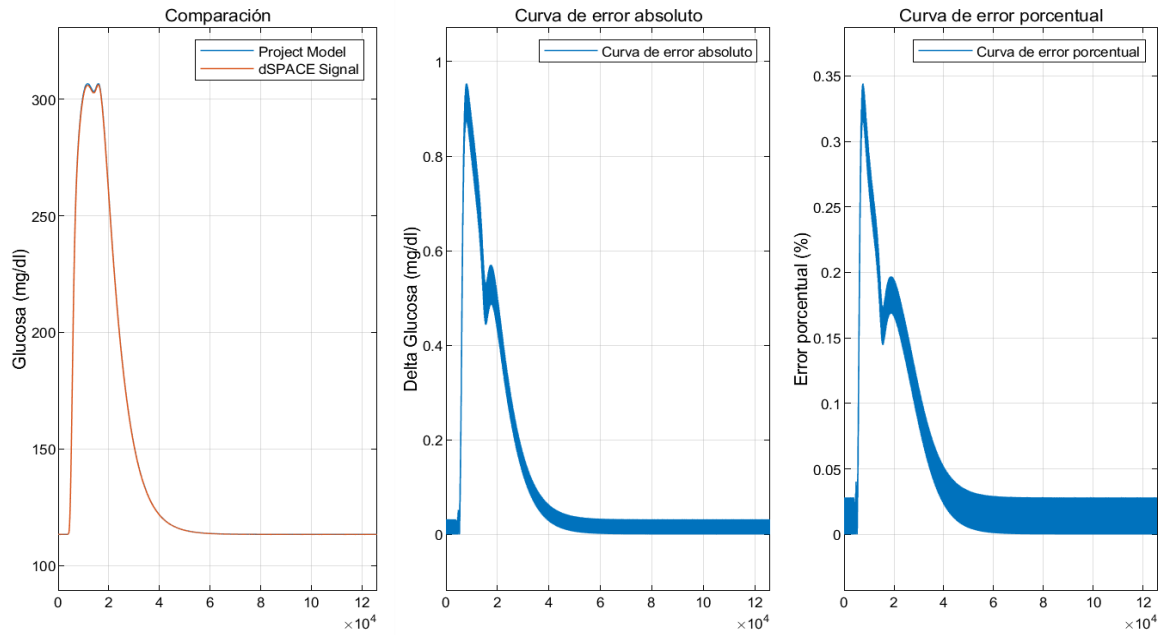
Compilación de resultados de las pruebas comparativas para la validación del modelo del proyecto

Figura 25. Resultado de simulación de 1 ingesta #1



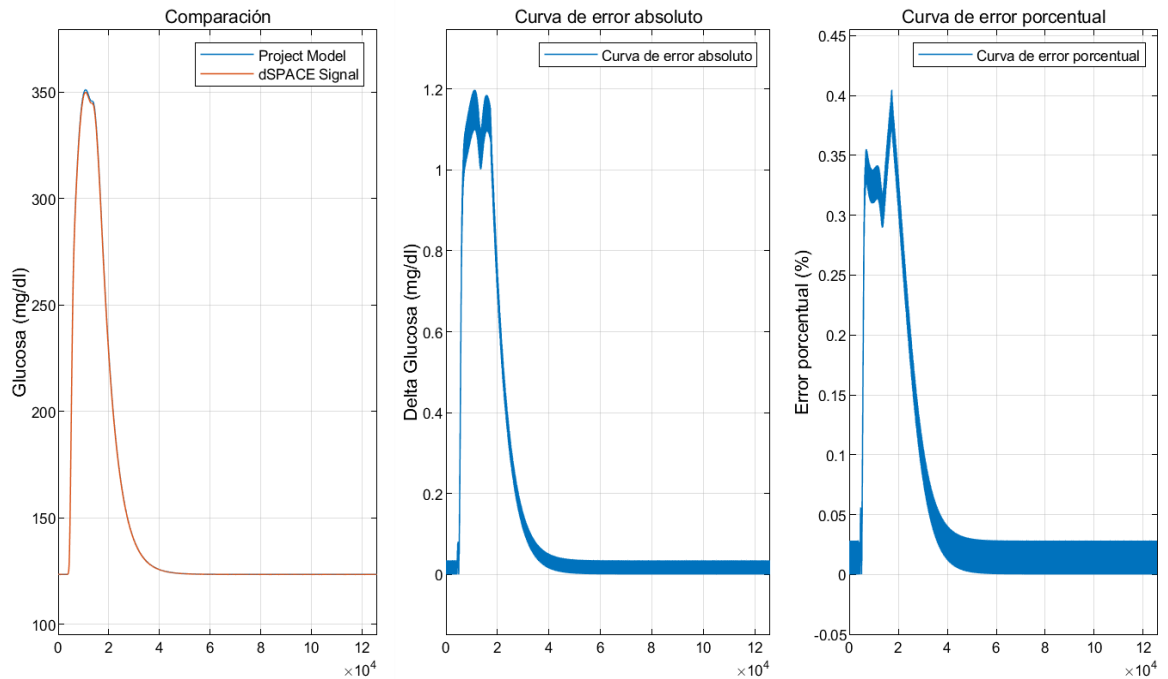
Situación: Adolescente número 5 con 1 ingesta de 100 carbohidratos.

Figura 26. Resultado de simulación de 1 ingesta #2



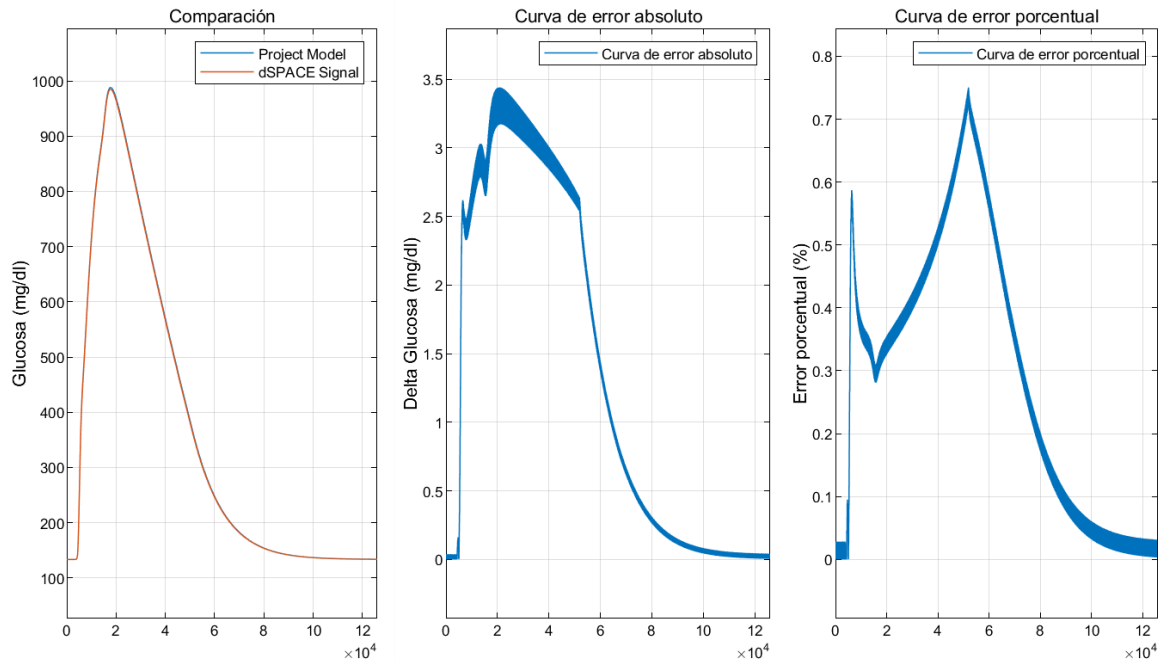
Situación: Adulto número 5 con 1 ingesta de 120 carbohidratos.

Figura 27. Resultado de simulación de 1 ingesta #3



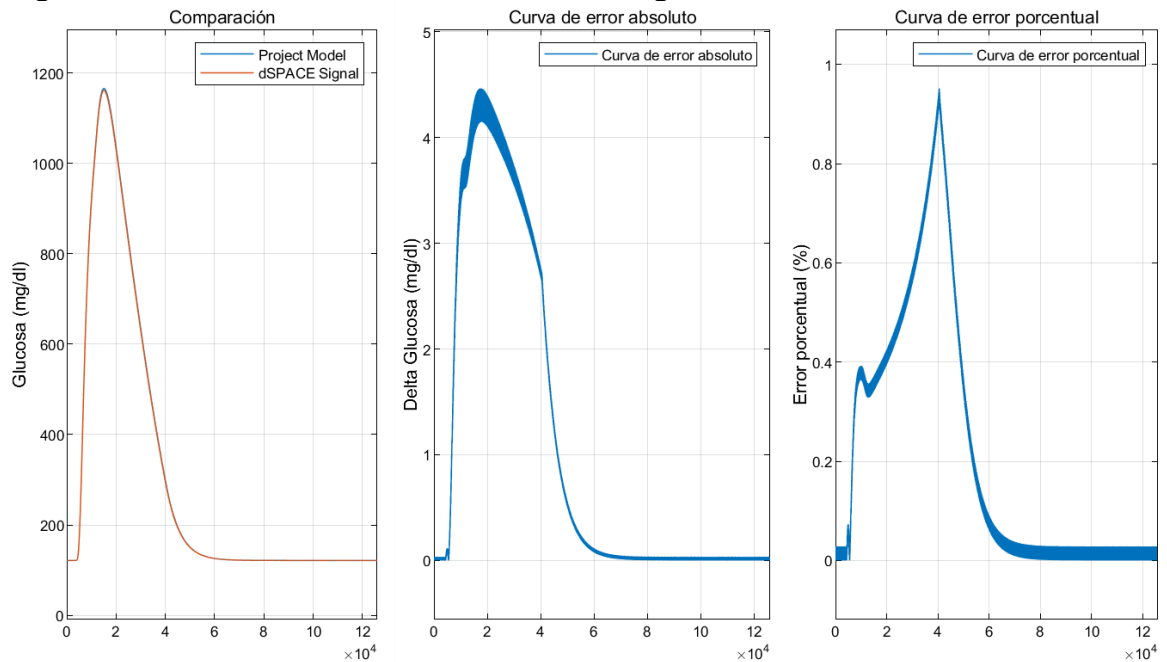
Situación: Adulto número 2 con 1 ingesta de 130 carbohidratos.

Figura 28. Resultado de simulación de 1 ingesta #4



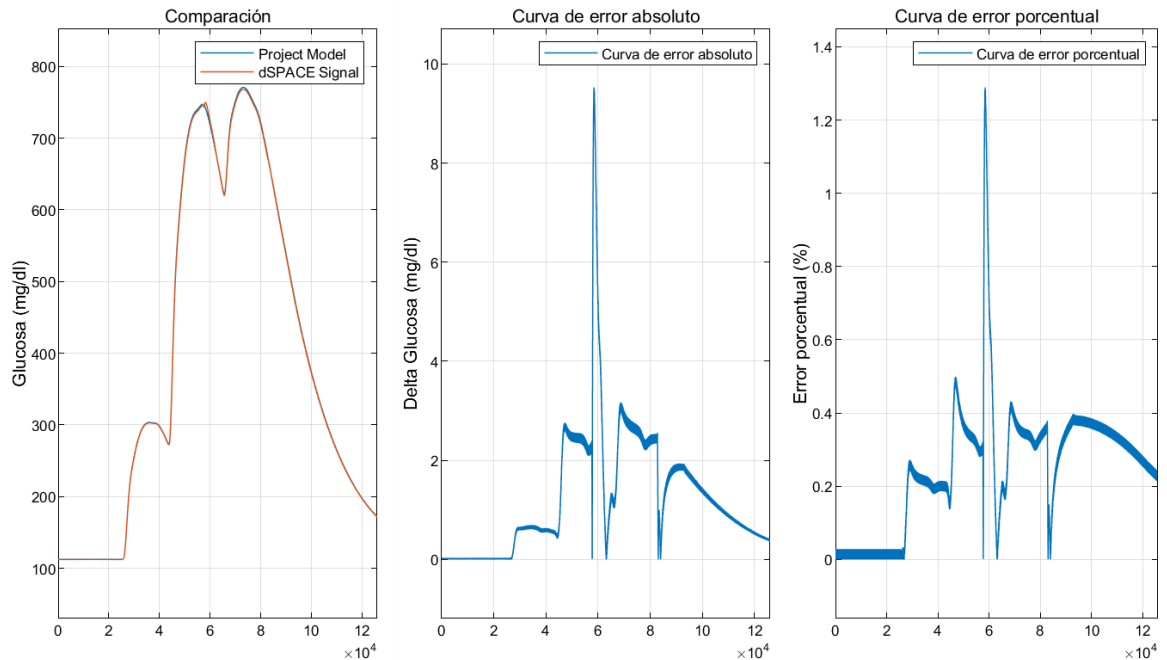
Situación: Niño número 10 con 1 ingesta de 180 carbohidratos.

Figura 29. Resultado de simulación de 1 ingesta #5



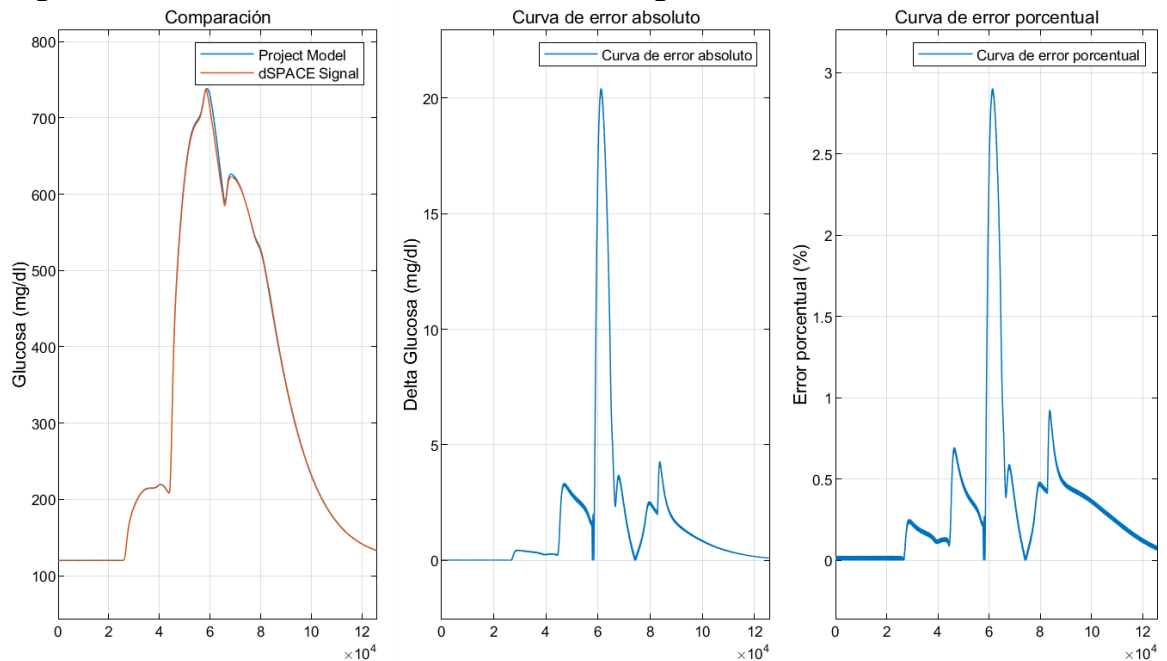
Situación: Niño número 5 con 1 ingesta de 170 carbohidratos.

Figura 30. Resultado de simulación de 3 ingestas #1



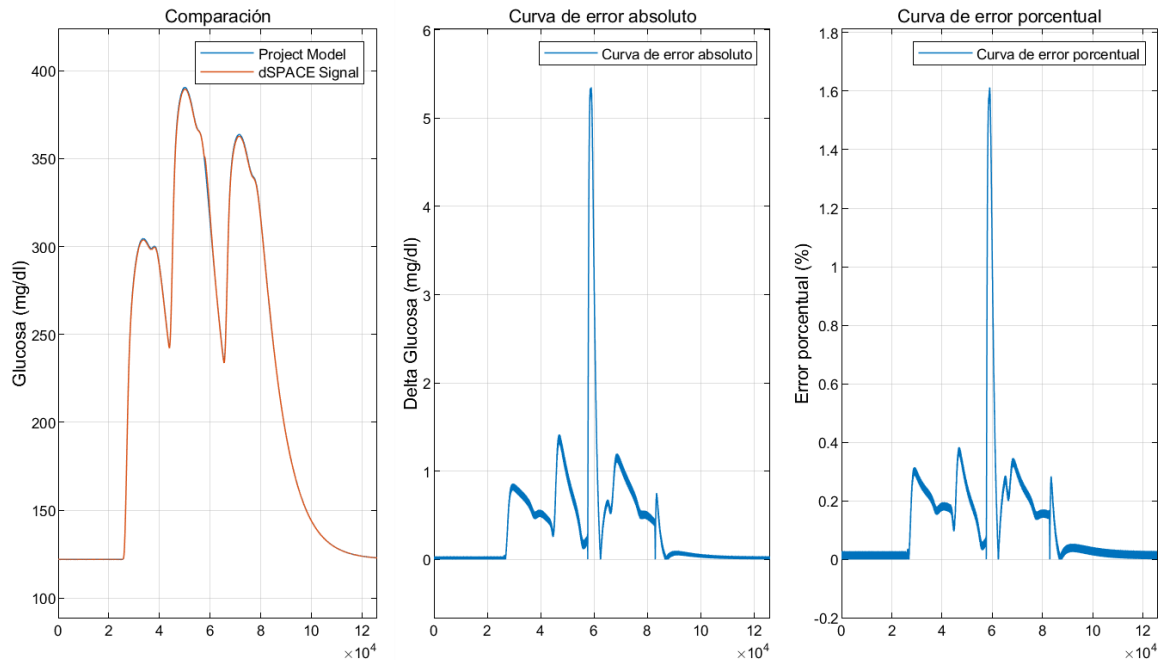
Situación: Adolescente número 8 con 3 ingestas de 70, 170 y 90 carbohidratos en orden cronológico.

Figura 31. Resultado de simulación de 3 ingestas #2



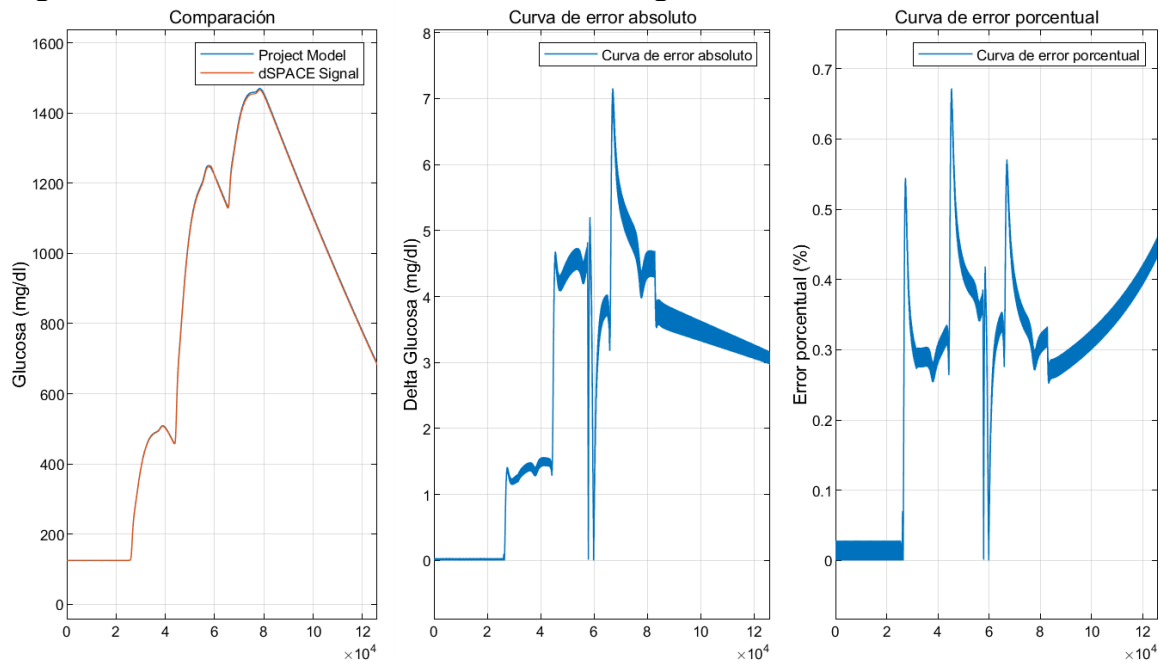
Situación: Adolescente número 9 con 3 ingestas de 40, 200 y 70 carbohidratos en orden cronológico.

Figura 32. Resultado de simulación de 3 ingestas #3



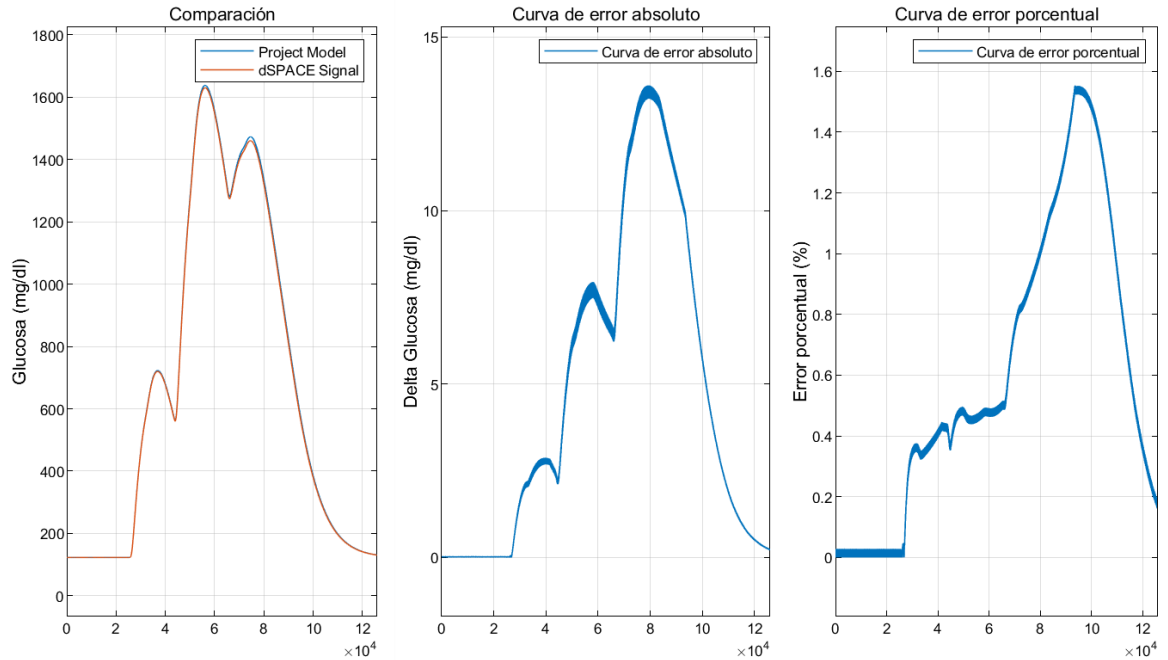
Situación: Adulto número 1 con 3 ingestas de 90, 100 y 90 carbohidratos en orden cronológico.

Figura 33. Resultado de simulación de 3 ingestas #4



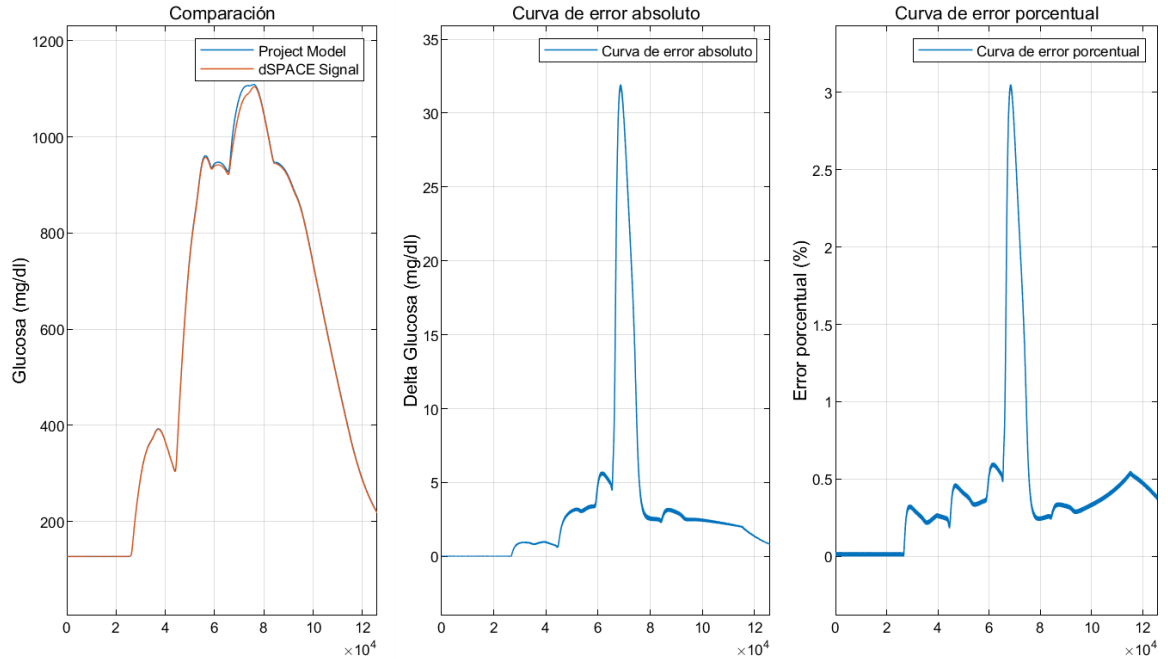
Situación: Niño número 9 con 3 ingestas de 75, 140 y 80 carbohidratos en orden cronológico.

Figura 34. Resultado de simulación de 3 ingestas #5



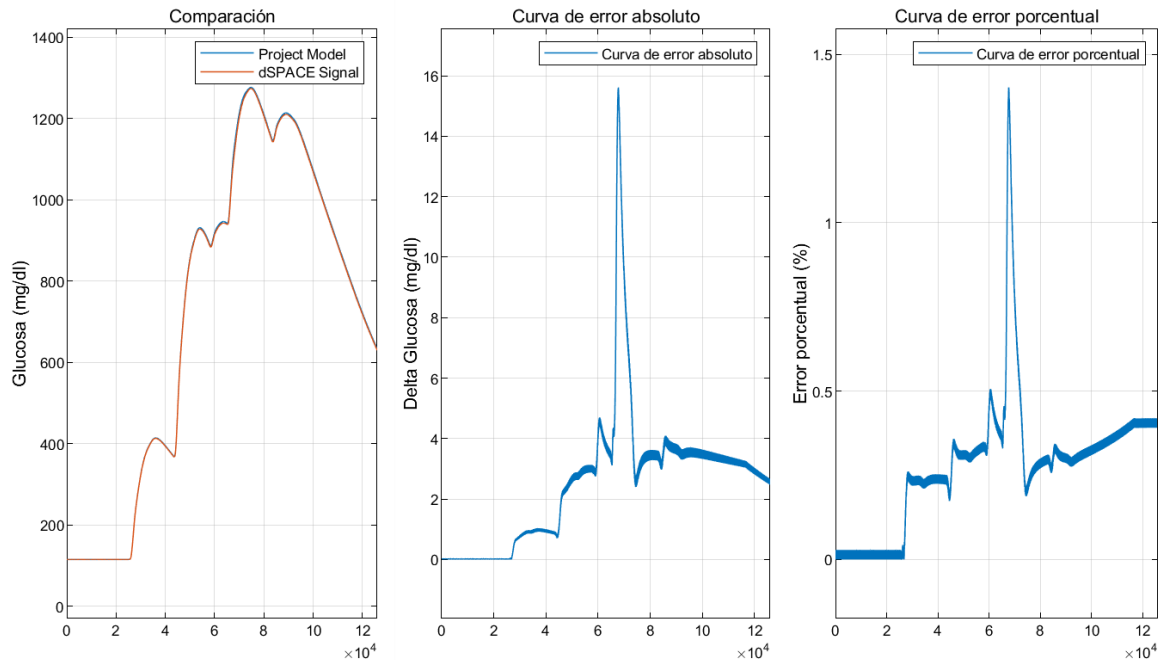
Situación: Niño número 1 con 3 ingestas de 95, 160 y 80 carbohidratos en orden cronológico.

Figura 35. Resultado de simulación de 5 ingestas #1



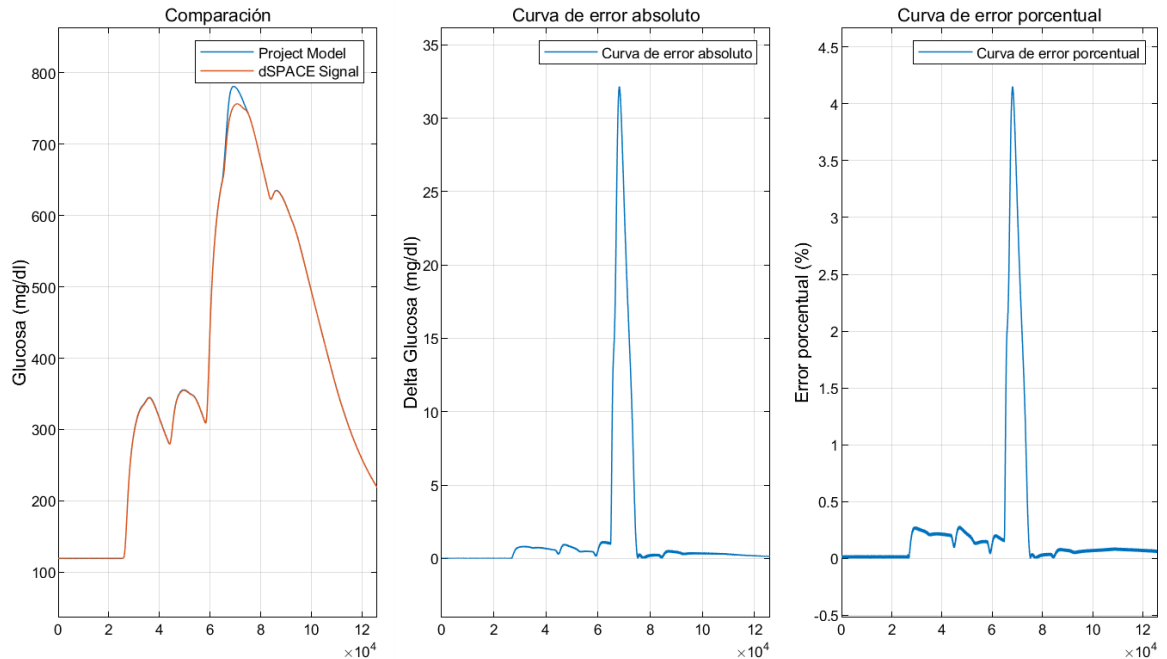
Situación: Adolescente número 3 con 5 ingestas de 95, 200, 50, 90 y 45 carbohidratos en orden cronológico.

Figura 36. Resultado de simulación de 5 ingestas #2



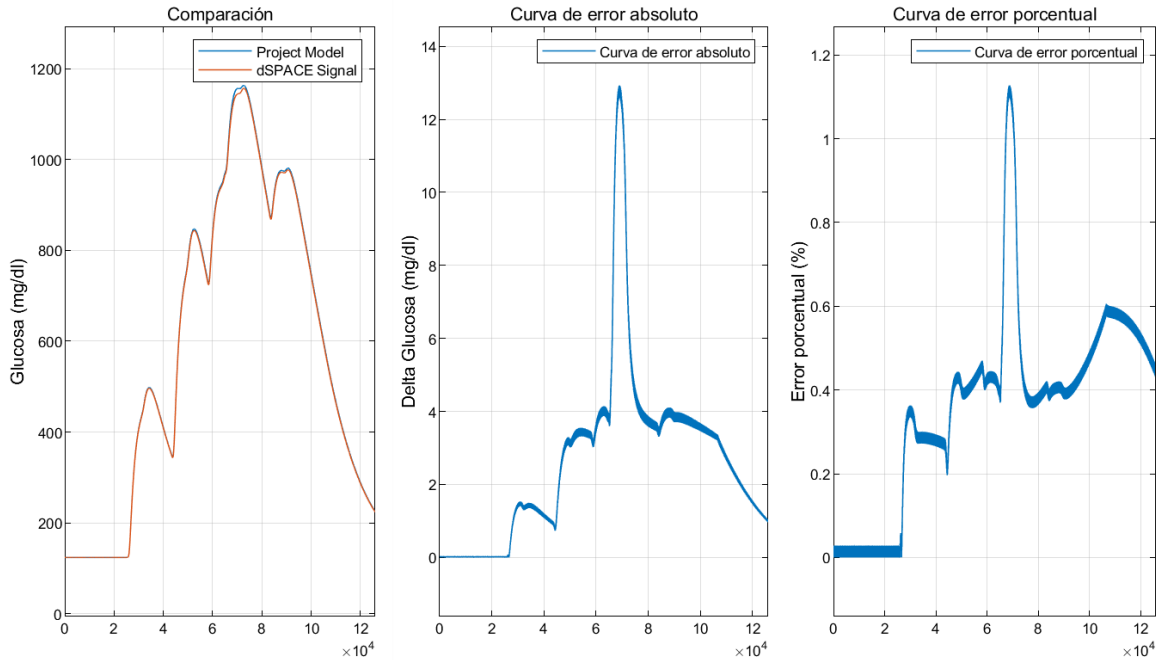
Situación: Adulto número 7 con 5 ingestas de 70, 140, 40, 95 y 45 carbohidratos en orden cronológico.

Figura 37. Resultado de simulación de 5 ingestas #3



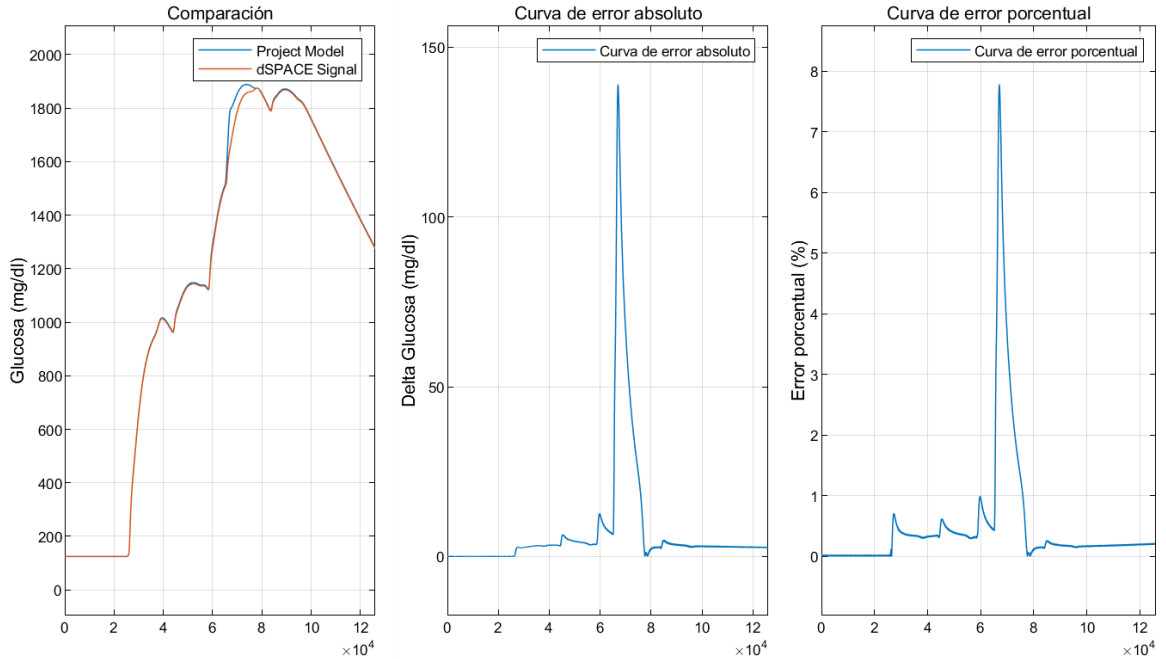
Situación: Adulto número 4 con 5 ingestas de 120, 70, 200, 50 y 40 carbohidratos en orden cronológico.

Figura 38. Resultado de simulación de 5 ingestas #4



Situación: Niño número 2 con 5 ingestas de 70, 100, 70, 50 y 50 carbohidratos en orden cronológico.

Figura 39. Resultado de simulación de 5 ingestas #5



Situación: Niño número 9 con 5 ingestas de 150, 55, 95, 60 y 40 carbohidratos en orden cronológico.

Anexo B.

Especificaciones de las bombas de insulina modeladas

Tabla 3. Especificaciones de la MiniMed 670G

MiniMed 670G		
Paso de inyección de insulina	Rango de 0 a 0.975 IU / min	0.025 IU / min
	Rango de 0.975 a 9.95 IU / min	0.05 IU / min
	Rango de 9.95 a 35 IU / min	0.1 IU / min
Máxima inyección de insulina	15 IU / min	
Precisión de inyección de insulina	Rango de 0 a 0.1 IU / min	± 20%
	Rango de 0.1 a 35 IU / min	± 5%

Tabla 4. Especificaciones de la t:flex

t:flex		
Paso de inyección de insulina	Rango de 0 a 0.5 IU / min	0.001 IU / min
	Rango de 0.5 a 9.7 IU / min	0.01 IU / min
Máxima inyección de insulina	9.7 IU / min	
Precisión de inyección de insulina	± 5%	

Tabla 5. Especificaciones de la Animas Vibe

Animas Vibe		
Paso de inyección de insulina	Rango de 0 a 2 IU / min	0.1 IU / min
	Rango de 2 a 10 IU / min	0.5 IU / min
	Rango de 10 a 20 IU / min	1.0 IU / min
	Rango de 20 a 35 IU / min	5.0 IU / min
Máxima inyección de insulina	35 IU / min	
Precisión de inyección de insulina	± 5%	

Tabla 6. Especificaciones de la Accu-Check Spirit Combo

Accu-Check Spirit Combo		
Paso de inyección de insulina	Cualquier rango	0.1 IU / min
		0.2 IU / min
		0.5 IU / min
		1.0 IU / min
		2.0 IU / min
Máxima inyección de insulina	12 IU / min	
Precisión de inyección de insulina	Rango de 0 a 0.1 IU / min	± 30%
	Rango de 0.1 a 12 IU / min	± 5%

Tabla 7. Especificaciones de la Omnipod

Omnipod Insulin Management System		
Paso de inyección de insulina	Cualquier rango	0.05 IU / min
		0.5 IU / min
		1.0 IU / min
Máxima inyección de insulina	1.5 IU / min	
Precisión de inyección de insulina	Rango de 0 a 0.05 IU / min	N/A
	Rango de 0.05 a 1.5 IU / min	± 5%