



**PROPUESTA DE MODELO REDUCIDO ORIENTADO HACIA EL  
CONTROL DEL COMPORTAMIENTO DINÁMICO DE LA GLUCOSA  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I**



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS  
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y DE  
TELECOMUNICACIONES  
GRUPO DE INVESTIGACIÓN CEMOS  
BUCARAMANGA  
2010**



**PROPUESTA DE MODELO REDUCIDO ORIENTADO HACIA EL  
CONTROL DEL COMPORTAMIENTO DINÁMICO DE LA GLUCOSA  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I**

**Ing. MARIBEL ANAYA VEJAR**

Trabajo de Investigación presentado como requisito parcial para optar al título de  
Magíster en Ingeniería Electrónica.

**Director:**

**RODOLFO VILLAMIZAR MEJÍA, PhD.**

**Codirector:**

**DIEGO ALEXANDER TIBADUIZA BURGOS, MSc.**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE INGENIERÍAS FÍSICO-MECÁNICAS  
ESCUELA DE INGENIERÍAS ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y DE  
TELECOMUNICACIONES  
GRUPO DE INVESTIGACIÓN CEMOS  
BUCARAMANGA  
2010**

## CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	15
1.1 MOTIVACIÓN.....	15
1.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROBLEMA.....	16
1.3 OBJETIVOS DE LA TESIS.....	17
1.4 ESTRUCTURA DE LA TESIS .....	17
<b>2. MARCO CONCEPTUAL</b> .....	19
2.1 DIABETES.....	19
2.2 GLUCOSA.....	19
2.3 TIPOS DE DIABETES .....	20
2.4 LA INSULINA .....	21
2.4.1 Tipos de Insulina .....	21
2.5 DIABETES Y EJERCICIO .....	22
2.6 IDENTIFICACIÓN DE SISTEMAS.....	23
2.6.1 Identificación analítica o de primeros principios .....	23
2.6.2 Identificación experimental mediante señales especiales .....	23
2.6.3 Identificación paramétrica.....	23
2.7 QUANTITATIVE FEEDBACK THEORY (QFT).....	24
2.7.1 Regiones de la Planta .....	25
2.7.2 Contornos de Estabilidad (Frequency Bounds .....	25
2.7.3 Síntesis del Controlador (Loop Shaping .....	26
2.7.4 Ejemplo de diseño de controlador QFT .....	26
<b>3. MODELO DE LA DINÁMICA DE LA GLUCOSA PROPUESTO POR SORENSEN</b> .....	32
3.1 SUBMODELO DE LA GLUCOSA.....	34
3.2 SUBMODELO DE LA INSULINA.....	35
3.3 SUBMODELO DE EL GLUCAGÓN.....	37
3.4 TASAS METABÓLICAS .....	37
3.5 IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA DEL MODELO PROPUESTO POR SORENSEN.....	38
<b>4. ANÁLISIS Y REDUCCIÓN DEL MODELO DE SORENSEN</b> .....	42
4.1 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD.....	42
4.2. OBTENCIÓN DE MODELO USANDO IDENTIFICACIÓN DE SISTEMAS....	49
4.2.1. Etapas de la obtención de un modelo lineal reducido .....	50
<b>5. DISEÑO DE CONTROLADORES</b> .....	57
5.1. DISEÑO DEL CONTROLADOR PID .....	57
5.1.1. Metodología de sintonización de un PID.....	58

5.2 DISEÑO DE CONTROLADORES ROBUSTOS BASADOS EN QFT .....	59
5.2.1. Etapas en el diseño del controlador .....	61
<b>6. VALIDACIÓN NUMÉRICA DE LOS CONTROLADORES .....</b>	<b>68</b>
6.1. PRIMER ESQUEMA DE REGULACIÓN .....	69
6.2. SEGUNDO ESQUEMA DE REGULACIÓN .....	71
6.3. CASOS DE VALIDACIÓN .....	73
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>78</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>80</b>
<b>RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS FUTUROS .....</b>	<b>83</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXOS</b>	

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo fisiológico de la dinámica de la glucosa y la insulina.....	20
Figura 2. Tipos de modelos paramétricos .....	24
Figura 3. Esquema general del sistema del ejemplo de <i>qft</i> .....	26
Figura 4. <i>Templates</i> del sistema.....	27
Figura 5. Bounds del sistema.....	28
Figura 6. Diseño del controlador.....	29
Figura 7. Diseño del pre-filtro.....	30
Figura 8. Condiciones de amplitud.....	31
Figura 9. Verificación de condiciones límite .....	31
Figura 10. Representación del modelo de compartimientos de Sorensen.....	33
Figura 11. Modelo fisiológico por compartimientos para insulina.....	36
Figura 12. Implementación en Simulink del modelo de Sorensen .....	39
Figura 13. Implementación en <i>simulink</i> del submodelo de la glucosa.....	40
Figura 14. Implementación en <i>simulink</i> del submodelo de la insulina.....	41
Figura 15. Implementación en simulink del submodelo del glucagón. ....	41
Figura 16. Respuesta del modelo ante la variación del peso del paciente .....	43
Figura 17. Respuesta de la concentración de glucosa hepática, de acuerdo con la variación de $\Gamma_{HGP}$ .....	44
Figura 18. Respuesta del sistema al variar dos parámetros simultáneamente y con porcentaje de variación menor del 50 %. ....	45
Figura 19. Respuesta del sistema al variar dos parámetros simultáneamente y con porcentaje de variación superior al 50 % de su valor nominal.....	45
Figura 20. Respuesta del sistema al variar los parámetros $\Gamma_{HGP}$ y $\Gamma_{HGU}$ simultáneamente .....	46
Figura 21. Respuesta del sistema al variar los parámetros $\Gamma_{HGP}$ y $\Gamma_{HGU}$ simultáneamente .....	46
Figura 22. Respuesta del sistema al variar los parámetros $\Gamma_{HGP}$ y $\Gamma_{HGU}$ simultáneamente y uno de ellos es cero. ....	47
Figura 23. Respuesta del sistema al variar el parámetro $\Gamma_{PGU}$ utilizando diferentes valores de variación. ....	48
Figura 24. Respuesta del sistema al variar el parámetro $\Gamma_{KE}$ al 1%. ....	48
Figura 25. Señal de entrada usada para la identificación.....	51
Figura 26. Salida del sistema usada para la identificación.....	52
Figura 27. Pre-procesado señal de entrada y salida.....	52
Figura 28. Resultado del pre-procesado en la identificación del sistema .....	53
Figura 29. Herramienta de estimación <i>process model</i> .....	54
Figura 30. Validación del modelo identificado.....	54
Figura 31. Respuesta del modelo de Sorensen en lazo abierto .....	58
Figura 32. Respuesta en lazo cerrado del Modelo de la dinámica de la glucosa.....	59
Figura 33. Diagrama del modelo no lineal de Sorensen (a) y el linealizado (b) .....	60
Figura 34. Esquema general para QFT. Adaptado de [67].....	61
Figura 35. Comportamiento en frecuencia de la incertidumbre en el sistema... ..	62
Figura 36. <i>Templates</i> del sistema usando todo el conjunto.....	62
Figura 37. <i>Templates</i> del sistema, usando solo los bordes.....	63
Figura 38. Respuesta en frecuencia de los límites de comportamiento permitido. ....	65
Figura 39. <i>Bounds</i> del rechazo a la perturbación.....	65

Figura 40. <i>Bounds</i> del seguimiento o tracking .....	66
Figura 41. Intersección de los bounds generados por las restricciones.....	66
Figura 42. Diseño final de la función de lazo. ....	67
Figura 43. Esquema general del sistema de regulación de glucosa .....	68
Figura 44. Tasa de absorción de glucosa en el intestino ante una ingesta de 30gr de carbohidratos.....	69
Figura 45. Primer esquema de validación de los controladores propuestos .....	70
Figura 46. Desempeño de los controladores en el primer esquema de regulación.....	71
Figura 47. Tasa de infusión de insulina de cada controlador en el primer esquema .....	71
Figura 48. Segundo esquema de validación de los controladores propuestos .....	72
Figura 49. Desempeño de los controladores en el segundo esquema de regulación.....	72
Figura 50. Tasa de infusión de insulina de cada controlador en el segundo esquema .....	73
Figura 51. Desempeño de QFT1 ante los 27 casos de posibles pacientes.....	75
Figura 52. Desempeño de PID ante los 27 casos de posibles pacientes .....	75
Figura 53. Desempeño QFT2 ante los 27 casos de posibles pacientes .....	76
Figura 54. Desempeño QFT3 ante los 27 casos de posibles pacientes .....	76
Figura 55. Desempeño QFT4 ante los 27 casos de posibles pacientes .....	77
Figura A. 1. Esquema utilizado en simulink.....	92
Figura A. 2. Glucosa de salida para el caso 1.....	94
Figura A. 3. Insulina inyectada para el paciente 1 .....	94
Figura A. 4. Error para el paciente 1 .....	95
Figura A. 5. Glucosa de salida para el caso 2.....	95
Figura A. 6. Insulina inyectada para el caso 2 .....	96
Figura A. 7. Error para el caso 2.....	96
Figura A. 8. Glucosa de salida para el caso 3. ....	97
Figura A. 9. Insulina inyectada para el caso 3.....	97
Figura A. 10. Error para el caso 3. ....	98
Figura A. 11. Glucosa de salida para el caso 4. ....	98
Figura A. 12. Insulina inyectada para el caso 4.....	99
Figura A. 13. Error para el caso 4. ....	99
Figura A. 14. Glucosa de salida para el caso 5. ....	100
Figura A. 15. Insulina inyectada para el caso 5.....	100
Figura A. 16. Error para el caso 5. ....	101
Figura A. 17. Glucosa de salida para el caso 6. ....	101
Figura A. 18. Insulina inyectada para el caso 6.....	102
Figura A. 19. Error para el caso 6. ....	102
Figura A. 20. Glucosa de salida para el caso 7. ....	103
Figura A. 21. Insulina inyectada para el caso 7.....	103
Figura A. 22. Error para el caso 7. ....	104
Figura A. 23. Glucosa de salida para el caso 8. ....	105
Figura A. 24. Insulina inyectada para el caso 8.....	105
Figura A. 25. Error para el caso 8. ....	106
Figura A. 26. Glucosa de salida para el caso 9. ....	107
Figura A. 27. Insulina inyectada para el caso 9.....	107
Figura A. 28. Error para el caso 9. ....	108

Figura A. 29. Glucosa de salida para el caso 10.....	109
Figura A. 30. Insulina inyectada para el caso 10.....	109
Figura A. 31. Error para el caso 10.....	110
Figura A. 32. Glucosa de salida para el caso 11.....	111
Figura A. 33. Insulina inyectada para el caso 11.....	111
Figura A. 34. Error para el caso 11.....	111
Figura A. 35. Glucosa de salida para el caso 12.....	112
Figura A. 36. Insulina inyectada para el caso 12.....	112
Figura A. 37. Error para el caso 12.....	113
Figura A. 38. Glucosa de salida para el caso 13.....	114
Figura A. 39. Insulina inyectada para el caso 13.....	114
Figura A. 40. Error para el caso 13.....	115
Figura A. 41. Glucosa de salida para el caso 14.....	116
Figura A. 42. Insulina inyectada para el caso 14.....	116
Figura A. 43. Error para el caso 14.....	117
Figura A. 44. Glucosa de salida para el caso 15.....	118
Figura A. 45. Insulina inyectada para el caso 15.....	118
Figura A. 46. Error para el caso 15.....	119
Figura A. 47. Glucosa de salida para el caso 16.....	119
Figura A. 48. Insulina inyectada para el caso 16.....	120
Figura A. 49. Error para el caso 16.....	120
Figura A. 50. Glucosa de salida para el caso 17.....	121
Figura A. 51. Insulina inyectada para el caso 17.....	121
Figura A. 52. Error para el caso 17.....	122
Figura A. 53. Glucosa de salida para el caso 18.....	123
Figura A. 54. Insulina inyectada para el caso 18.....	123
Figura A. 55. Error para el caso 18.....	124
Figura A. 56. Glucosa de salida para el caso 19.....	124
Figura A. 57. Insulina inyectada para el caso 19.....	125
Figura A. 58. Error para el caso 19.....	125
Figura A. 59. Glucosa de salida para el caso 20.....	126
Figura A. 60. Insulina inyectada para el caso 20.....	126
Figura A. 61. Error para el caso 20.....	127
Figura A. 62. Glucosa de salida para el caso 21.....	128
Figura A. 63. Insulina inyectada para el caso 21.....	128
Figura A. 64. Error para el caso 21.....	129
Figura A. 65. Glucosa de salida para el caso 22.....	130
Figura A. 66. Insulina inyectada para el caso 22.....	130
Figura A. 67. Error para el caso 22.....	131
Figura A. 68. Glucosa de salida para el caso 23.....	132
Figura A. 69. Insulina inyectada para el caso 23.....	132
Figura A. 70. Error para el caso 23.....	133
Figura A. 71. Glucosa de salida para el caso 24.....	134
Figura A. 72. Insulina inyectada para el caso 24.....	134
Figura A. 73. Error para el caso 24.....	135
Figura A. 74. Glucosa de salida para el caso 25.....	136
Figura A. 75. Insulina inyectada para el caso 25.....	136
Figura A. 76. Error para el caso 25.....	137
Figura A. 77. Glucosa de salida para el caso 26.....	138
Figura A. 78. Insulina inyectada para el caso 26.....	138

Figura A. 79. Error para el caso 26. ....	139
Figura A. 80. Glucosa de salida para el caso 27. ....	140
Figura A. 81. Insulina inyectada para el caso 27. ....	140
Figura A. 82. Error para el caso 27. ....	141
Figura C. 1. Diagrama de bloques del sistema de control de glucosa. ....	149
Figura C. 2. Análisis por compartimientos. ....	152
Figura C. 3. Esquema fisiológico del modelo mínimo. ....	158
Figura D. 1. Curva de glucosa para un individuo normal. ....	162
Figura D. 2. Simulación del control LQR. ....	162
Figura D. 3. Salida del sistema usando el primer controlador lqr. ....	163
Figura D. 4. Señal de error, usando el primer controlador. ....	163
Figura D. 5. Comparación de la entrada y salida del sistema. ....	164
Figura D. 6. Señal de error, usando el segundo controlador. ....	164

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Actividad de las distintas insulinas.....	21
Tabla 2. Notación del modelo de Sorensen. ....	34
Tabla 3. Parámetros de Sorensen para un paciente sano de 70 Kg de peso y 1,80 metros. ....	38
Tabla 4. Valores de los parámetros más sensibles en el modelo.....	50
Tabla 5. Funciones de transferencia obtenidas $Y(s)/I(s)$ . ....	55
Tabla 6. Regla de sintonización de Ziegler-Nichols basado en el ciclo último ..	59
Tabla 7. Valores de insulina basal propuestos para cada paciente.....	74
Tabla A. 1. Parámetros de los casos de pacientes. ....	93

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO A. PRUEBAS DEL CONTROLADOR QFT .....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO B. ESTADO DEL ARTE .....</b>	<b>142</b>
<b>ANEXO C. OTROS MODELOS DINÁMICOS DE LA GLUCOSA Y LA INSULINA .....</b>	<b>149</b>
<b>ANEXO D. MODELO MÍNIMO DE BERGMAN .....</b>	<b>160</b>

## RESUMEN

**TITULO:** PROPUESTA DE MODELO REDUCIDO ORIENTADO HACIA EL CONTROL DEL COMPORTAMIENTO DINÁMICO DE LA GLUCOSA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I.\*

**AUTOR:** ANAYA VEJAR, MARIBEL<sup>†</sup>

**PALABRAS CLAVE:** Diabetes Mellitus tipo I, Control de Glucosa, Dosificación de insulina, QFT, Reducción de modelos.

### DESCRIPCIÓN

La diabetes mellitus tipo I es una enfermedad metabólica que se caracteriza porque en el proceso de regulación de glucosa en el cuerpo humano el páncreas no genera la insulina necesaria para mantenerla en los niveles normales. Este desorden implica que el paciente que sufre esta enfermedad deba inyectarse insulina con cierta periodicidad y debe estar revisando sus niveles para su control. Actualmente, una vez es diagnosticada, el médico se encarga de ajustar la dosis basado en parámetros propios del paciente, tales como sedentarismo, edad, peso, etc. Este ajuste en algunos casos es un poco traumático para el paciente puesto que implica que en ocasiones la dosis no es la correcta y el médico debe ajustar una nueva dosis.

En este trabajo de investigación se presenta el desarrollo de un modelo dinámico sintetizado del nivel de concentración de glucosa en la sangre para pacientes con diabetes mellitus tipo I. Este modelo sintetizado se obtiene del modelo dinámico de Sorensen, el cual representa la dinámica de la glucosa, la insulina y el glucagón con 19 ecuaciones diferenciales no lineales. Esta identificación se realiza usando las señales de entrada y salida del sistema propuesto por Sorensen.

Se incluye además el diseño de controladores usando dos estrategias de control (PID y QFT) que permiten mantener los niveles de glucosa dentro de los rangos normales como en un paciente sano. De igual manera se anexa un estado del arte de la investigación en modelos dinámicos y una revisión de los modelos más citados en las diferentes publicaciones en esta área.

---

\* Trabajo de Investigación de Maestría en Ingeniería Electrónica

<sup>†</sup> Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones. Director: Rodolfo Villamizar Mejía, Codirector: Diego Alexander Tibaduiza Burgos

## ABSTRACT

**TITLE:** PROPOSAL OF A MODEL REDUCED TO THE CONTROL OF THE DYNAMIC GLUCOSE IN A DIABETES MELLITUS TYPE I PATIENTS<sup>‡</sup>

**AUTHOR:** ANAYA VEJAR, MARIBEL<sup>§</sup>

**KEYWORDS:** Diabetes Mellitus Type I, Glucose control, Insulin dosage, QFT, Model reduction.

### DESCRIPTION

Type I diabetes mellitus is a metabolic disease that is characterized because in the process of glucose regulation in the human body the pancreas does not produce enough insulin to maintain normal levels. This disorder implies that the patient suffering from this disease must take insulin shots with some regularity and should be revised to control levels. Currently, once it is diagnosed, the doctor define the dose based on patient specific parameters, such as sedentary lifestyle, age, weight, etc. This adjustment in some cases is a bit traumatic for the patient because it implies that sometimes the dosage is not correct and the doctor should set a new dose.

In this research is presented the development of a dynamic model synthesized for concentrations of glucose in the blood for patients with type I diabetes mellitus. Synthesized model is obtained from the dynamic model of Sorensen, who represents the dynamics of glucose, insulin and glucagon with 19 nonlinear differential equations. This identification is performed using input and output of the system proposed by Sorensen.

It also includes the controller design using two different strategies (PID and QFT) that keep glucose levels within normal levels as in a healthy patient. This work includes a state of the art of dynamic models and a review of the most cited models in this area.

---

<sup>‡</sup>. Magister degree work.

<sup>§</sup> Faculty of Physic-Mechanical Engineerings. Electrical, Electronic Engineering and Telecommunications' School, Electronic Engineering. Advisor: Rodolfo Villamizar Mejía . Co-advisor: Diego Alexander Tibaduiza Burgos.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 MOTIVACIÓN

De acuerdo a la Asociación Colombiana de Diabetes, en Colombia anualmente aparecen entre 3 y 4 casos de diabetes tipo I por cada 100.000 niños menores de 15 años [1]. Las personas que tienen diabetes tipo I no producen suficiente insulina y necesitan inyectarse esta hormona para sobrevivir [2]. Como tal, la diabetes tipo I, es más común en niños y adolescentes, y representa un 10% de toda la diabetes [3]. Según la Federación Diabetológica Colombiana 300 millones de personas en el mundo podrían tener diabetes para el 2025 si no se toma conciencia al respecto de esta enfermedad.

Los pacientes diabéticos deben seguir dietas formuladas y en países como Colombia seguir dietas estrictas supone un costo social difícil de manejar, ya que los sistemas de seguridad social no cubren costos de alimentación especial en los tratamientos, de ahí que una gran parte de la población colombiana con diabetes mellitus tipo I tengan una baja calidad de vida debido a la incapacidad de seguir el tratamiento que se estipula para esta enfermedad. Sin embargo a pesar de que exista una nutrición adecuada y una formulación de insulina su calidad de vida se encuentra aun en desventaja en comparación con un paciente no diabético. Una de las causas de esta baja calidad de vida es que a pesar de la existencia de una dosificación de insulina, el comportamiento dinámico de ésta difiere del comportamiento propio de la glucosa provocando así que durante ciertos intervalos de tiempo los niveles de glucosa en el organismo se encuentren por fuera del rango de normalidad.

Todo esto implica que un óptimo tratamiento para un paciente con diabetes mellitus tipo I, depende en gran medida de la dosificación de insulina que se le formule, y una formulación correcta depende a su vez de la particularización que se haga del tratamiento, puesto que las diferencias metabólicas entre individuos obligan a una caracterización individual.

## **1.2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROBLEMA**

La diabetes Mellitus tipo 1 no es consecuencia de los malos hábitos alimenticios, sino que es causada por un desorden genético hereditario lo que hace imposible el prevenirla con campañas de concientización social, de ahí que la calidad de vida de la persona que padezca esta enfermedad depende en gran medida de la eficiencia del tratamiento que se le formule, en este caso se habla de una correcta dosificación de insulina acompañada de una dieta rigurosa. Sin embargo, las dosis de insulina aplicadas a los pacientes de diabetes mellitus tipo I no siempre son las mas acertadas ya que el metabolismo de la glucosa en el organismo no es igual en todas las personas; de ahí que usualmente se necesite de un periodo de “adaptación” al tratamiento donde se trata de ajustar las dosis diarias que necesita la persona, todo esto suponiendo que la dieta seguida es suficientemente estricta como para no alterar el metabolismo del paciente.

En países como Colombia seguir dietas estrictas supone un costo social difícil de manejar, ya que los sistemas de seguridad social no cubren costos de alimentación especial en los tratamientos, de ahí que una gran parte de la población colombiana con diabetes mellitus tipo I tengan una baja calidad de vida debido a la incapacidad de seguir el tratamiento que se estipula para esta enfermedad.

Sin embargo a pesar de que exista una nutrición adecuada y una formulación de insulina su calidad de vida se encuentra aun en desventaja en comparación con un paciente no diabético. Una de las causas de esta baja calidad de vida en el paciente diabético es que a pesar de la existencia de una dosificación de insulina, el comportamiento dinámico de esta difiere del de la glucosa provocando así que durante ciertos intervalos de tiempo los niveles de glucosa en el organismo se encuentren por fuera del rango de normalidad.

Todo esto implica que un optimo tratamiento para un paciente con diabetes mellitus tipo 1 depende en gran medida de la dosificación de insulina que se le formule, y una formulación correcta depende a su vez de la particularización

que se haga del tratamiento, ya que las diferencias metabólicas entre individuos obligan a una caracterización individual. Por este motivo es necesario contar con un modelo metabólico que represente la dinámica de la concentración de la glucosa en este tipo de pacientes y que brinde una complejidad mínima para su implementación así como generar elementos artificiales tales como bombas de insulina que permitan, basados en estas formulaciones brindar una mejor calidad de vida al paciente mediante una correcta dosificación de insulina.

### **1.3 OBJETIVOS DE LA TESIS**

El objetivo general de este trabajo es el de reducir la complejidad del modelo propuesto por Sorensen [8] que representa el comportamiento dinámico de la glucosa en un paciente con diabetes Mellitus tipo I.

Este objetivo general incluye a su vez los siguientes objetivos específicos:

- Analizar los parámetros de entrada, salida, hemodinámicos y metabólicos del modelo de Sorensen, con el fin de determinar qué factores afectan el nivel de glucosa en los pacientes con diabetes mellitus tipo I.
- Realizar un estudio de la sensibilidad (metabólica y hemodinámica) del modelo generalizado de Sorensen de la concentración de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.
- Reducir la complejidad del modelo metabólico de la glucosa, a partir del análisis de sensibilidad e implementar numéricamente el modelo dinámico reducido usando una plataforma software de simulación.

### **1.4 ESTRUCTURA DE LA TESIS**

La tesis está organizada en siete capítulos y cuatro anexos. El presente capítulo (capítulo 1) incluye una descripción general del trabajo, se incluye la motivación, una descripción general del problema y los objetivos. El capítulo 2

presenta un marco conceptual en el que se exponen definiciones tales como la diabetes y los tipos existentes, la insulina, la glucosa, la influencia del ejercicio en la producción de glucosa. De igual manera se incluye una breve descripción de identificación de sistemas y controladores QFT.

El capítulo 3 presenta la descripción del modelo dinámico trabajado con la justificación del porque se decidió hacer uso de este. Se presenta además la implementación del modelo en la herramienta *Simulink* de Matlab®.

En el capítulo 4 se muestra el análisis y la reducción realizada al modelo. Como tal se verifica la influencia de los parámetros hemodinámicos y las tasas metabólicas en la salida de glucosa del sistema. Posterior a este análisis se aplica identificación de sistemas y se realiza la reducción del modelo usando para esto las señales de entrada y salida del modelo original implementado en *Simulink*.

En el capítulo 5 se muestra el diseño de una serie de controladores aplicando dos estrategias de control diferentes (PID Y QFT) así como los esquemas propuestos para la simulación de estos controladores se incluyen además los resultados obtenidos.

En el capítulo 6 se realiza la validación numérica de estos controladores usando para esto 27 pacientes obtenidos en la variación de los parámetros metabólicos sensibles en el modelo.

Finalmente en el capítulo 7 se presentan los resultados obtenidos por el autor con la realización de este trabajo.

En cuanto a los anexos se incluyen 4 anexos. En el primero de ellos (Anexo A) se presentan los resultados de las pruebas del controlador diseñado para 27 pacientes. En el anexo B se presenta un estado del arte actualizado de todos los trabajos desarrollados alrededor del modelado de la dinámica glucosa-insulina y el diseño de controladores en esta área.

El anexo C contiene una descripción de otros modelos de la dinámica de la glucosa y la insulina existentes en la literatura. Se exponen en este anexo los más importantes de acuerdo con su referencia en los diferentes trabajos consultados.

Finalmente el anexo D presenta los resultados de la implementación y linealización del modelo de Bergman o modelo mínimo.

## **2. MARCO CONCEPTUAL**

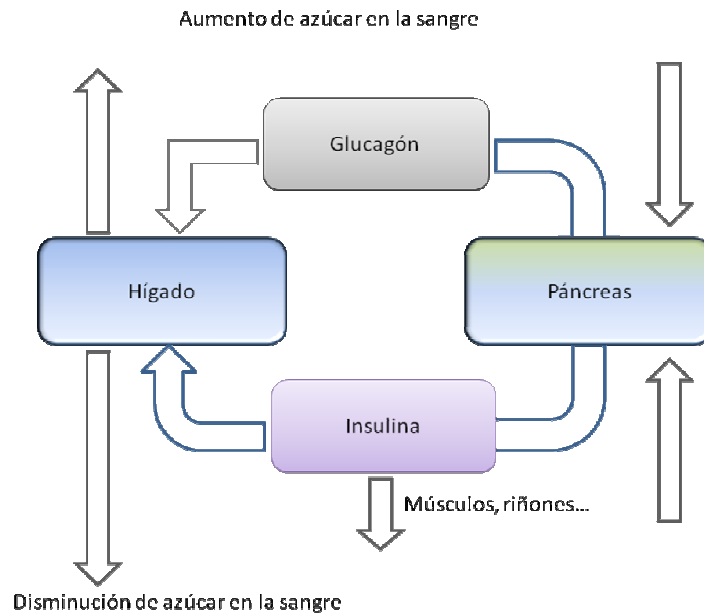
### **2.1 DIABETES**

De acuerdo con la asociación Colombiana de Diabetes [2] la diabetes es un término que designa comúnmente a la diabetes mellitus, es un estado patológico crónico que se traduce en una elevación anormal, permanente o episódica de la glucemia (glucosa que circula por la sangre), asociada o no a un paso de glucosa a la orina, y ligada a un déficit en la secreción de insulina por parte del páncreas. Normalmente la diabetes se suele dividir en tres tipos de diabetes, las cuales son: Diabetes Mellitus tipo I, tipo II y diabetes gestacionaria. En este artículo se tratará y mostrará los resultados de la simulación para un diabético tipo I, enfermedad que se caracteriza por que el Páncreas no es capaz de producir la insulina necesaria para regular la cantidad de glucosa en la sangre.

### **2.2 GLUCOSA**

De acuerdo con la federación diabetológica Colombiana [3] la glucosa es el principal azúcar que el organismo elabora de los tres elementos alimenticios: proteínas, grasas y carbohidratos, pero en su mayoría de estos últimos. La glucosa es la fuente principal de energía para las células vivas y llega a cada una de ellas por la corriente sanguínea. No obstante, sin la ayuda de la insulina, las células no pueden utilizar la glucosa.

En la figura 1 se puede apreciar el modelo fisiológico de la glucosa y la insulina.



**Figura 1.** Modelo fisiológico de la dinámica de la glucosa y la insulina.  
Fuente:[4]

## 2.3 TIPOS DE DIABETES

De acuerdo con Ackerman y Gateway [5] existen tres tipos de diabetes: diabetes tipo I, diabetes tipo II y diabetes gestacional. La primera se debe a la destrucción progresiva de las células del páncreas, que son las que producen la insulina, por lo cual es necesario administrarla. La diabetes tipo II se presenta generalmente en edades más avanzadas y es unas diez veces más frecuente que la anterior. Por regla general, se da la circunstancia de que también la sufren o la han sufrido otras personas de la familia. Se origina debido a una producción de insulina escasa, junto con el aprovechamiento insuficiente de dicha sustancia por parte de la célula. La diabetes Gestacional se considera una diabetes ocasional. Se puede controlar igual que los otros tipos de diabetes. Durante el embarazo la insulina aumenta para incrementar las reservas de energía. A veces, este aumento no se produce y puede originar una diabetes por embarazo.

## 2.4 LA INSULINA

Es una hormona del aparato digestivo que tiene la misión de facilitar que la glucosa que circula en la sangre penetre en las células y sea aprovechada como energía. La insulina se produce en el páncreas específicamente en las células beta pancreáticas.

### 2.4.1 Tipos de Insulina

La insulina que se usa en el tratamiento de la diabetes, puede ser de origen bovino, porcino, bovino y porcino combinado, o humana. La insulina humana se elabora usando técnicas de ingeniería genética a partir de la bacteria E. Coli. (Humulin) o de una levadura (Novolin). El 60 % de la insulina que se usa es de origen humano. De acuerdo con Lerner y Porte [6] muchos factores como son el tipo de insulina, sitio de la inyección, y ejercicio, afectan el tiempo del inicio de acción, acción máxima (pico) y duración del efecto de la insulina. Las distintas insulinas así como su acción se pueden observar en la tabla 1.

**Tabla 1.** Actividad de las distintas insulinas.  
[6]

<b>Tipo de Insulina</b>	<b>Inicio de la Acción</b>	<b>Duración</b>	<b>Actividad Máxima (Picos)</b>
<b>Regular</b>	15-30 minutos	4-6 horas	2-3 horas
<b>NPH</b>	1-2 horas	18-24 horas	6-10 horas
<b>Lenta</b>	1-2 horas	18-24 horas	6-10 horas
<b>Ultralenta</b>	2-3 horas	24-36 horas	12-18 horas
<b>Lispro</b>	Unos pocos minutos	1 hora	30 minutos
<b>70/30</b>	15-30 minutos	18-24 horas	2-3 horas y 8-12 horas

## **2.5 DIABETES Y EJERCICIO**

Cuando una persona no diabética se ejercita, se produce una disminución de la insulina y un aumento de glucagón, lo que se refleja en una liberación hepática de la glucosa [33]. Para preservar la función del sistema nervioso central los niveles de glicemia se mantienen bastante estables durante el ejercicio. En una persona diabética no se produce esta disminución de insulina durante el ejercicio, lo que lleva a una disminución en la producción hepática de la glucosa y a un aumento en la utilización periférica de la misma, lo que incrementa el riesgo de hipoglicemia. [34]

Si en el momento en que se realiza el ejercicio los niveles de insulina son bajos y hay una excesiva liberación de las hormonas contra insulares (glucagón, adrenalina, entre otros) se incrementan los niveles de glicemia y de cuerpos cetónicos e incluso se puede precipitar a una cetoacidosis diabética. Si por el contrario, hay un exceso de insulina, se impide o se disminuye la liberación hepática de la glucosa y se puede precipitar la hipoglicemia.

Normalmente durante la práctica deportiva el músculo aumenta el consumo de combustible. En los primeros 30 minutos el músculo consume la glucosa de sus depósitos de glucógeno (glucosa almacenada), cuando se agotan estos depósitos, se pasa a consumir la glucosa de la sangre. A continuación se establece un suministro continuo desde el hígado, que también produce glucosa, hasta la sangre y de la sangre al músculo. Si el ejercicio se prolonga, se obtiene combustible de las grasas.

Frente a un ejercicio prolongado el organismo disminuye la secreción de insulina. Dicho fenómeno facilita la producción hepática de glucosa; es decir, el aporte de glucosa del hígado a la sangre y la utilización de éste azúcar por el músculo. Las personas con diabetes también tienen que adaptarse reduciendo la dosis de insulina para conseguir el mismo efecto.

## **2.6 IDENTIFICACIÓN DE SISTEMAS**

Este término se asocia a la utilización de estudios, teorías y algoritmos que permiten obtener la estructura y los parámetros de un modelo matemático que representa la dinámica de un sistema entre su entrada y su salida basado en pruebas realizadas al sistema.

Existen diferentes técnicas [51] para la identificación, entre las cuales se tienen:

### **2.6.1 Identificación analítica o de primeros principios**

En esta metodología se aprovecha el conocimiento de relaciones físico-químicas del proceso a identificar, planteando ecuaciones cinemáticas, dinámicas, de balance de masa, de energía, de cinética química, etc. Este enfoque normalmente produce modelos de una complejidad elevada y no lineales, lo que hace que después se requiera aplicar métodos de linealización.

### **2.6.2 Identificación experimental mediante señales especiales**

En esta metodología se hace uso de señales como los escalones o secuencias pseudoaleatorias para perturbar de manera indeseable el proceso y tratar de capturar en la salida su comportamiento.

### **2.6.3 Identificación paramétrica**

El método más común de identificación paramétrica está basado en los denominados métodos de minimización del error de predicción, derivados de la teoría de mínimos cuadrados. La adaptación de esta teoría a la Identificación de procesos se basa en aceptar como cierto que el proceso puede ser representado por un modelo de estructura fija, generalmente una ecuación en diferencias lineal, lo que implica que el modelo posee naturaleza discreta. Esta identificación se puede hacer off-line o on-line, esta última cuando se tiene un bucle adaptativo.

Existen diferentes modelos de parametrización:

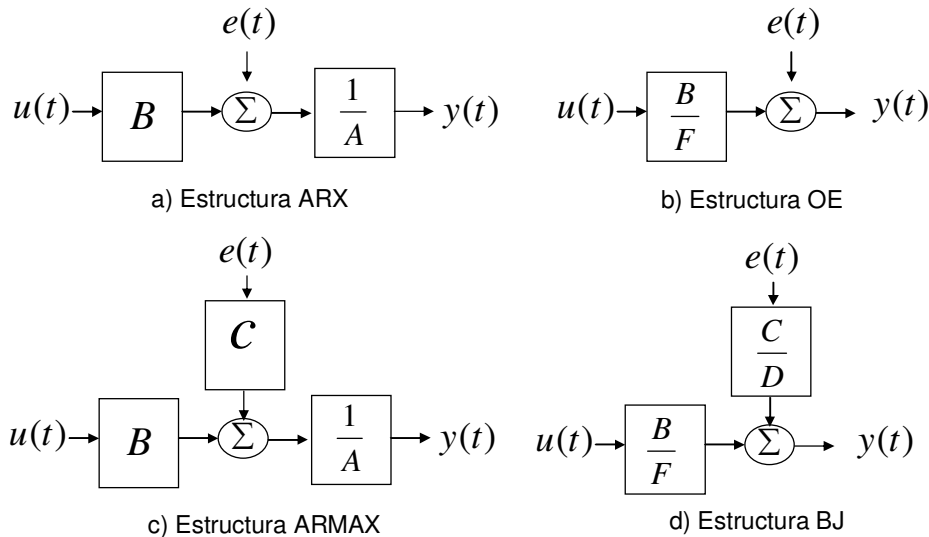
- ARX: Sencillo estimación de parámetros.
- ARMAX: Dar una razonable flexibilidad a la descripción del ruido, asume que la perturbación como una entrada.

- OE: Se concentra en la dinámica de la entrada y la salida.
- BJ: Asume características no comunes entre el comportamiento del sistema y la perturbación.

La estructura genérica de estos modelos es la siguiente:

$$A(q^{-1})y(t) = \frac{B(q^{-1})}{F(q^{-1})} \cdot u(t) + \frac{C(q^{-1})}{D(q^{-1})} e(t) \quad (1)$$

Las diferentes estructuras expuestas se muestran en la figura 2.



**Figura 2.** Tipos de modelos paramétricos  
Fuente:[56]

## 2.7 QUANTITATIVE FEEDBACK THEORY (QFT)

Esta teoría de control fue desarrollada por Isaac Horowitz [53][54], y su diseño está basado en el dominio de la frecuencia, usando las cartas de Nichols para obtener controladores robustos en una región especificada de la incertidumbre de la planta. Como tal se hace un aprovechamiento de la realimentación para satisfacer las condiciones de diseño, teniendo en cuenta los efectos de las incertidumbres.

El diseño de controladores usando QFT se puede definir en tres pasos, el primero de ellos se define en la sección 2.7.1 y su objetivo es determinar las incertidumbres del modelo, el segundo paso es definir los contornos de estabilidad, para esto se aprovechan las incertidumbres definidas en la primera etapa y se definen los límites en los que el sistema es estable (sección 2.7.2). Como último paso se procede a calcular los parámetros del controlador de tal forma que se cumplan las condiciones de estabilidad (sección 2.7.3). Para ilustrar esta metodología se incluye en la sección 2.7.4 un ejemplo.

### **2.7.1 Regiones de la Planta (*Plant Templates*)**

Como resultado de la elaboración de un modelo, los valores de los coeficientes en la función de transferencia poseen cierta incertidumbre. La técnica QFT incluye un intervalo de posibles valores que es representado por un conjunto de plantas (funciones de transferencia) para obtener una representación del desempeño en lazo abierto de la respuesta en frecuencia de cada sistema. Estas representaciones son conocidas como los *templates*.

### **2.7.2 Contornos de Estabilidad (*Frequency Bounds*)**

Por lo general, el rendimiento de un sistema se describe como la robustez a la inestabilidad (márgenes de fase y ganancia), el rechazo a las perturbaciones de ruido de entrada y salida y el seguimiento de la referencia. En la metodología de diseño QFT estos requisitos en el sistema se representan como las limitaciones de frecuencia, estas serán las condiciones límite del sistema compensado. Con estas consideraciones y la selección del mismo conjunto de frecuencias utilizadas para los *templates*, se computan las cartas de Nichols. Estos contornos sirven como guía para obtener la función de transferencia de lazo abierto nominal [55].

Para alcanzar los requerimientos de cada problema, un conjunto de normas relativas a la función de transferencia de lazo abierto se pueden encontrar para la planta nominal.

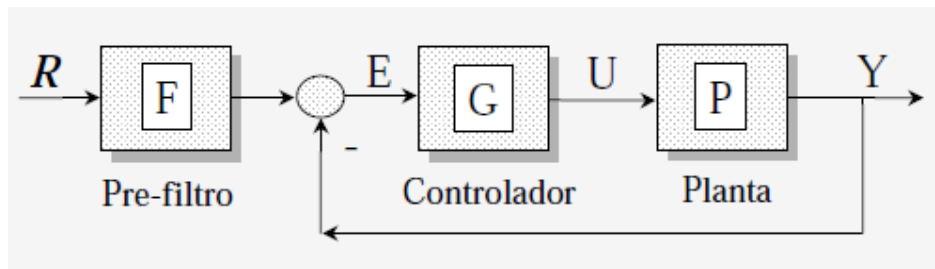
### 2.7.3 Síntesis del Controlador (*Loop Shaping*)

En este punto, el diseñador comienza a introducir las funciones de control ( $G(s)$ ) y ajustar sus parámetros. Este proceso se llama Conformación de Bucle y se realiza hasta que se encuentre el controlador mínimo costo que cumpla con las restricciones puestas en el diseño.

Este paso requiere de experiencia y repeticiones por parte del diseñador para que el controlador sea mínimo y cumpla con todas las restricciones de frecuencia y tenga un alto desempeño dinámico.

### 2.7.4 Ejemplo de diseño de controlador QFT

A continuación se muestra un ejemplo tomado de [55] para ilustrar el proceso del uso de QFT, que consiste en el diseño de un controlador de dos grados de libertad (2-DOF) a partir del modelo con incertidumbre paramétrica.



**Figura 3.** Esquema general del sistema del ejemplo de *qft*  
Fuente [55]

En la figura 3 se presenta el esquema general trabajado en este ejemplo, donde  $P$  representa la planta a controlar mediante  $G$  (controlador) y  $F$  es el pre-filtro de la referencia. En la ecuación 2 se observa la forma de la planta y el rango de valores para cada uno de sus parámetros

Donde

$$P = \frac{ka}{s(s+a)} \quad k \in [1,10], \quad a \in [1,10] \quad (2)$$

Las especificaciones para el diseño son:

Especificación tipo I: Estabilidad Robusta (3)

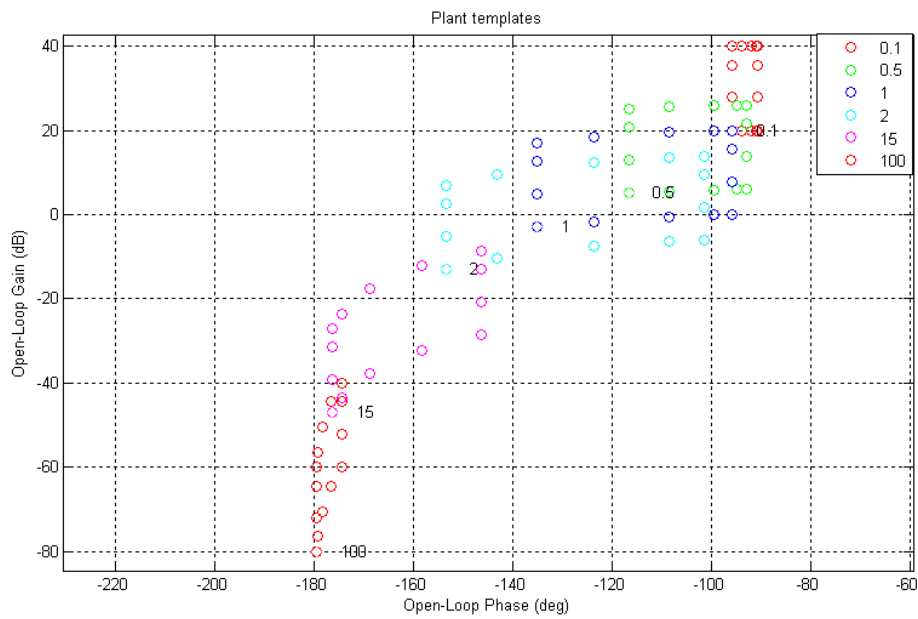
$$\left| \frac{P(j\omega)G(j\omega)}{1 + P(j\omega)G(j\omega)} \right| \leq 1.2 \quad \forall P, \omega > 0 \quad (\cong 1.58dB)$$

Especificación tipo 7: Seguimiento de la referencia (*Tracking*)

$$T_L(\omega) \leq \left| F(j\omega) \frac{P(j\omega)G(j\omega)}{1 + P(j\omega)G(j\omega)} \right| \leq T_U(\omega) \quad \forall P, \omega \in [0,10] \quad (4)$$

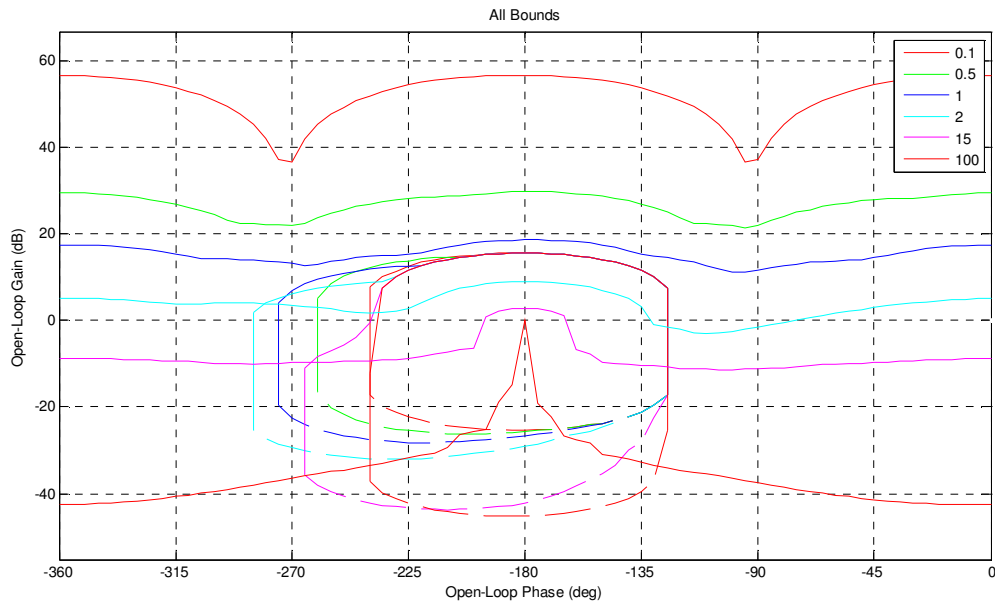
$$\text{donde: } \begin{cases} T_U(\omega) = \left| \frac{0.6854(j\omega + 30)}{(j\omega)^2 + 4(j\omega) + 19.75} \right| \\ T_L(\omega) = \left| \frac{120}{(j\omega)^3 + 17(j\omega)^2 + 82(j\omega) + 120} \right| \end{cases} \quad (5)$$

i) *Templates*: Los *templates* de la planta incierta para diferentes frecuencias se presentan en la figura 4.



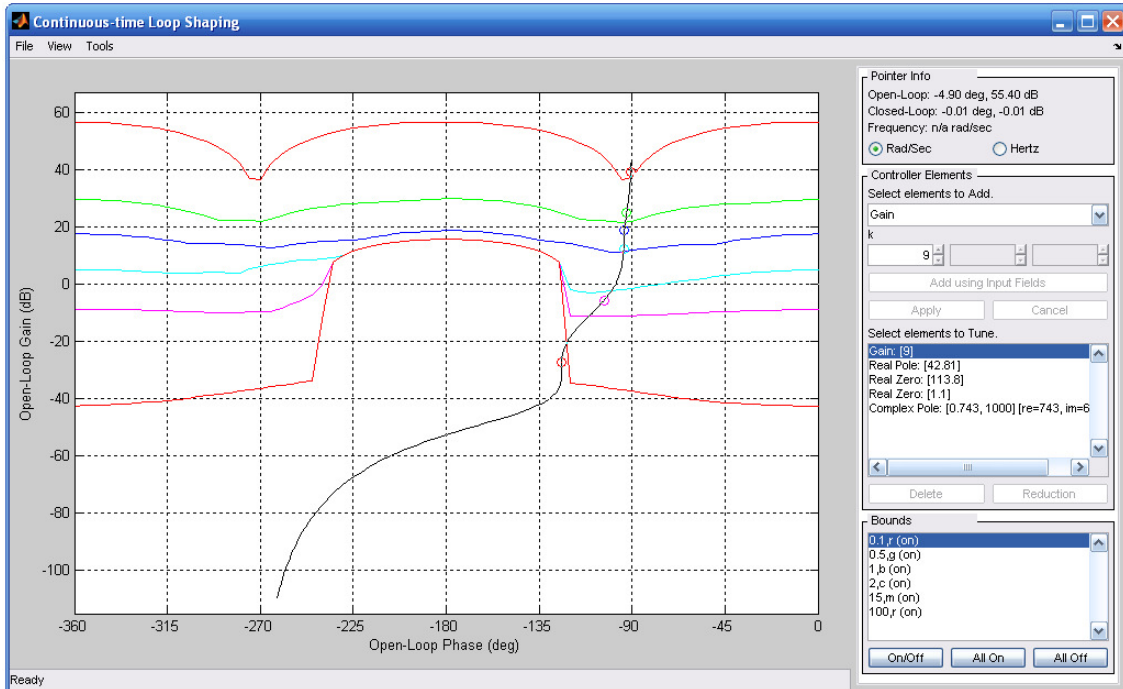
**Figura 4.** *Templates* del sistema  
Fuente:[55]

Con las especificaciones y las regiones de la planta incierta obtenidas anteriormente, se generan los contornos o *bounds*, que se presentan en la figura 5.



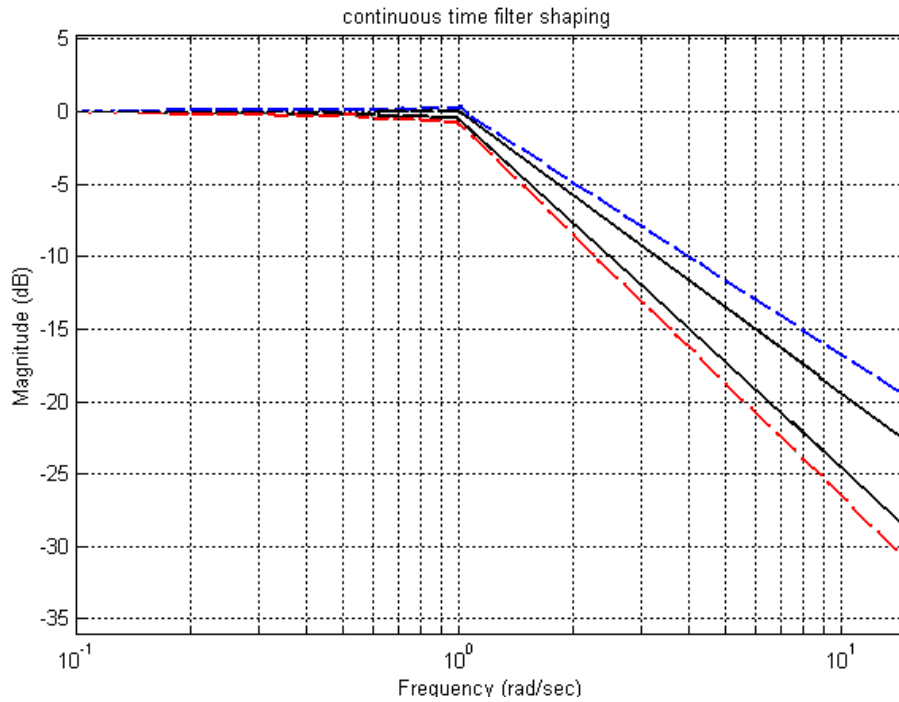
**Figura 5.** *Bounds* del sistema  
Fuente:[55]

Una vez obtenidos los contornos de las especificaciones se procede a intersectarlos y posteriormente se realiza el diseño del controlador  $G(s)$  sobre esta intersección. El objetivo es lograr que el controlador diseñado permita que la función  $L(s)=G(s)P(s)$  cumpla con las especificaciones ya definidas por los contornos. Este procedimiento se realiza utilizando una herramienta interactiva de *qft*, donde se van agregando polos y ceros (ya sean reales o complejos) para lograr que el lazo este por encima de los contornos de comportamiento, como se presenta en la figura 6.



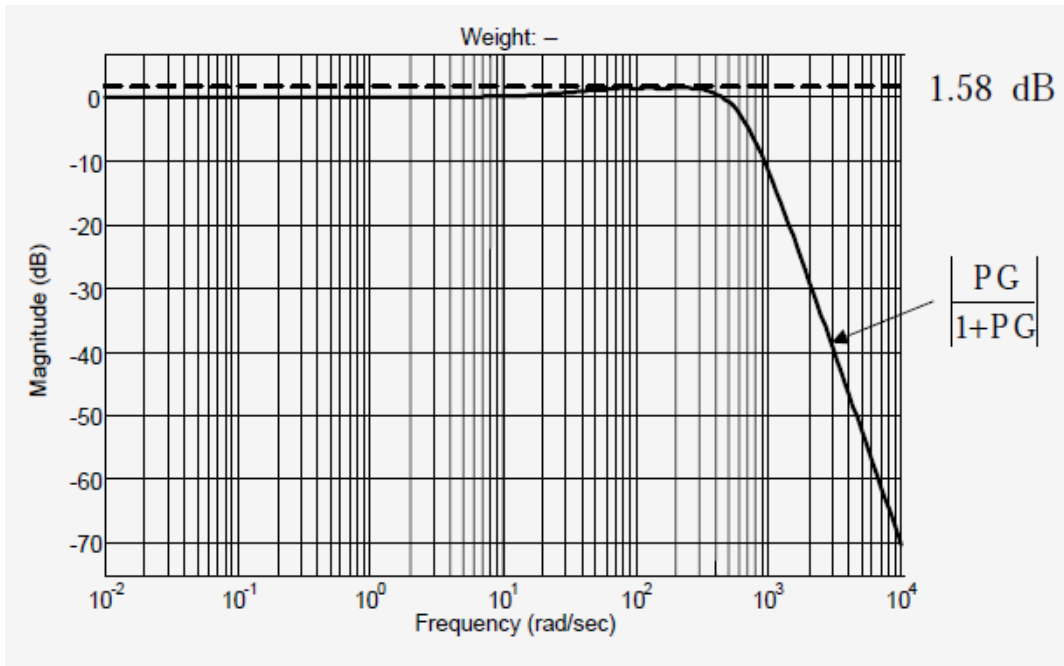
**Figura 6.** Diseño del controlador  
Fuente:[55]

De la misma forma como el controlador a diseñar tiene como objetivo hacer cumplir las especificaciones de estabilidad del ejemplo, es necesario diseñar un pre-filtro cuya tarea sea mantener la salida dentro de los límites del seguimiento, tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia. En la figura 7 se presenta el diseño del pre-filtro cuando se utiliza la herramienta interactiva de diseño de *qft*.

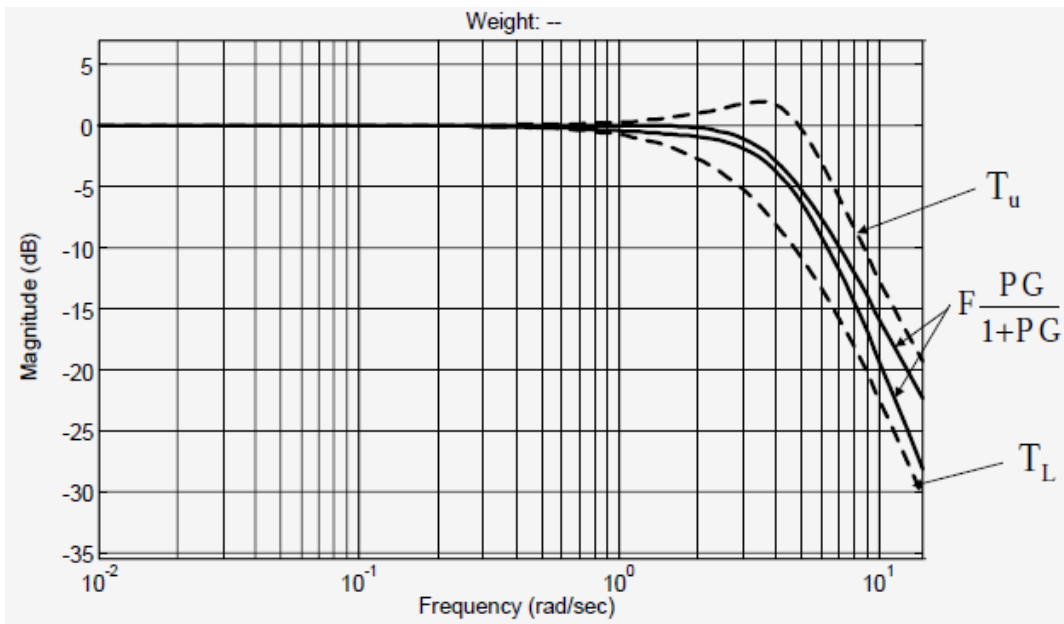


**Figura 7.** Diseño del pre-filtro  
Fuente:[55]

Después de haber diseñado el controlador y el pre-filtro, se realiza el análisis del desempeño de cada uno de ellos dentro del sistema, es decir, si el sistema completo (ver figura 3) cumple con las especificaciones que en este caso son de estabilidad robusta y de seguimiento. En las figuras 8 y 9 se observa el análisis del sistema a cada una de las especificaciones nombradas al inicio del ejemplo, mostrando que efectivamente estas se cumplen con el diseño propuesto.



**Figura 8.** Condiciones de amplitud  
Fuente:[55]



**Figura 9.** Verificación de condiciones límite  
Fuente:[55]

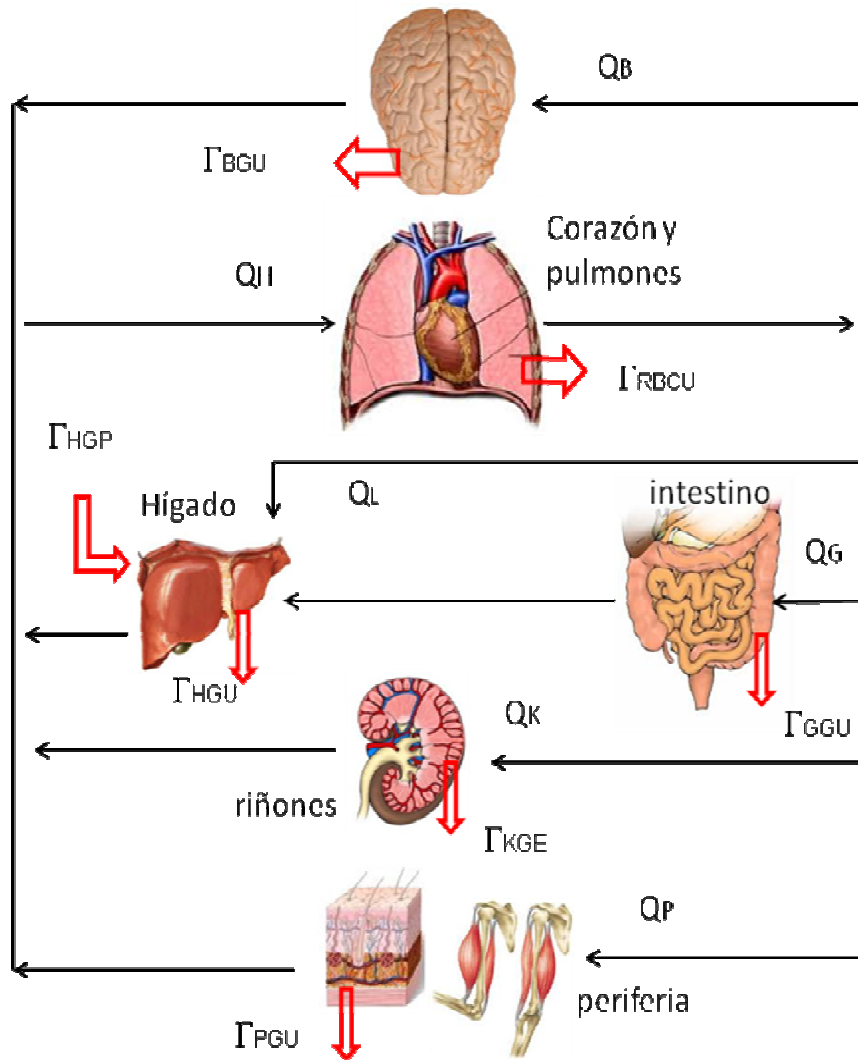
### **3. MODELO DE LA DINÁMICA DE LA GLUCOSA PROPUESTO POR SORENSEN**

Luego de realizarse una revisión de los diferentes modelos existentes en la literatura (ver anexo C) en la que se verificó la complejidad y la utilidad de cada modelo, se optó por trabajar con el modelo de Sorensen puesto que es el modelo más completo, ya que involucra el modelado de la glucosa y la relación existente entre esta y las hormonas insulina y glucagón en los principales órganos del cuerpo. Aunque el modelo desarrollado por Sorensen [8] fue elaborado para un paciente con unas características determinadas como se explicará más adelante en este mismo capítulo, es posible generalizarlo con el fin de simular diferentes pacientes, de igual manera es posible reducirlo con el objeto de poder diseñar el controlador QFT sin perder las ventajas del modelo original, tal como se demostrará en próximos capítulos .

Este modelo se obtiene a partir del modelado por compartimientos, y fue planteado por Sorensen en 1985 en su tesis doctoral. El modelo es una representación de la fisiología del metabolismo de la glucosa para un hombre adulto de 1.70 m de estatura y 70 kg de peso. Los órganos involucrados en este modelo se pueden apreciar en la figura 10, donde las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo. Cada compartimiento individual es modelado tomando el balance de masas de la glucosa y la insulina en ese compartimiento. Se consideran los siguientes seis compartimientos: cerebro, corazón y pulmones, intestino (combina los efectos del estomago y el intestino), hígado, riñón y periferia (incluye efectos de músculos y tejido adiposo), mientras que la sangre es la encargada de transportar la glucosa y la insulina a cada uno de dichos compartimientos. Se asume que la concentración de glucosa o insulina en los diferentes compartimientos se encuentra en equilibrio con la sangre circulando.

Esta representación proporciona el conjunto mínimo de compartimientos fisiológicos para aislar los procesos metabólicos a nivel de órganos y tejidos. Los procesos fisiológicos que determinan la producción y absorción de glucosa en diferentes compartimientos, en general, ocurren a una tasa constante o a

una tasa que es modelada de manera alineal debido a los cambios en la concentración de glucosa, insulina y glucagón. A tales procesos fisiológicos se les llama tasas metabólicas [25],[8]. Estas tasas metabólicas son las encargadas de acoplar el modelo de la glucosa, la insulina y el glucagón.



**Figura 10.** Representación del modelo de compartimientos de Sorensen

Del análisis de materia en cada uno de los compartimientos, Sorensen planteó 19 ecuaciones diferenciales no-lineales ordinarias. Estas ecuaciones definen 3 subsistemas que modelan la glucosa, la insulina y el glucagón. El primer subsistema se encuentra compuesto por ocho ecuaciones, el segundo consta de siete ecuaciones y las últimas cuatro ecuaciones representan el glucagón y las tasas metabólicas.

Para explicar el modelo se usará la notación mostrada en la tabla 2.

**Tabla 2.** Notación del modelo de Sorensen.

A= Arteria hepática	B=Cerebro	BU=Toma de glucosa por el cerebro
C=Espacio capilar	G=Glucosa	H=Corazón y pulmones
HGP=Producción de glucosa hepática.	I=Insulina	IHGP=Efecto de la insulina en HGP
IHGU= Efecto de la insulina en HGU	IVI=Infusión de insulina intravenosa	KC=Eliminación de glucosa por el riñón.
K=Riñón	KE=Excreción de glucosa en el hígado	LC=Eliminación de glucosa por el hígado
L=Hígado	NHGP=Efecto del glucagón en HGP	P=Periferia (músculos/tejido adiposo)
N=Glucagon	PC=Eliminación periférica.	PGU=Toma de glucosa por la periferia.
PIR=Liberación de insulina pancreática.		

### 3.1 SUBMODELO DE LA GLUCOSA

Las ecuaciones 6 a 13 representan el comportamiento dinámico de la glucosa en cada uno de los ocho (8) compartimentos .

$$\dot{G}_B^C = (G_H^C - G_B^C) \frac{q_B}{v_B^C} - (G_B^C - G_B^T) \frac{v_B^T}{T_B v_B^C} \quad (6)$$

$$\dot{G}_B^T = (G_B^C - G_B^T) \frac{1}{T_B} - \frac{\Gamma_{BU}}{v_B^T} \quad (7)$$

$$\dot{G}_H^C = (G_B^C q_B + G_L^C q_L + G_K^C q_K + G_P^C q_P - G_H^C q_H - \Gamma_{RBCU}) \frac{1}{v_H^C} \quad (8)$$

$$\dot{G}_S^C = (G_H^C - G_S^C) \frac{q_S}{v_S^C} + \frac{\Gamma_{MEAL}}{v_S^C} - \frac{\Gamma_{SU}}{v_S^C} \quad (9)$$

$$\dot{G}_L^C = (G_H^C q_A + G_S^C q_S + G_L^C q_L) \frac{1}{v_L^C} + \frac{\Gamma_{HGP}}{v_L^C} - \frac{\Gamma_{HGU}}{v_L^C} \quad (10)$$

$$\dot{G}_K^C = (G_H^C - G_K^C) \frac{q_K}{v_K^C} - \frac{\Gamma_{KE}}{v_K^C} \quad (11)$$

$$\dot{G}_P^C = (G_H^C - G_P^C) \frac{q_P}{v_P^C} + (G_P^T - G_P^C) \frac{v_P^L}{T_P^G v_P^C} \quad (12)$$

$$\dot{G}_P^T = (G_P^C - G_P^T) \frac{1}{T_P^G} - \frac{\Gamma_{PGU}}{v_P^T} \quad (13)$$

### 3.2 SUBMODELO DE LA INSULINA

Este submodelo es similar al de la glucosa (ver figura 11). La diferencia que no se considera el análisis de la dinámica de la insulina en el espacio de fluido intersticial del cerebro, ya que de acuerdo a Davson y Spaziani[50] la barrera de estructura capilar de la sangre en el cerebro es impermeable al paso de la insulina en el fluido cerebro-espinal. Este submodelo está representado entonces por siete (7) ecuaciones diferenciales ordinarias lineales, excepto por la ecuación de concentración de insulina en el hígado (para diabetes mellitus tipo I este término se considera nulo[25],[8]).

$$\dot{I}_B^C = \left( I_H^C - I_B^C \right) \left( \frac{Q_B}{V_B^C} \right) \quad (14)$$

$$\dot{I}_H^C = (Q_B I_B^C + Q_L I_L^C + Q_K I_K^C + Q_P I_P^C - Q_H I_H^C + \Gamma_{VI}) \frac{1}{V_H^C} \quad (15)$$

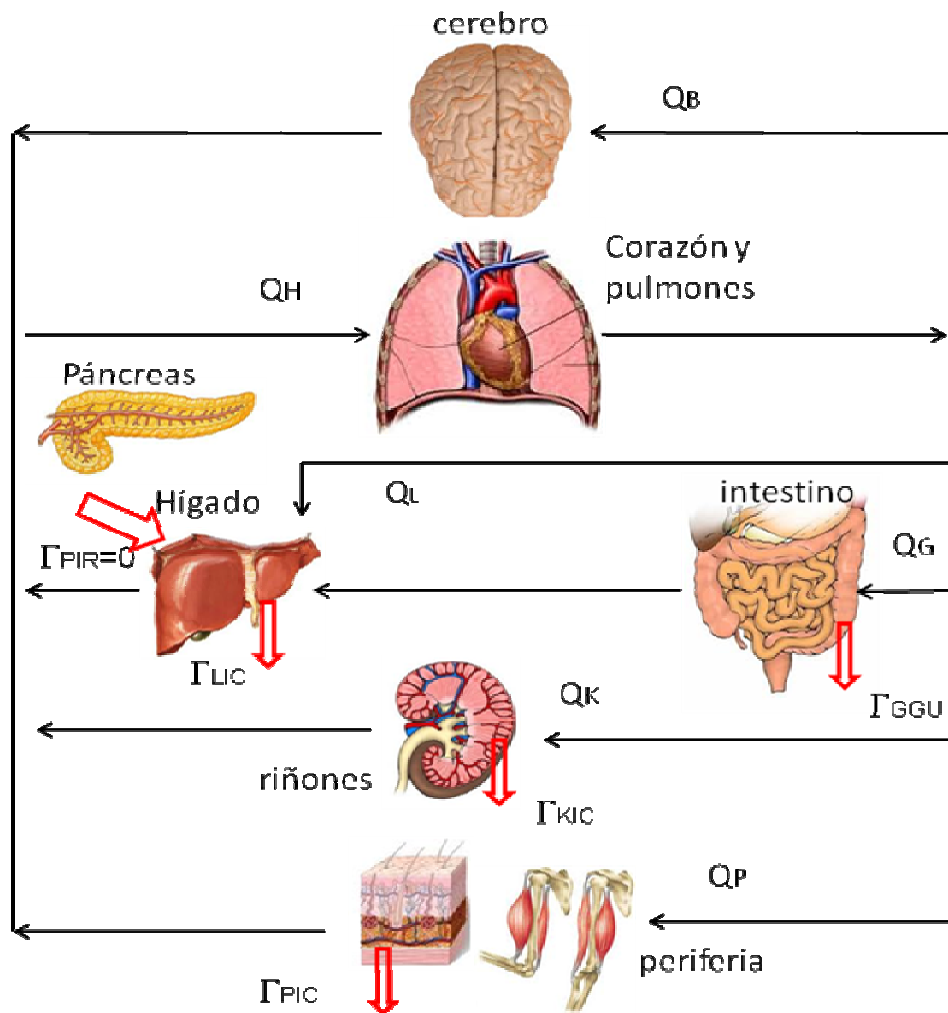
$$\dot{I}_S^C = (I_H^C - I_S^C) \frac{Q_S}{V_S^C} \quad (16)$$

$$\dot{I}_L^c = (Q_A I_H^c + Q_S I_S^c + Q_L I_L^c) \frac{1}{V_L^c} + \frac{\Gamma_{PIR}}{V_L^c} - \frac{\Gamma_{LC}}{V_{LC}} \quad (17)$$

$$\dot{I}_K^c = (I_H^c - I_K^c) \left( \frac{Q_K}{V_K^c} \right) - \frac{\Gamma_{KC}}{V_K^c} \quad (18)$$

$$\dot{I}_P^c = (I_H^c - I_P^c) \left( \frac{Q_P}{V_P^c} \right) - (I_C^c - I_P^c) \left( \frac{V_P^T}{T_P^I V_P^c} \right) \quad (19)$$

$$\dot{I}_P^T = (I_P^c - I_P^T) \frac{1}{T_P^I} + \frac{\Gamma_{SIA}}{V_P^T} - \frac{\Gamma_{PC}}{V_P^T} \quad (20)$$



**Figura 11.** Modelo fisiológico por compartimientos para insulina (Adaptado de [25])

### 3.3 SUBMODELO DEL GLUCAGÓN

En el caso del submodelo del glucagón, Sorensen consideró al cuerpo humano como un solo compartimiento. El glucagón es removido del cuerpo a una tasa lineal relacionada con su nivel de plasma; y la liberación pancreática de glucagón puede ser modelado como una función no-lineal de las concentraciones arteriales de glucosa e insulina. Esta relación se presenta en la ecuación 21.

$$\dot{N} = (\Gamma_{PNR} - N) \left( \frac{F_{PNC}}{V_N} \right) \quad (21)$$

### 3.4 TASAS METABÓLICAS

Las tasas metabólicas son los procesos fisiológicos asociados a la producción y absorción de glucosa, insulina o glucagón [8],[25]. En el caso de la glucosa, Sorensen reporta siete tasas metabólicas, seis asociadas a la absorción y una relacionada con la producción: absorción por los glóbulos rojos de la sangre, por cerebro, por intestino, por periferia, por hígado y la secreción urinaria; además de la producción hepática de glucosa. Las tasas metabólicas relacionadas con la insulina son las tasas a las cuales ésta es removida mediante el hígado, los riñones y/o la periferia; así como la tasa de liberación de insulina pancreática. En cuanto al glucagón estas corresponden a la tasa a la cual el glucagón es removido del plasma además de la liberación pancreática de glucagón.

$$\Gamma_{BU} = 70 \quad (22)$$

$$\Gamma_{RBCU} = 10 \quad (23)$$

$$\Gamma_{SU} = 20 \quad (24)$$

$$\Gamma_{HGP} = 155A_{IHGP} \left[ 2.7 \tanh(0.388N) - A_{NHGP} \left[ 1.425 - 1.406 \tanh \left[ 0.6199 \left[ \frac{G_L^C}{101} - 0.4669 \right] \right] \right] \right] \quad (25)$$

$$\Gamma_{HGU} = 20A_{IHGP} \left[ 5.6648 + 5.6589 \tanh \left[ 2.4375 \left[ \frac{G_L^C}{101} - 1.48 \right] \right] \right] \quad (26)$$

$$\Gamma_{KE} = \begin{cases} 71 + 71 \tanh [0.011(G_K^C - 460)] & \text{si } G_K^C < 460 \text{ mg / dl} \\ 0.872G_K^C - 300 & \text{si } G_K^C \geq 460 \text{ mg / dl} \end{cases} \quad (27)$$

$$\Gamma_{PGU} = \frac{35G_P^T}{86.91} \left[ 7.035 + 6.51623 \tanh \left[ 0.33827 \left[ \frac{I_P^T}{5.304} - 5.82113 \right] \right] \right] \quad (28)$$

$$\Gamma_{LC} = F_{LC} (I_H^C Q_A + I_S^C Q_S + \Gamma_{PIR}) \quad (29)$$

En la tabla 3 se muestran los valores de los parámetros anteriormente descritos en las ecuaciones para un paciente de sexo masculino, 70 Kg de peso y 1,80 metros de altura, reportados por Sorensen [8].

**Tabla 3.** Parámetros de Sorensen para un paciente sano de 70 Kg de peso y 1,80 metros.

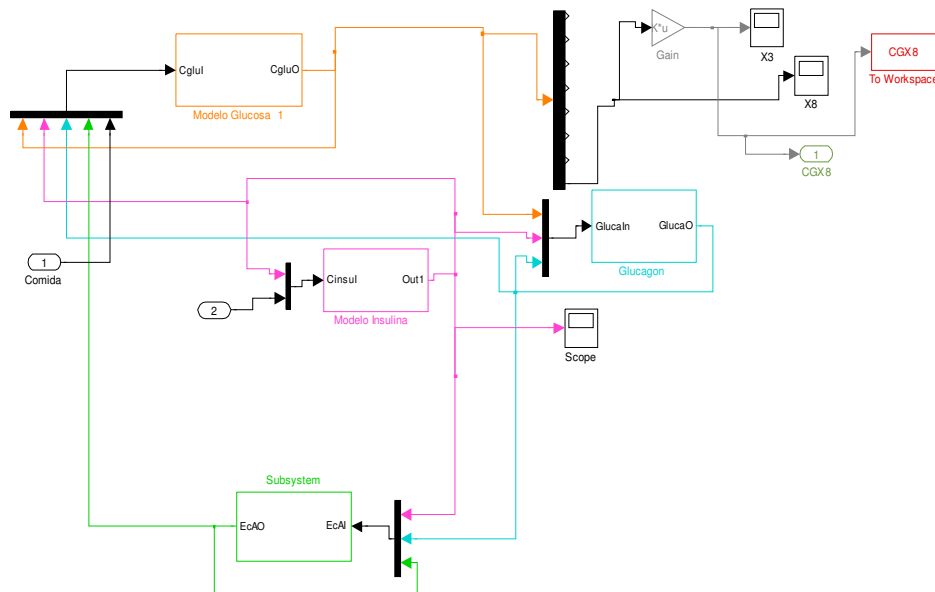
[dL]	[L]	[dL/min]	[L/min]	[L/min]	[min]
$v_B^C = 3.5$	$V_B^C = 0.265$	$q_B = 5.9$	$Q_B = 0.45$	$F_{PNC} = 0.91$	$T_B = 2.1$
$v_B^T = 4.5$	$V_H^C = 0.985$	$q_H = 43.7$	$Q_H = 3.12$	$F_{LC} = 0.4$	$T_P^G = 5.0$
$v_H^C = 13.8$	$V_S^C = 0.945$	$q_S = 10.1$	$Q_S = 0.72$	$F_{KC} = 0.3$	$T_P^I = 20$
$v_S^C = 11.2$	$V_L^C = 1.14$	$q_L = 12.6$	$Q_L = 0.9$	$F_{PC} = 0.15$	
$v_L^C = 25.1$	$V_K^C = 0.505$	$q_A = 2.5$	$Q_A = 0.18$		
$v_K^C = 6.6$	$V_P^C = 0.735$	$q_K = 10.1$	$Q_K = 0.72$		
$v_P^C = 10.4$	$V_P^T = 6.3$	$q_P = 15.1$	$Q_P = 1.05$		
$v_P^T = 67.4$	$V_N = 9.93$				

### 3.5. IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA DEL MODELO PROPUESTO POR SORENSEN

Con el fin de realizar los análisis de sensibilidad del modelo y la reducción del mismo, se establece primero una generalización de los parámetros buscando

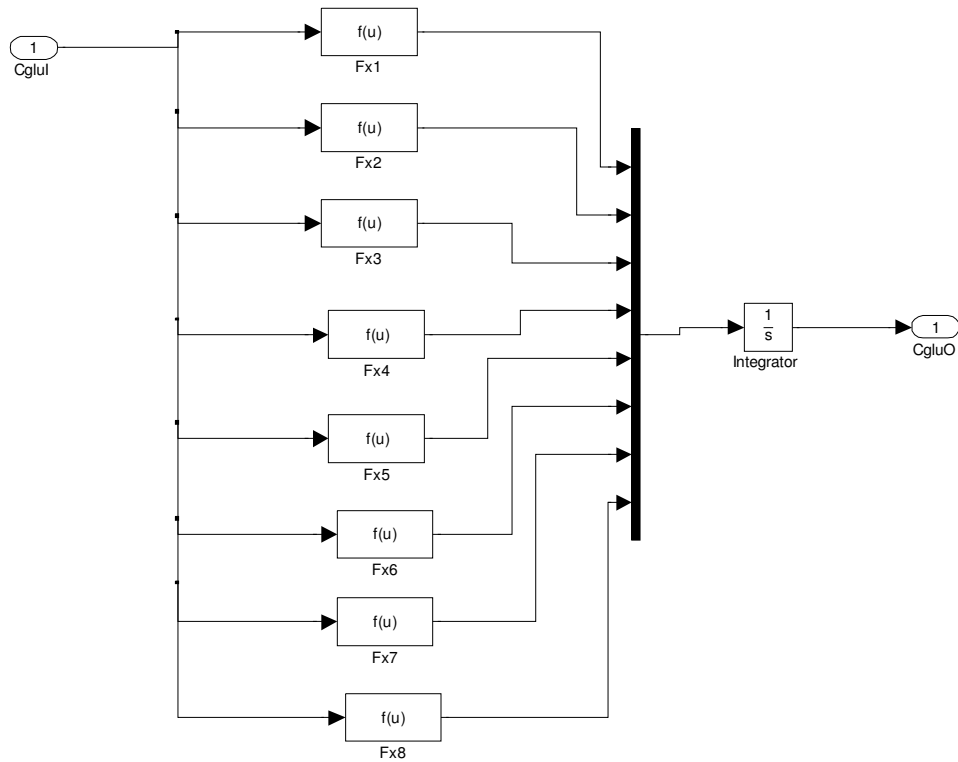
simular diferentes pacientes adicionales a los reportados por Sorensen. Para esto se verifica la relación de los parámetros hemodinámicos con el volumen total en sangre del cuerpo humano.

Se sabe que este volumen de sangre total es aproximadamente el 8% del peso de la persona [68], por ejemplo para un paciente cuyo peso sea de 70kg su volumen de sangre será de 5,2litros. Teniendo en cuenta lo anterior y el trabajo de Sorensen [8], se obtienen los volúmenes, flujos de sangre y valores basales de las tasas metabólicas que son usados en la simulación de la dinámica de la glucosa a partir de la implementación de este modelo en la herramienta computacional *Simulink*, (figura 12). El modelo se implementó usando diagramas de bloques asociados a cada una de las funciones y agrupados en cuatro subsistemas. El primero representa las ecuaciones diferenciales del modelo de la glucosa, el segundo las 7 ecuaciones del modelo de la insulina, el tercero la ecuación que describe el comportamiento del glucagón y el cuarto la dinámica de las tasas metabólicas de producción y absorción de glucosa en el organismo.



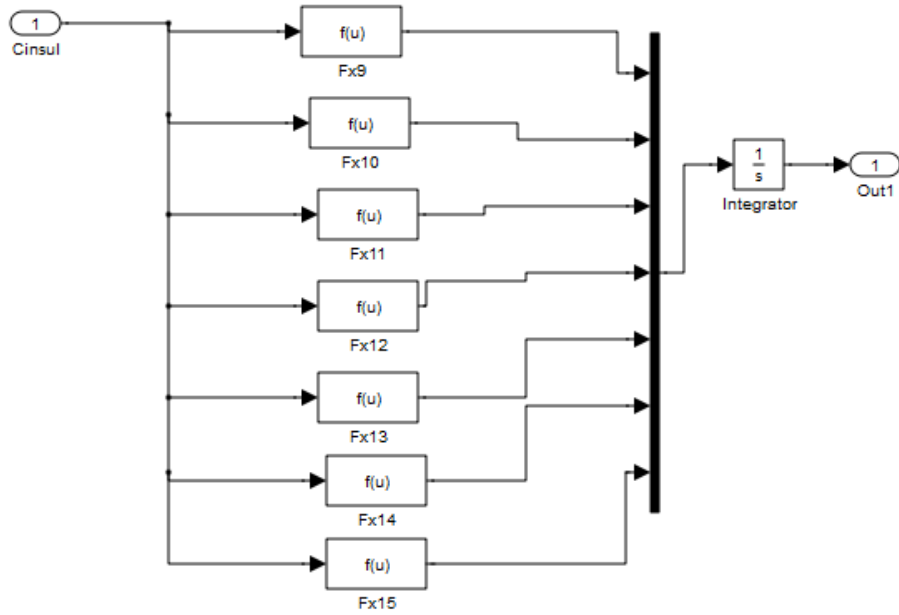
**Figura 12.** Implementación es Simulink del modelo de Sorensen

En cada uno de estos subsistemas se relaciona en su interior las entradas y salidas con bloques de función en los que se ingresa la ecuación que describe la respectiva relación tal como se puede observar en las figuras 13, 14 y 15. El primero de estos subsistemas corresponde al submodelo de la glucosa (ver figura 13). Este submodelo fue construido usando 8 bloques de función que contienen las 8 ecuaciones relacionadas en la sección 3.1.



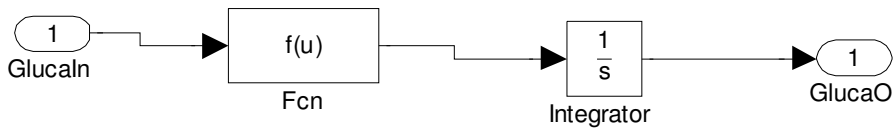
**Figura 13.** Implementación en *simulink* del submodelo de la glucosa

El segundo subsistema corresponde a la implementación del submodelo de la Insulina (ver figura 14). En este caso se usan siete bloques de función para implementar las respectivas ecuaciones.



**Figura 14.** Implementación en *simulink* del submodelo de la insulina

El último subsistema consiste en el submodelo del Glucagón (ver figura 15). Este subsistema solo consta de un bloque de función para implementar la única ecuación que definió Sorensen para el Glucagón.



**Figura 15.** Implementación en *simulink* del submodelo del glucagón.

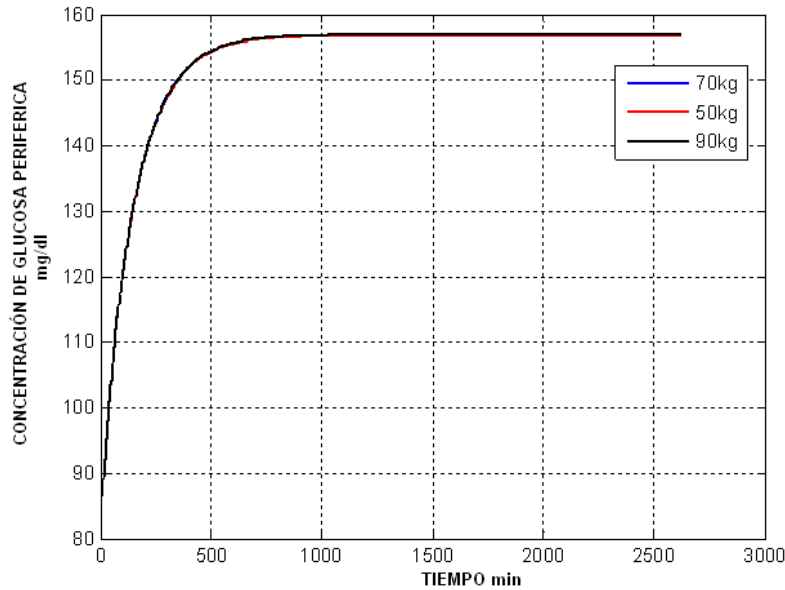
## 4. ANÁLISIS Y REDUCCIÓN DEL MODELO DE SORENSEN

El modelo matemático que representa la dinámica glucosa-insulina propuesto por Sorensen es bastante completo, sin embargo resulta complejo y altamente no-lineal. Adicionalmente, la ingesta de alimento por parte del paciente se debe considerar como una perturbación del sistema, dada la difícil cuantificación de glucosa, el momento de ingesta de alimento y el metabolismo particular de estos en cada paciente. Debido a estas características se ve la necesidad de obtener un modelo reducido analizando la sensibilidad de las variables ante la variación de sus parámetros y realizando una identificación de modelos lineales que se aproximen a la dinámica de la variable a controlar u observar en un determinado punto de operación, orientado a la obtención de un modelo en particular para un paciente, en forma fácil y no invasiva y al diseño de su controlador de lazo cerrado que realice tareas similares a las de un páncreas natural en un paciente sano. Para ello en este capítulo se presentan los resultados obtenidos del análisis de sensibilidad del modelo de Sorensen y la obtención de un modelo reducido a partir del uso de una herramienta de identificación, usando simulaciones del modelo de Sorensen.

### 4.1 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

El análisis de sensibilidad realizado consistió en la variación de los dos tipos de parámetros del modelo. Los primeros corresponden a los parámetros hemodinámicos que involucran volúmenes y flujos sanguíneos como se muestra en la sección a, correspondiente a la variación del peso. Los segundos corresponden a las tasas metabólicas (sección b).

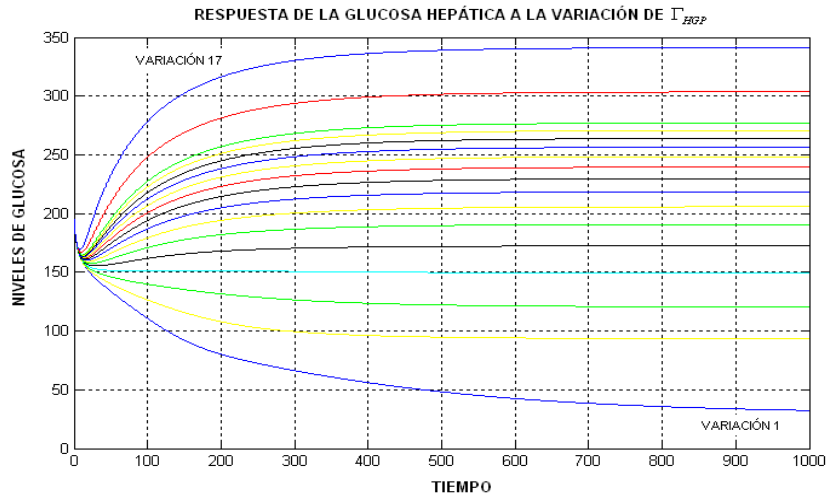
- a. **Variación del peso:** Se realiza una variación del peso del paciente, con el fin de determinar si este influye o no en la salida del sistema. Se trabaja con un peso de 70kg (peso trabajado por Sorensen), 50kg y 90kg; en la figura 16 se aprecia la salida del sistema cuando se trabaja el modelo con estos pesos.



**Figura 16.** Respuesta del modelo ante la variación del peso del paciente

Como puede observarse el peso no es un parámetro influyente en la respuesta del sistema, por lo cual se puede decir que este no es un factor importante a la hora de definir a diferentes pacientes. Lo anterior también indica que los parámetros hemodinámicos (volúmenes y flujos sanguíneos) los cuales se relacionan con el peso del paciente tampoco influyen a la hora de diferenciar un paciente de otro.

**b. Variación Tasas Metabólicas:** En esta segunda fase del análisis de sensibilidad la variación se realiza sobre las tasas metabólicas para observar como afectan estas al sistema. Se inicia variando uno de los parámetros del modelo, en este caso  $\Gamma_{HGP}$  (rata de producción de glucosa por el hígado). Esta variación se realiza en porcentajes del valor inicial reportado por Sorensen, donde la variación 1 es el 10% del valor inicial del parámetro y así sucesivamente hasta la variación 17 (el 300%). En la figura 17 se aprecia la forma como cambia la concentración de glucosa hepática en la medida que se realizan las 17 variaciones del parámetro  $\Gamma_{HGP}$ .

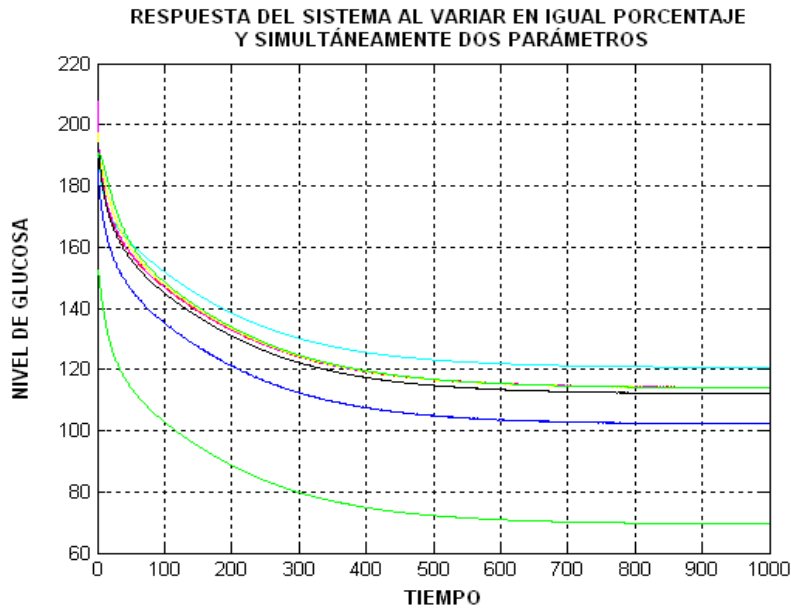


**Figura 17.** Respuesta de la concentración de glucosa hepática, de acuerdo con la variación de  $\Gamma_{HGP}$

La concentración de glucosa hepática se convierte en una exponencial decreciente desde la variación 1 hasta la variación 4 (del 10 % al 40% del valor nominal), mostrando una forma de onda contraria a la reportada por Sorensen; sin embargo a partir de la variación 5 (50% del valor nominal), esta concentración de glucosa se transforma en una exponencial creciente. Se puede afirmar que este parámetro es altamente sensible dentro del sistema y que a partir de él se llegaría a diferenciar entre pacientes.

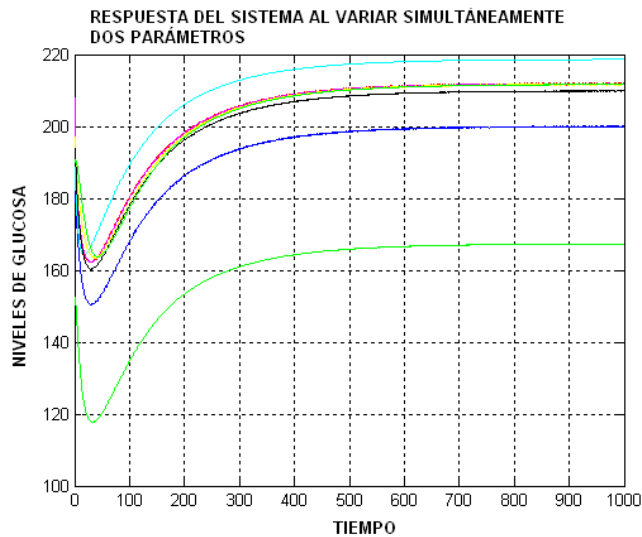
Ahora se varían dos parámetros a la vez con el fin de explorar si es posible generalizar el sistema, los parámetros a variar son  $\Gamma_{HGP}$  (rata de producción de glucosa por el hígado) y  $\Gamma_{HGU}$  (rata de toma de glucosa por el hígado). Esta variación se realiza de la siguiente manera, primero se toman valores iguales de los porcentajes de variación para cada parámetro y segundo tomando porcentajes de variación diferentes, se observa cómo se comporta la respuesta del sistema para cada caso.

**Caso1:** Al trabajar porcentajes de variación iguales, las respuestas del sistema se muestran en la figura 18 donde la variación de los parámetros es menor al 50% de su valor nominal; mientras que la concentración de glucosa en los diferentes compartimientos del modelo cuando la variación de los parámetros es del 80% de su valor nominal se observa en la figura 19.



**Figura 18.** Respuesta del sistema al variar dos parámetros simultáneamente y con porcentaje de variación menor del 50 %.

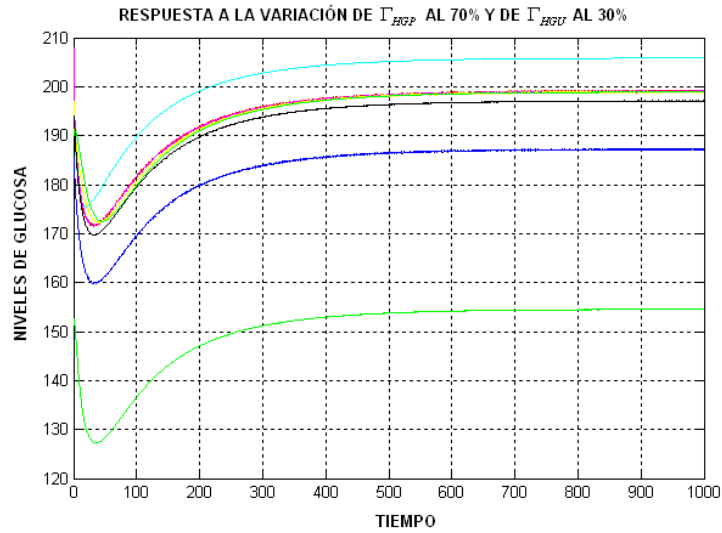
En este caso no es apreciable el grado de sensibilidad de los dos parámetros, por tal motivo, es necesario trabajar el siguiente caso.



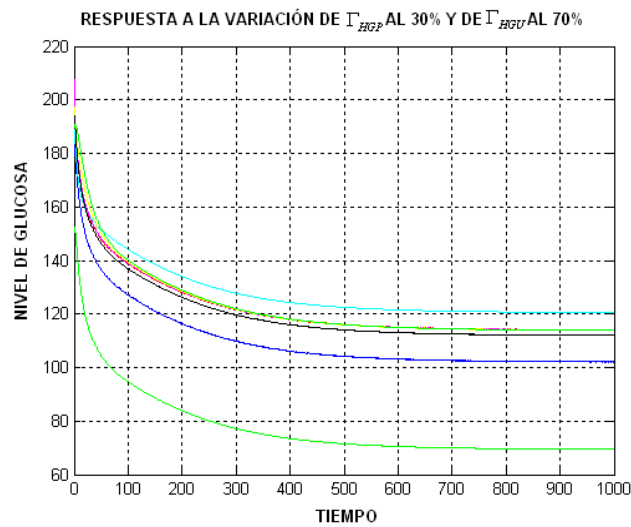
**Figura 19.** Respuesta del sistema al variar dos parámetros simultáneamente y con porcentaje de variación superior al 50 % de su valor nominal.

**Caso2:** Tomando porcentajes de variación diferentes para cada parámetro, una variación mayor al 50% para  $\Gamma_{HGP}$  y otra menor 50% para  $\Gamma_{HGU}$  de sus valores nominales, la concentración de glucosa en cada compartimento se

aprecia en la figura 20; mientras que en la figura 21 se muestra la concentración de glucosa cuando los valores de variación se trabajan de forma contraria.



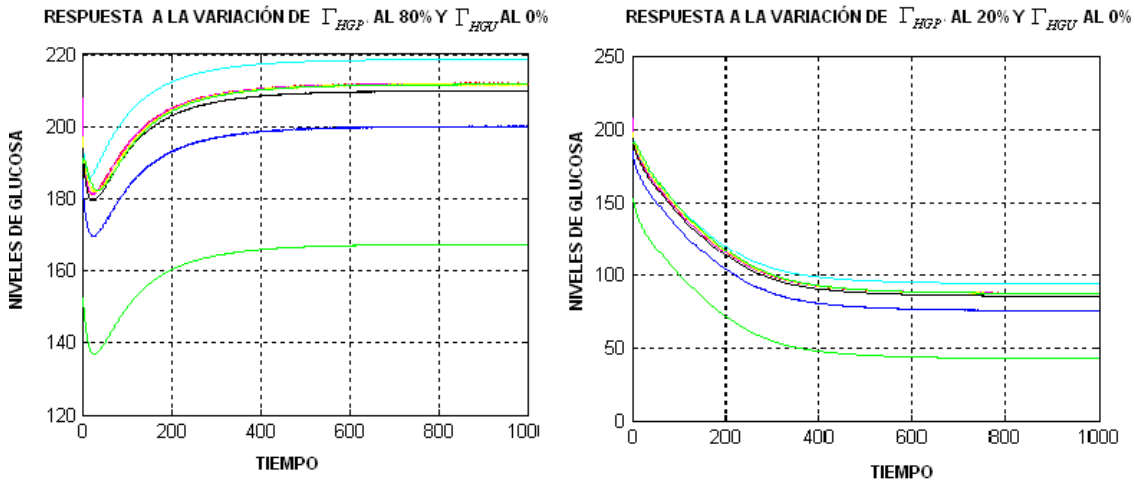
**Figura 20.** Respuesta del sistema al variar los parámetros  $\Gamma_{HGP}$  y  $\Gamma_{HGU}$  simultáneamente



**Figura 21.** Respuesta del sistema al variar los parámetros  $\Gamma_{HGP}$  y  $\Gamma_{HGU}$  simultáneamente

Es posible concluir que el parámetro metabólico  $\Gamma_{HGP}$  (tasa de producción de glucosa hepática) es sensible en el sistema, ya que dependiendo del valor de su variación la respuesta del sistema cambia sin importar que valor de

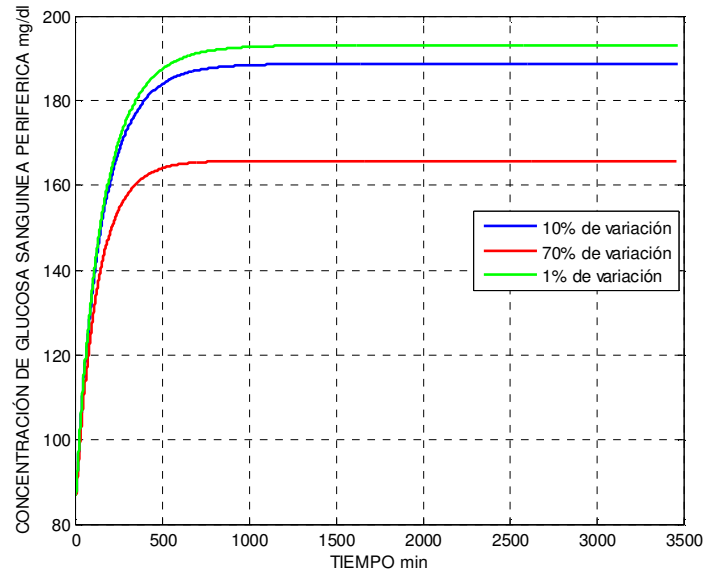
variación se le aplica al otro parámetro ( $\Gamma_{HGU}$ ). En la figura 22 se muestra el comportamiento de la glucosa cuando uno de los parámetros estudiados es igual a cero, con lo que se puede confirmar la conclusión anterior.



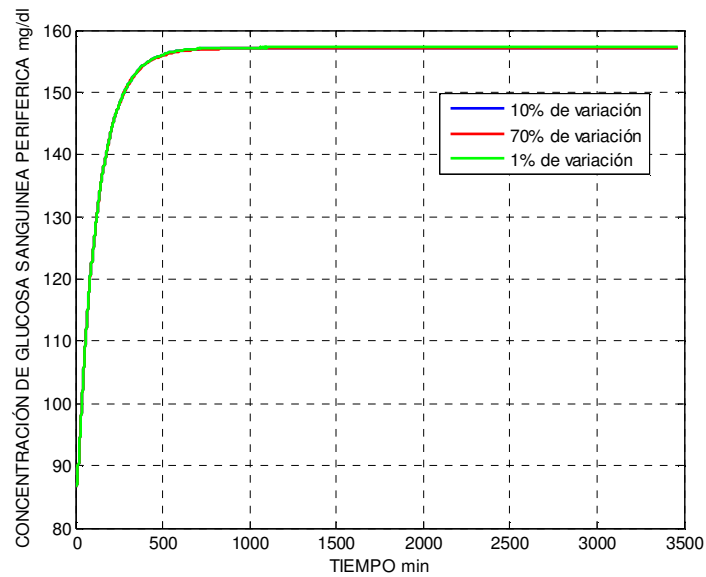
**Figura 22.** Respuesta del sistema al variar los parámetros  $\Gamma_{HGP}$  y  $\Gamma_{HGU}$  simultáneamente y uno de ellos es cero.

De igual forma se realizó el análisis de sensibilidad de los parámetros  $\Gamma_{KE}$  (Tasa metabólica de excreción de glucosa por el riñón) y  $\Gamma_{PGU}$  (Tasa metabólica de toma de glucosa por la periferia). En la Figura 23 se observa que la respuesta del modelo cuando se toman diferentes valores de variación para  $\Gamma_{PGU}$  sigue siendo una exponencial creciente, sin embargo su valor de estado estable aumenta cuando la variación es pequeña y disminuye cuando esta es mayor. Con esto se concluye que esta tasa metabólica es un parámetro sensible dentro del modelo y con él se pueden identificar un paciente de otro.

Al realizar las variaciones en la tasa metabólica de excreción de glucosa por el riñón, la concentración de glucosa periférica se mantiene como una exponencial creciente y el cambio del nivel en estado estable es mínimo, aproximadamente menor a 0.5 mg/dl. En la figura 24 se puede apreciar el comportamiento de la respuesta del modelo cuando se realizan variaciones a partir del valor nominal de la tasa metabólica.



**Figura 23.** Respuesta del sistema al variar el parámetro  $r_{PGU}$  utilizando diferentes valores de variación.



**Figura 24.** Respuesta del sistema al variar el parámetro  $r_{KE}$  al 1%.

Del análisis de sensibilidad preliminar se puede resaltar que la forma de la respuesta del sistema depende del porcentaje de variación de los valores nominales, aplicados a los parámetros metabólicos (en este caso  $r_{HGP}$  y  $r_{HGU}$ ). Si el porcentaje de variación está por debajo del 50%, las concentraciones de glucosa serán exponenciales decrecientes (contrario a la forma normal de la

respuesta del sistema reportada en el trabajo de Sorensen); en contraste si el porcentaje de variación es superior al 50% se tienen respuestas con igual forma que las propuestas por Sorensen.

Se pudo observar que de los parámetros analizados el predominante es  $\Gamma_{HGP}$  (tasa metabólica de producción de glucosa por parte del hígado), ya que dependiendo del valor de su porcentaje de variación la respuesta del sistema será una exponencial creciente o decreciente, sin importar la variación que se tenga en el otro parámetro ( $\Gamma_{HGU}$ ). El parámetro  $\Gamma_{PGU}$  (Tasa de toma de glucosa por la periferia) también resulta ser sensible en el modelo ya que dependiendo del porcentaje de variación que se le aplique, la respuesta aunque no cambia su forma, si lo hace su valor en estado estable.

#### **4.2. OBTENCIÓN DE MODELO USANDO IDENTIFICACIÓN DE SISTEMAS**

Como pudo apreciarse en las secciones anteriores, la complejidad del modelo matemático de la dinámica de glucosa-insulina se manifiesta por la cantidad de ecuaciones que lo conforman y las no linealidades de estas, lo que hace que el diseño de un controlador con un alto desempeño dinámico y robusto, sea una tarea compleja.

Con el objeto de dar solución a este problema se obtuvo un modelo dinámico representado mediante funciones de transferencia que relacionan la variable a controlar en un paciente (glucosa en la sangre periférica) con las dos entradas al proceso (ingesta de glucosa e inyección de insulina) a partir de la técnica de identificación y usando simulaciones con el modelo numérico de Sorensen implementado en *Simulink*. Se aplicó el principio de superposición y se obtuvo una función de transferencia para cada relación entrada-salida. Dado que el modelo de Sorensen es no lineal y algunos parámetros son variables dependiendo de la condición del paciente (tales como las tasas metabólicas), para la obtención de las funciones de transferencia se tuvo en cuenta varias condiciones de operación y variaciones porcentuales de las tasas metabólicas.

El proceso de identificación del modelo se realizó utilizando la herramienta *ident* de Matlab, la que permite obtener modelos basados en señales de entrada y salida del proceso a identificar. Esta permite también importar datos en el dominio del tiempo o en el dominio de la frecuencia, realizar pre-procesado de la información y estimar diferentes tipos de modelos, además de brindar una serie de herramientas para la validación del modelo identificado

El resultado es la obtención de  $n$  funciones de transferencia de bajo orden, cuyas variaciones en los parámetros son representadas por valores inciertos acotados en un intervalo de variación.

#### **4.2.1. Etapas de la obtención de un modelo lineal reducido.**

##### **a. Variación de los parámetros metabólicos**

Se realizó la variación de los parámetros cuyo efecto es significativo en el modelo de la dinámica glucosa-insulina (modelo de Sorensen). De acuerdo con el análisis de sensibilidad preliminar presentado anteriormente, estos efectos representativos son causados por los parámetros metabólicos. Los parámetros asociados al hígado y la periferia (músculo y tejido adiposo) son los más importantes desde el punto de vista de la incertidumbre paramétrica. En el contexto del modelo estos parámetros se conocen como: El efecto de la insulina en la toma de glucosa por la periferia (EIPGU), efecto de la glucosa en la toma de glucosa hepática (EGHGU) y por último la fracción de eliminación de insulina hepática (FHIC) [57]. Estos mismos parámetros son usados en la reducción del modelo y en adelante se denominarán como  $pm_1$ ,  $pm_2$  y  $pm_3$  respectivamente.

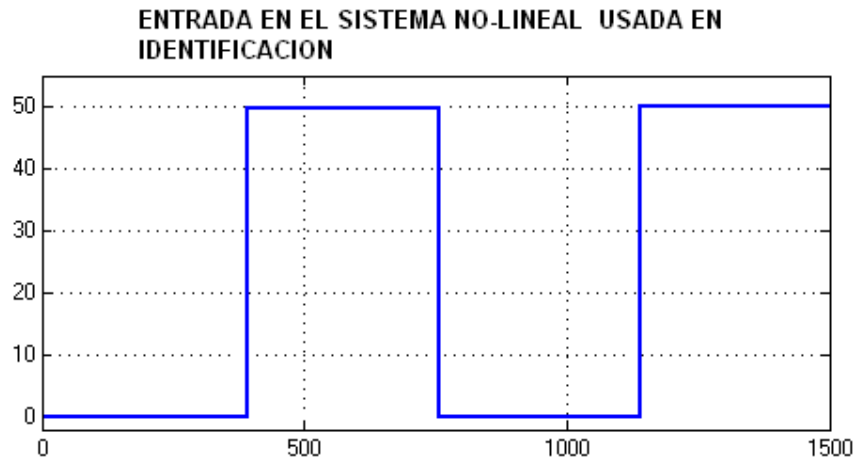
El valor usado para estos parámetros se muestra en la tabla 4, donde se usa el valor nominal reportado por Sorensen [8] y dos variaciones de acuerdo con [57].

**Tabla 4.** Valores de los parámetros más sensibles en el modelo.

Parámetro	Valor1	Valor nominal	Valor2
Pm1	8.149582	5.82113	3.492678
Pm2	2.072	1.48	0.888
Pm3	0.48	0.4	0.32

### b. Obtención de las señales para la identificación.

Como entrada al modelo de Sorensen (insulina intravenosa) se usó un tren de pulsos con amplitud igual a 50mU/min (valor promedio de inyección de insulina [57], periodo de 750 min y un ciclo útil de la señal del 50%). La señal se definió pulsada dado que permite tener una buena representación de cambios dinámicos de la salida, útil en la herramienta *ident* para el ajuste del modelo y su respectiva validación (ver figura 25).

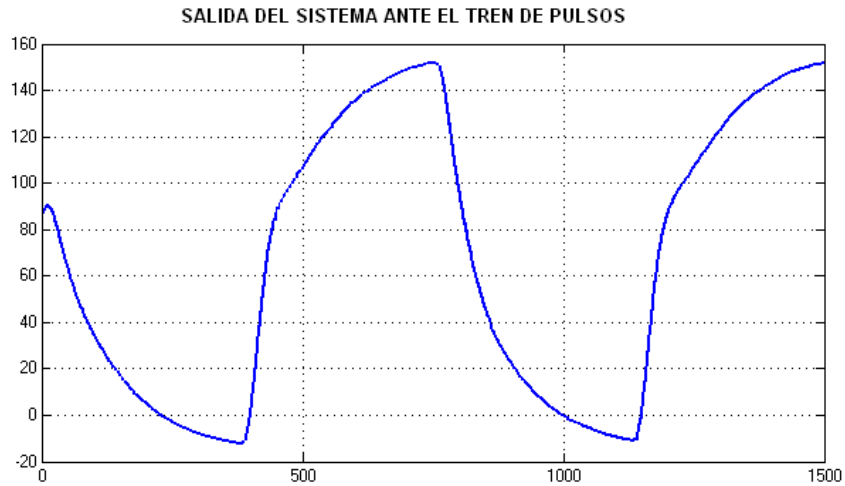


**Figura 25.** Señal de entrada usada para la identificación.

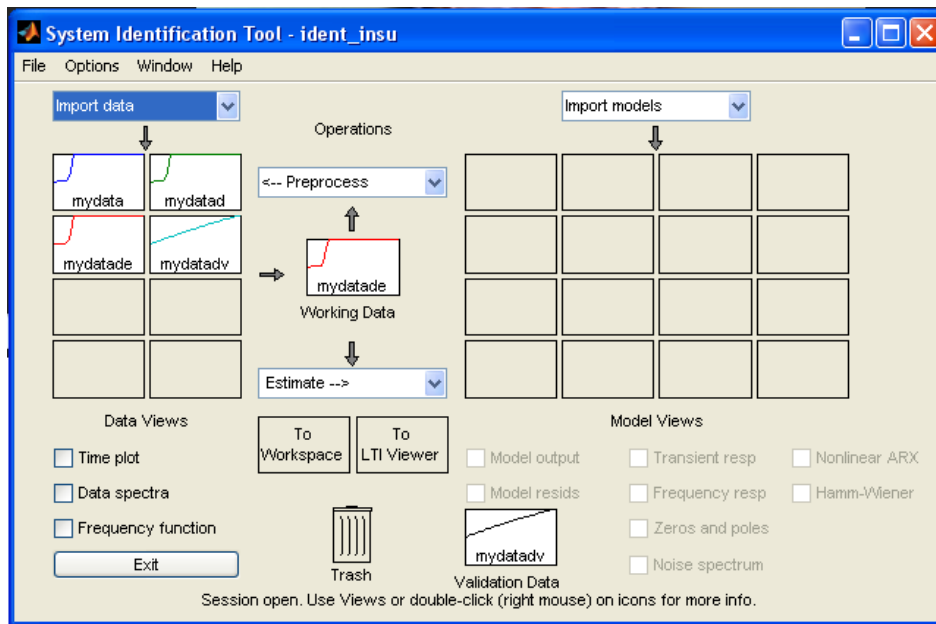
Se almacenaron en forma de vector tanto la salida del modelo (glucosa en sangre periférica, ver figura 26), como la entrada (cambios pulsantes del nivel de insulina intravenosa).

### c. Pre-procesamiento

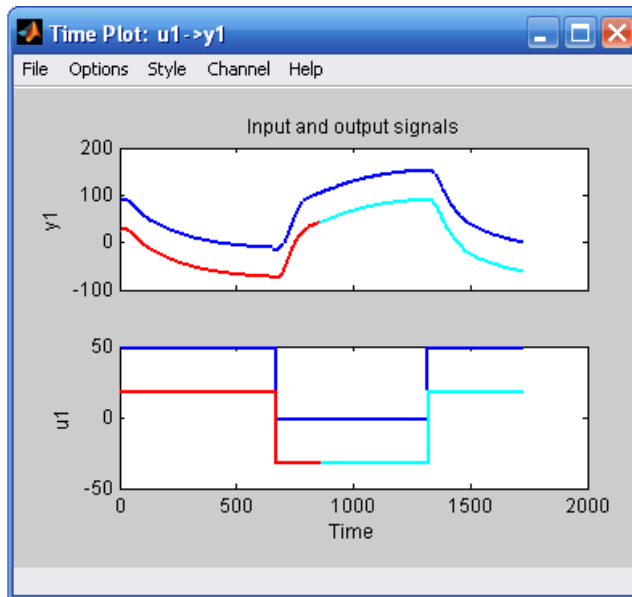
Los vectores almacenados se pre-procesaron mediante la herramienta *ident*. Tal procesado consiste en ajustar el vector de datos, de tal manera que la señal adquirida tenga media igual a cero, no tenga tendencias y bajo ruido de altas frecuencias. Adicionalmente, se divide el vector de datos de la señal de salida en dos: uno para la estimación y el otro para la validación del modelo obtenido (ver figuras 27 y 28).



**Figura 26.** Salida del sistema usada para la identificación.



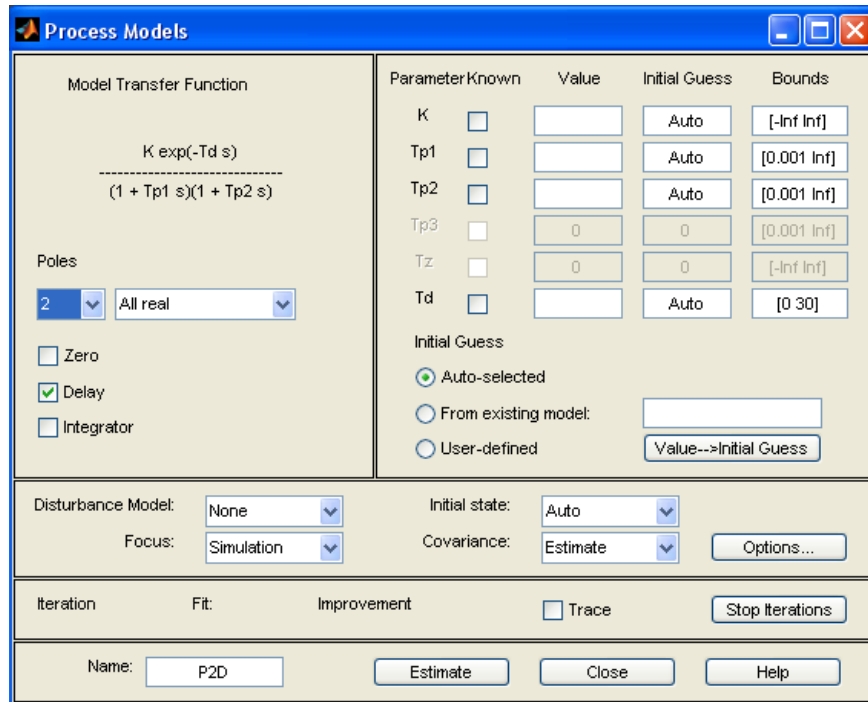
**Figura 27.** Pre-procesado señal de entrada y salida.



**Figura 28.** Resultado del pre-procesado en la identificación del sistema

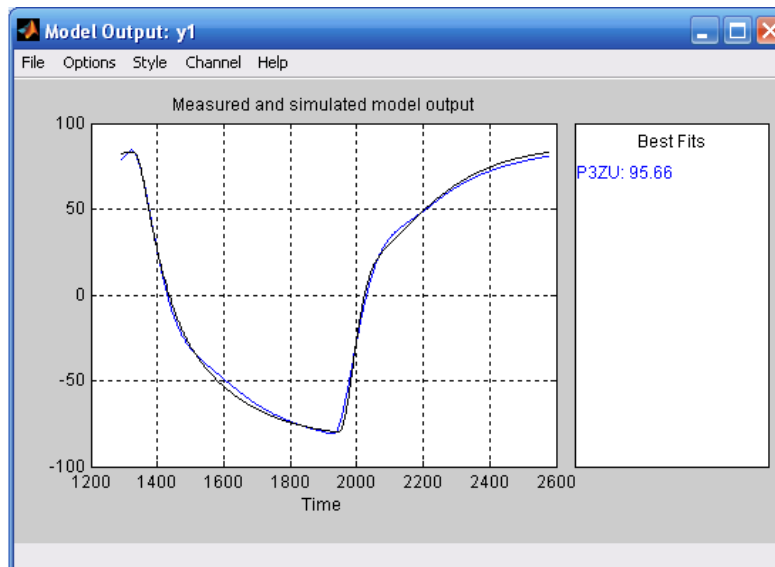
#### **d. Estimación del Modelo**

Una vez se tiene las señales de entrada y salida pre-procesadas, se realiza la estimación del modelo. Para esto se usó la opción ***process models*** (ver figura 29) que permite obtener un modelo de hasta cuarto orden con un cero y un retardo. En esta aplicación Matlab realiza una serie de iteraciones que permiten probar diferentes combinaciones de los parámetros acorde a lo definido por el usuario. La selección de estos parámetros se realizó con base en la validación del modelo.



**Figura 29.** Herramienta de estimación *process model*.

Para el caso de la función a simplificar se definió que un modelo con un nivel de igualdad superior al 89% presenta buenos resultados y representa adecuadamente el sistema para propósitos de control. En la figura 30 se muestra el resultado obtenido para una variación en los parámetros metabólicos.



**Figura 30.** Validación del modelo identificado.

El resultado obtenido de la identificación con la herramienta **process model** fue la función de transferencia  $Y(s)/I(s)$  que representa el cambio en la concentración de glucosa causado por una entrada de insulina. Esta función tiene una estructura de un sistema de tercer orden con un cero real. El conjunto de plantas resultantes al variar parámetros y realizar la respectiva identificación del sistema, así como su nivel de ajuste (FITS), se presentan en la tabla 5.

**Tabla 5.** Funciones de transferencia obtenidas  $Y(s)/I(s)$ .

FUNCIONES DE TRANSFERENCIA P CUANDO LA ENTRADA AL SISTEMA ES INSULINA	FITS
$s_{ys} = \frac{-0.00083145*(s+0.01244)}{(s+0.004337)(s^2+0.02805s+0.0006634)}$	95.66
$s_{ys} = \frac{-0.00068075*(s+0.01729)}{(s+0.00482)(s^2+0.02166s+0.0006343)}$	95.93
$s_{ys} = \frac{-0.0007929*(s+0.01299)}{(s+0.004278)(s^2+0.02655s+0.000664)}$	95.12
$s_{ys} = \frac{-0.00063762*(s+0.01867)}{(s+0.004902)(s^2+0.02083s+0.0006349)}$	95.95
$s_{ys} = \frac{-0.00080702*(s+0.01818)}{(s+0.00506)(s^2+0.02656s+0.0008222)}$	95.03
$s_{ys} = \frac{-0.00082696*(s+0.008519)}{(s+0.002878)(s^2+0.02827s+0.0005619)}$	95.06
$s_{ys} = \frac{-0.00078626*(s+0.008718)}{(s+0.002691)(s^2+0.02188s+0.0004849)}$	92.49
$s_{ys} = \frac{-0.00073347*(s+0.008061)}{(s+0.00236)(s^2+0.0208s+0.0004462)}$	90.23
$s_{ys} = \frac{-0.0010323*(s+0.007361)}{(s+0.003046)(s^2+0.03444s+0.0005738)}$	96.31
$s_{ys} = \frac{-0.00084865*(s+0.008459)}{(s+0.003025)(s^2+0.02374s+0.0004696)}$	94.96
$s_{ys} = \frac{-0.00058145*(s+0.03096)}{(s+0.006766)(s^2+0.02243s+0.0009518)}$	94.68
$s_{ys} = \frac{-0.00043932*(s+0.04447)}{(s+0.007169)(s^2+0.01983s+0.0009335)}$	94.39
$s_{ys} = \frac{-0.00046455*(s+0.04257)}{(s+0.007244)(s^2+0.02019s+0.0009388)}$	94.63
$s_{ys} = \frac{-0.00085766*(s+0.007605)}{(s+0.002494)(s^2+0.0283s+0.0005679)}$	89.41

Un procedimiento similar se realiza cuando el tren de pulsos se ubica en la entrada de comida, considerando solamente las tasas metabólicas nominales y el modelo con mejor ajuste. El resultado es la función de transferencia  $Y(s)/C(s)$  que representa la concentración de glucosa causada por una entrada de comida en el sistema, presentada en la ecuación 79.

$$\frac{Y(s)}{C(s)} = \frac{0.0003252}{s^2 + 0.1597s + 0.006373} \quad (79)$$

## **5. DISEÑO DE CONTROLADORES**

El objetivo de control en un paciente con diabetes Mellitus tipo I es lograr que su perfil dinámico de glucosa sea similar al de un paciente sano ante la misma cantidad de glucosa ingerida [58] y diferentes condiciones metabólicas y rutinas alimenticias. Por tanto, mediante la implementación de un controlador en lazo cerrado que defina la tasa de insulina a ser aplicada por una bomba, se regulará automáticamente el nivel de glucosa, emulando el comportamiento del páncreas en un paciente sano.

Dentro de las diferentes familias de controladores existentes tales como clásicos (P,PI y PID, atraso, adelanto, adelanto-atraso), óptimos, adaptativos, predictivos, robustos, entre otras, en esta tesis se diseñaron controladores robustos mediante la técnica QFT (Quantitative Feedback Theory) y se comparó su desempeño con un controlador clásico PID sintonizado mediante el método de Ziegler-Nichols.

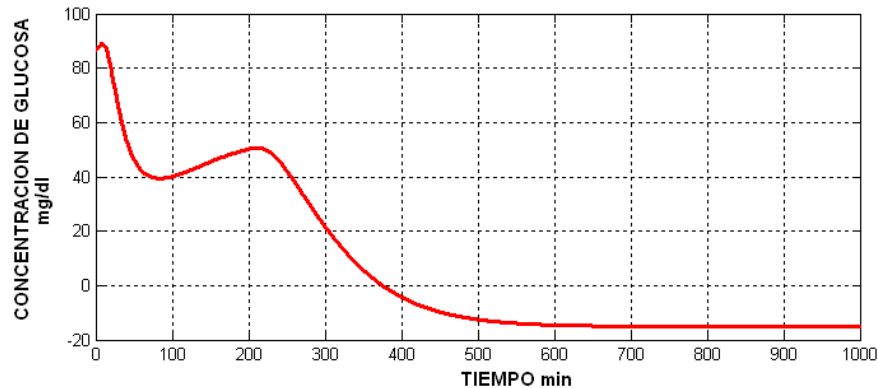
### ***5.1. DISEÑO DEL CONTROLADOR PID***

El uso de la familia de controladores PID es generalizado a nivel industrial, debido entre otros factores a su fácil implementación y diseño, y buen desempeño dinámico. Existen diferentes enfoques para su sintonización entre los que destacan: respuesta en frecuencia, analíticos, sintonización automática [61], con los que se puede obtener buenos resultados, sin embargo requieren un modelo de la planta [61]. Dado que el modelo de glucosa de Sorensen es no-lineal y complejo, la sintonización del controlador PID se realizó mediante las reglas de sintonización empírica de Ziegler-Nichols. La ventaja de este método es que la sintonización se puede realizar sin requerir un modelo, sino las curvas de reacción, que pueden ser obtenidas fácilmente para el presente trabajo.

### 5.1.1. Metodología de sintonización de un PID

#### a. Obtención de la respuesta en lazo abierto del sistema ante una entrada:

Para esto se ingreso al modelo una señal de tipo escalón, observando su curva de reacción [62], en la figura 31 se presenta la respuesta del modelo de la dinámica de la glucosa cuando la entrada es un escalón.



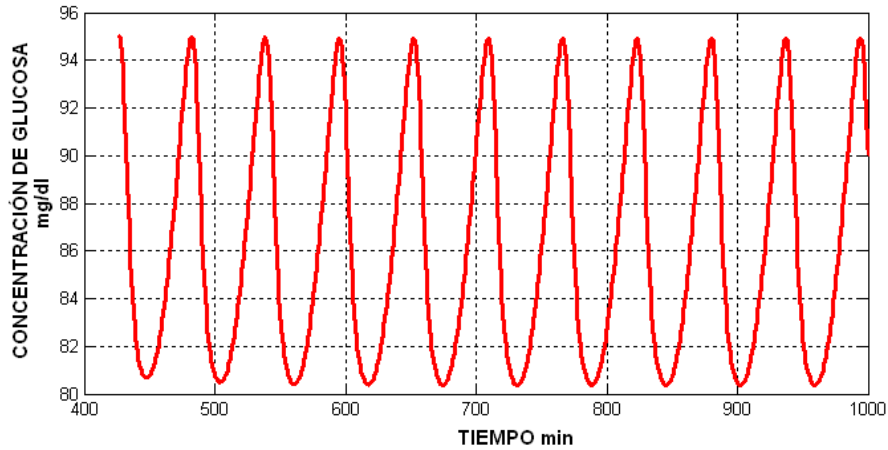
**Figura 31.** Respuesta del modelo de Sorensen en lazo abierto

De acuerdo con esta metodología la primera regla de sintonización se puede aplicar si la respuesta tiene forma de S [61], pero como se observa en la figura 31 el comportamiento del sistema es diferente por lo cual se procede a aplicar la segunda regla.

#### b. Obtención de la respuesta en lazo cerrado del sistema:

Se trabajó el modelo en lazo cerrado aplicando la segunda regla llamado también “Ziegler-Nichols basado en el ciclo último” [62]; usando únicamente un elemento proporcional variable se incrementó la ganancia buscando llevar al sistema a su límite de estabilidad, es decir, el momento en que la salida (concentración de glucosa en la periferia) manifiesta oscilaciones sostenidas. De esta respuesta se requieren los valores de ganancia y periodo de oscilación, los cuales se usan para calcular cada una de los parámetros del controlador.

Se encontró mediante simulación que el valor de la ganancia necesaria para hacer oscilar el sistema es de  $K=-30$ , la figura 32 presenta la respuesta del modelo en lazo cerrado con este valor de ganancia.



**Figura 32.** Respuesta en lazo cerrado del Modelo de la dinámica de la glucosa

De la grafica 32 se obtiene el periodo de oscilación, el cual corresponde a  $T=60$  min. Estos valores ahora denominados  $K_{cr}$  y  $T_{cr}$  se usan con la tabla 6 para obtener los parámetros del controlador PID, dando como resultado  $K_p=-18$ ,  $T_i=-30$  y  $T_d=-7.5$ , estos datos se introducen al bloque PID en *Simulink*.

**Tabla 6.** Regla de sintonización de Ziegler-Nichols basado en el ciclo último [61]

Tipo de Controlador	$K_p$	$T_i$	$T_d$
<b>P</b>	$0.5 K_{cr}$	Inf	0
<b>PI</b>	$0.45 K_{cr}$	$T_{cr}/12$	0
<b>PID</b>	$0.6 K_{cr}$	$0.5 T_{cr}$	$0.125 T_{cr}$

## 5.2 DISEÑO DE CONTROLADORES ROBUSTOS

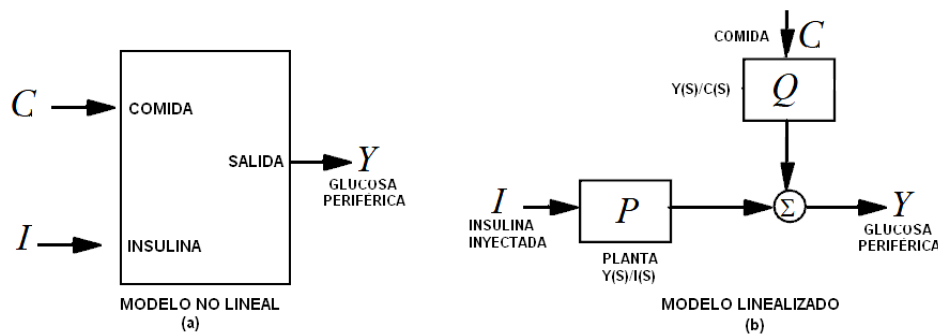
### MEDIANTE QFT

Al representar el comportamiento dinámico de la glucosa en diferentes puntos de operación mediante funciones de transferencia, se obtienen un modelo lineal reducido. Sin embargo, los parámetros de tales funciones, dada la variación paramétrica (propia del modelo y de la linealización), deben ser representados por valores inciertos variables en un rango finito. Por otra parte,

la ingesta de comida, debido a la limitación de cuantificación y determinación del momento de ocurrencia, se considera como una perturbación.

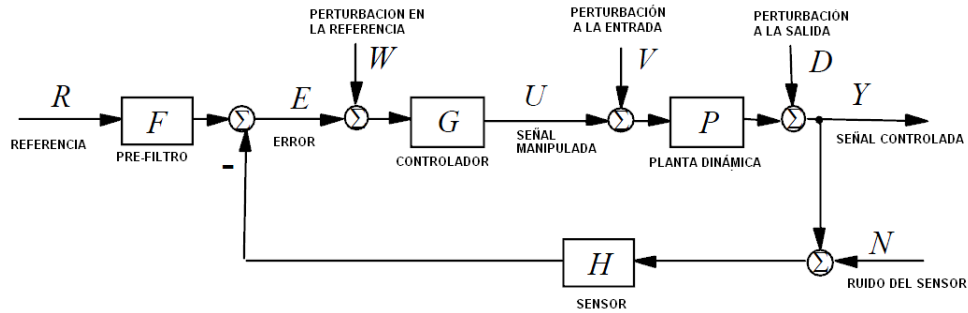
Para tener en cuenta las condiciones anteriores, se planteó como una solución de diseño del controlador el uso de la técnica QFT, dado que el problema se ajusta adecuadamente a la filosofía de diseño de la técnica en mención (ver capítulo 2).

De la identificación del modelo no-lineal reportado por Sorensen, se obtiene un modelo linealizado como se presenta en la figura 33, donde  $P$  representa la función de transferencia entre la glucosa periférica  $Y$  con respecto a la insulina inyectada  $I$  y  $Q$  representa la función de transferencia entre  $Y$  con respecto a la ingesta de comida  $C$  en el modelo No lineal; el modelo linealizado se puede describir como un modelo con una planta con incertidumbre (producto de la linealización) y una perturbación a la salida de esta (la ingesta de alimento).



**Figura 33.** Diagrama del modelo no lineal de Sorensen (a) y el linealizado (b)

Como se puede observar en la figura 33, el modelo linealizado de la dinámica de la glucosa en un paciente diabético, se ajusta a la metodología de la técnica de *QFT*, donde se maneja un esquema de control general como el presentado en la figura 34, conformado por el sistema a controlar con sus perturbaciones de entrada y salida e incertidumbre, la realimentación presenta la perturbación por parte del ruido en el sensado de la salida, el controlador a diseñar y la referencia a seguir.



**Figura 34.** Esquema general para QFT. Adaptado de [67]

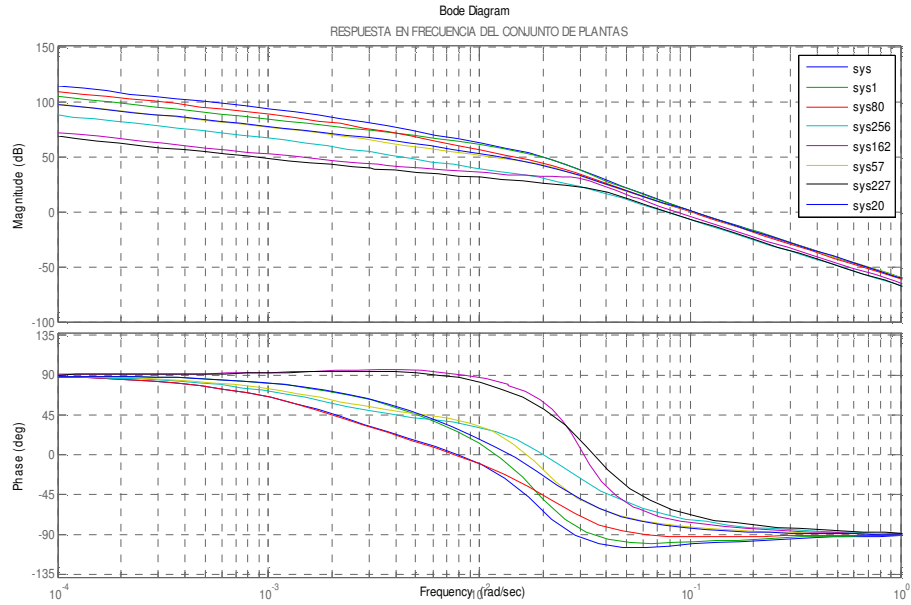
Los pasos de diseño llevados a cabo mediante la técnica QFT se presentan a continuación.

### 5.2.1 Etapas en el diseño del controlador

De acuerdo con la Teoría de Realimentación Cuantitativa [54], las etapas de diseño del controlador son las siguientes:

#### a. Frecuencias de Trabajo

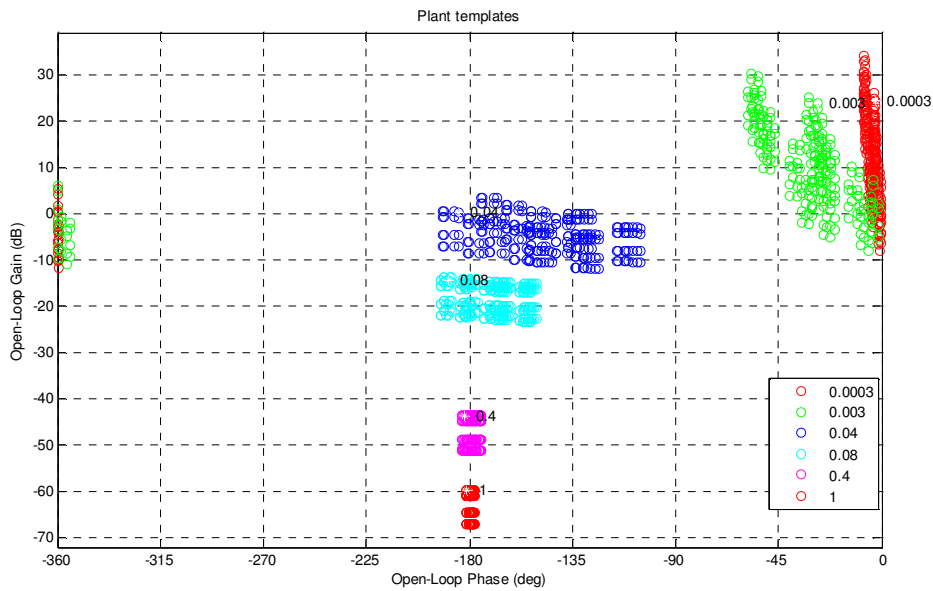
La selección de frecuencias de diseño se realiza teniendo en cuenta que sean incluidas las frecuencias donde se presenten cambios significativos de magnitud o fase en el diagrama de bode de una selección de plantas resultantes de la combinación de los parámetros inciertos [55]. En la figura 35 se presentan los cambios en magnitud y fase del conjunto de plantas usadas, siendo las frecuencias de dichos cambios incluidas en las frecuencias de diseño. El vector de frecuencias de diseño es  $w_n=[0.0003 \ 0.003 \ 0.04 \ 0.08 \ 0.4 \ 1]$  rad/seg.



**Figura 35.** Comportamiento en frecuencia de la incertidumbre en el sistema.

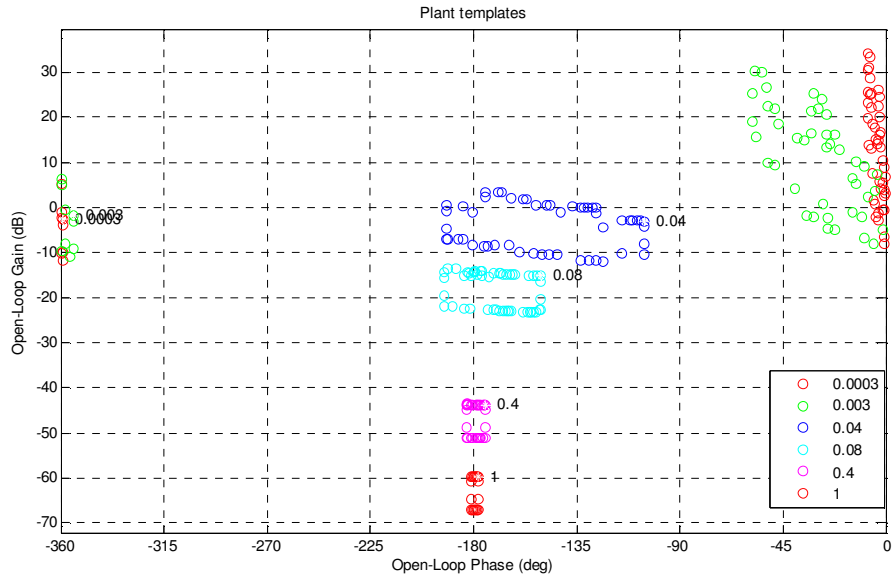
**b. Generación de las regiones de la planta (*templates*)**

Para cada una de las frecuencias seleccionadas y generando plantas a partir de la combinación de los parámetros inciertos, se obtuvo los diagramas de Nichols de la figura 36.



**Figura 36.** *Templates* del sistema usando todo el conjunto

Dado que hay representaciones de plantas que quedan incluidas (desde el punto de vista de restricción en el diseño) por otras, se minimiza el costo computacional al tomar solo los bordes de los *templates*. Para esto se selecciona los bordes punto por punto en Matlab y se ingresan a la herramienta para continuar con el diseño del controlador (figura 37).



**Figura 37.** *Templates* del sistema, usando solo los bordes.

### c. Asignación de las restricciones

En esta etapa del diseño es importante tener claro las especificaciones de diseño (comportamiento dinámico que se quiere obtener), que para este caso es que el comportamiento dinámico de la glucosa de una persona diabética sea similar al de una no diabética. Dichas especificaciones o restricciones para el caso de estudio y de acuerdo con la herramienta *QFT* son del tipo 2 y tipo 7 [67], que corresponden al rechazo a la perturbación a la salida de la planta y la restricción del seguimiento o tracking, respectivamente.

La restricción tipo 2 da una medida del máximo rango en frecuencia en que puede variar la salida (glucosa en la sangre) respecto a la perturbación (ingesta de glucosa) y para este caso el valor asignado es de  $W_{s2}=80$ . Este valor se obtuvo a partir de la relación en ganancias entre el comportamiento en frecuencia de un paciente sano ante una ingesta de glucosa [58][60] y del

comportamiento en frecuencia del modelo de vaciado gástrico de un paciente [59] .

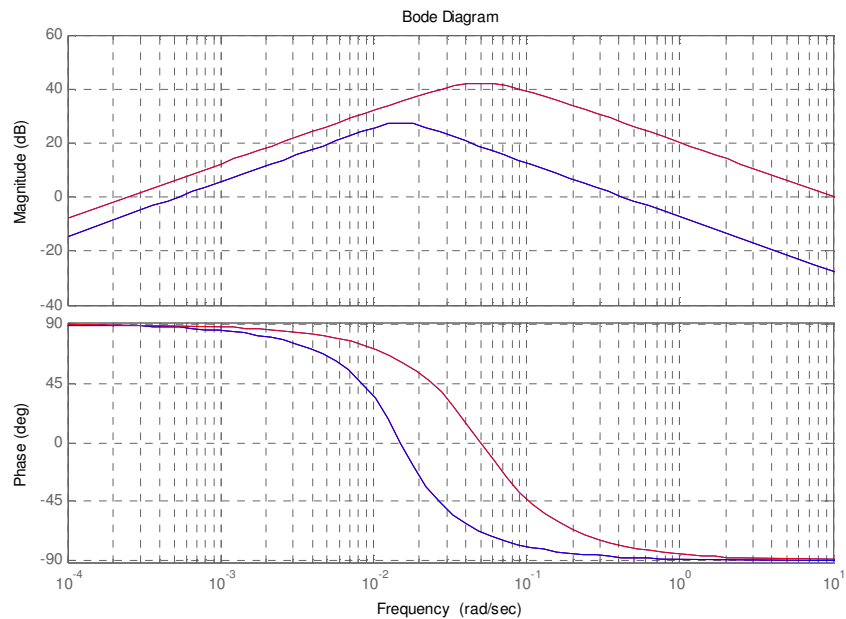
La restricción tipo 7 define el comportamiento dinámico esperado de la salida (glucosa en la sangre) ante una referencia (nivel ideal de glucosa), ya sea en el tiempo o en frecuencia, limitada en un rango (límite superior y límite inferior). Para el presente diseño, los límites se establecieron a partir de la función de transferencia asociada a la dinámica de la glucosa en una persona no diabética al ingerir alimento (ec 30 [60]), variando su tiempo de establecimiento y valor pico (variación de polos y ganancia) en un porcentaje alrededor del comportamiento temporal reportado por [58] [60]

$$Pr ef = \frac{3.51s}{s^2 + 0.042s + 9e - 4} \quad (30)$$

Los límites en el seguimiento inferior y superior son representados por las ecuaciones 31 y 32 respectivamente. Estas funciones son incluidas usando la herramienta *QFT*. En la figura 38 se observa en el dominio de la frecuencia, el área permitida de seguimiento para el sistema.

$$Pr ef_{inf} = \frac{0.427s}{s^2 + 0.018s + 2.25e - 4} \quad (31)$$

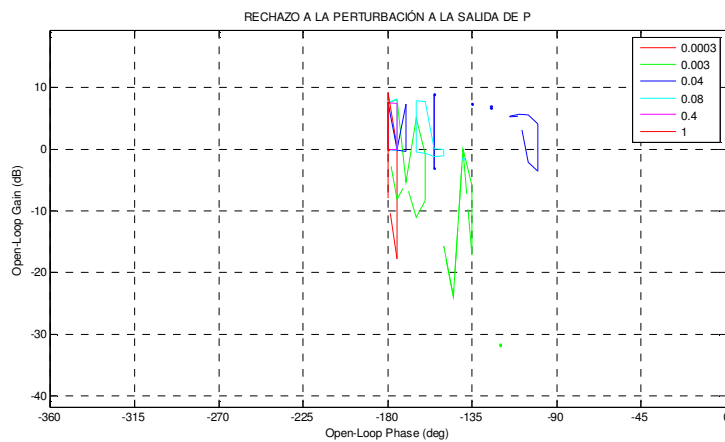
$$Pr ef_{sup} = \frac{10.25s}{s^2 + 0.08s + 25e - 4} \quad (32)$$



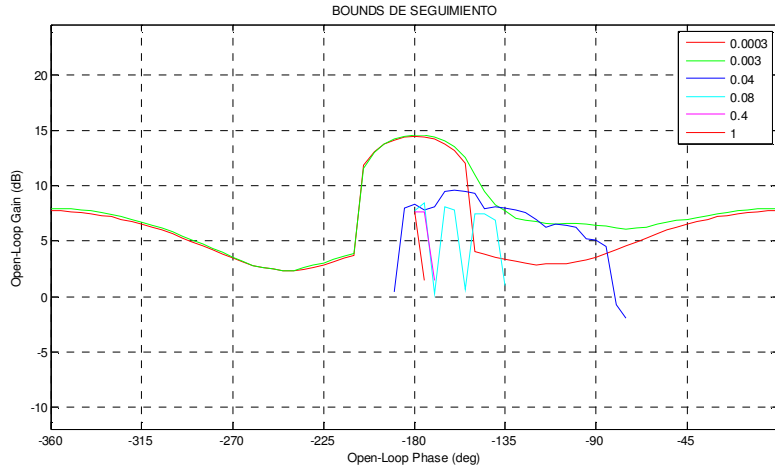
**Figura 38.** Respuesta en frecuencia de los límites de comportamiento permitido.

**d. Generación e intersección de los contornos (*Bounds*)**

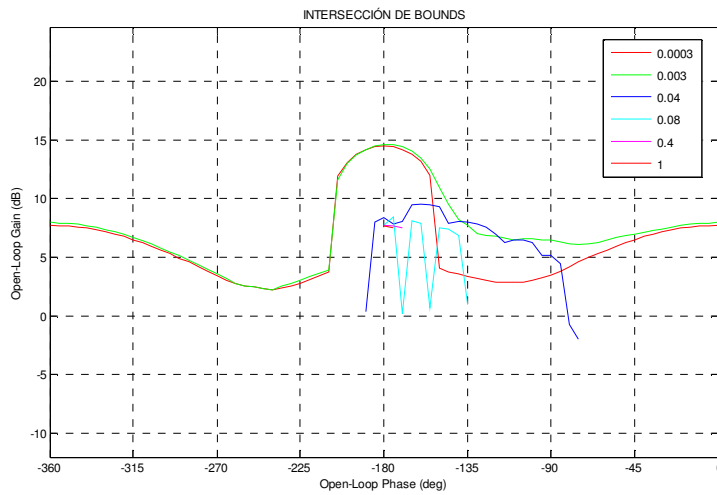
En las figuras 39 y 40 se presentan los contornos obtenidos para cada una de las restricciones (Tipos 2 y 7). A partir del conjunto de los contornos de cada restricción, se realiza la intersección de estos, dejando la condición más restrictiva. La figura 41 presenta la intersección los dos *bounds* definidos en este problema de diseño.



**Figura 39.** *Bounds* del rechazo a la perturbación.



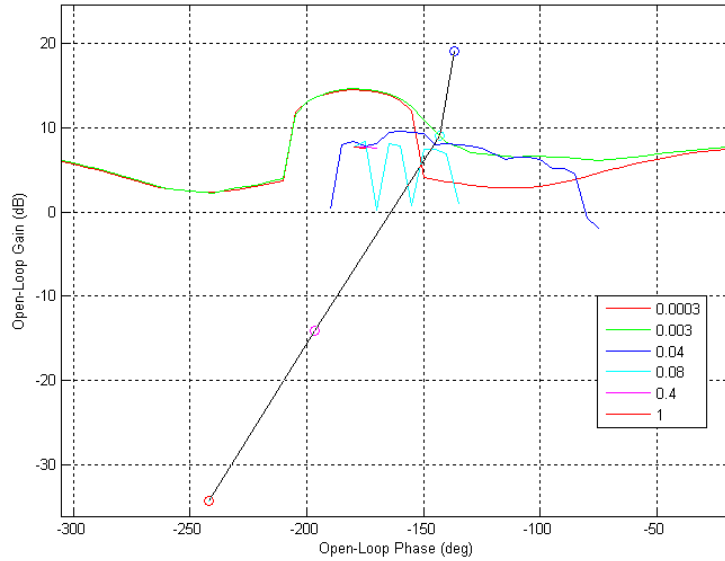
**Figura 40.** Bounds del seguimiento o tracking



**Figura 41.** Intersección de los *bounds* generados por las restricciones

### e. Síntesis del controlador (*Loop shaping*)

Después de obtenida la intersección de los contornos presenta en las figura 41, el paso siguiente involucra el diseño de una función de lazo nominal que cumpla con estas restricciones. Generalmente, la síntesis del controlador implica la adición de polos y ceros de manera que el lazo nominal se encuentre cerca de su respectivo contorno y se obtenga estabilidad nominal en lazo cerrado. En la figura 42 se muestra el lazo seleccionado como solución al problema de diseño planteado.



**Figura 42.** Diseño final de la función de lazo.

Las funciones de transferencia obtenidas para la planta (salida de glucosa ante entrada de insulina) poseen ganancia negativa, dado que a medida que se aumenta la insulina la glucosa disminuye. Por facilidad en el diseño mediante QFT, se consideró ganancia positiva en la planta y a la función de transferencia del controlador diseñado se le invirtió la ganancia. En un proceso iterativo se obtuvieron cuatro controladores (ec 33 a 36), los cuales se validan numéricamente junto con el controlador PID sintonizado, en veintisiete (27) casos de condición metabólica del paciente (variación porcentual de las tasas metabólicas), usando el modelo de Sorensen y ante un nivel promedio de ingesta de glucosa. En el siguiente capítulo se presentan los resultados de tal validación.

$$QFT1 = \frac{-1712s^2 - 1149s - 19.34}{s^2 + 4.294s + 4.049} \quad (33)$$

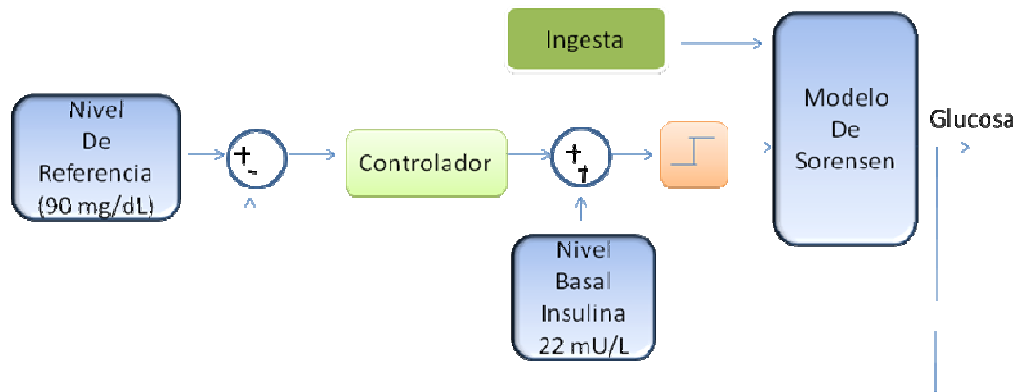
$$QFT2 = \frac{-408s^2 - 8.096s - 0.0387}{s^3 + 6.407s^2 + 6.086s + 1.488} \quad (34)$$

$$QFT3 = \frac{-1040s^3 - 565.2s^2 - 10.9s - 0.05164}{s^3 + 6.407s^2 + 6.086s + 1.488} \quad (35)$$

$$QFT4 = \frac{-6423s^3 - 3489s^2 - 67.32s - 0.3189}{s^4 + 7.951s^3 + 15.98s^2 + 10.88s + 2.297} \quad (36)$$

## 6. VALIDACIÓN NUMÉRICA DE LOS CONTROLADORES

La validación numérica se realizó sobre el modelo no-lineal de un paciente diabético tipo I propuesto por Sorensen, usando el modelo de ingesta de comida planteado en [59]; el nivel de referencia de glucosa sanguínea definido en 90 mg/dl. Se tuvieron en cuenta dos esquemas de regulación: uno sin insulina basal y el otro con una insulina basal variable por paciente [57][58]. Este último esquema intenta acercarse al modo de operación del páncreas en una persona no diabética (ver Figura 43). Por otra parte se tuvieron en cuenta las limitaciones en el sensado de glucosa, dadas las características invasivas de los dispositivos de medición actuales, que de acuerdo a recomendaciones médicas debe hacerse en el menor tiempo posible, aproximadamente entre 3 a 4 minutos [65][72]. Por tanto, la tasa de infusión de insulina es actualizada de acuerdo a la ley de control cada 3 minutos y se mantiene constante en los intervalos de muestreo. Adicionalmente, debido a las restricciones de tasas de infusión positivas y máxima de las bombas comerciales, se satura la salida del controlador entre 0 y 100 mU/L [57].

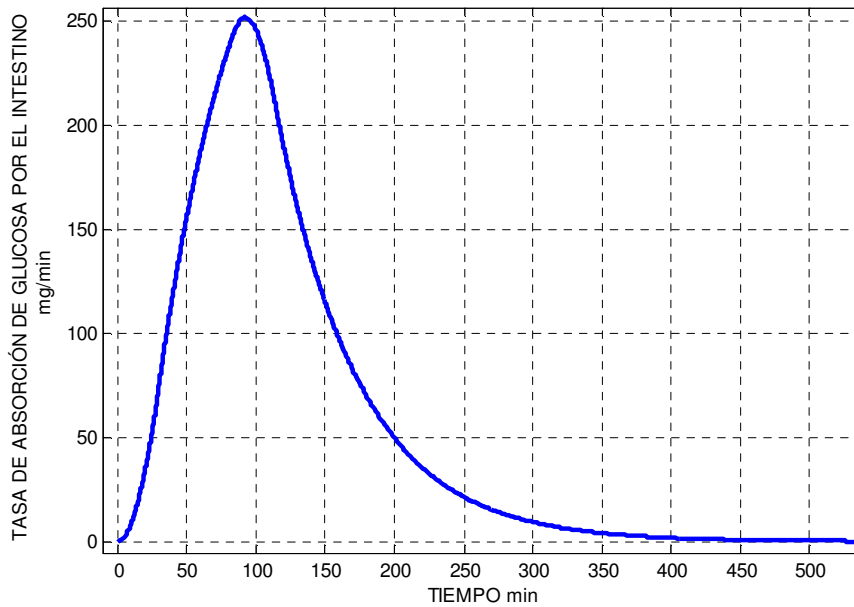


**Figura 43.** Esquema general del sistema de regulación de glucosa

El modelo de ingesta de comida utilizado es el presentado en la ecuación 37, donde  $\Gamma_{\text{MEAL}}$  representa la tasa de absorción de glucosa en el compartimiento del intestino, mientras que  $f_{vg}$  representa la función de vaciado gástrico cuya forma depende de la cantidad de carbohidratos de la ingesta [35].

$$\Gamma_{MEAL} = \frac{0.0166666}{s + 0.0166666} * fvg \quad (37)$$

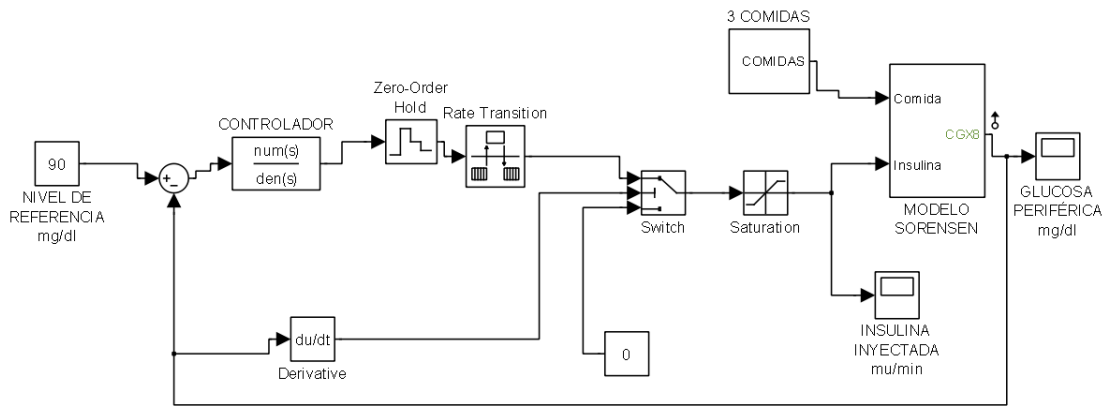
Cuando la ingesta es una pequeña cantidad de comida (carbohidratos menor a 10.2 gr), el vaciado gástrico ( $fvg$ ) se representa como una función triangular y para ingestas mayores la función se describe como una trapezoidal, saturada a una tasa máxima de 360 mg/min y con rampas de ascenso y descenso de 30 minutos de duración [58] [59]. En la figura 44 se observa la tasa de absorción de glucosa en el intestino para una ingesta de 30gr de carbohidratos.



**Figura 44.** Tasa de absorción de glucosa en el intestino ante una ingesta de 30gr de carbohidratos

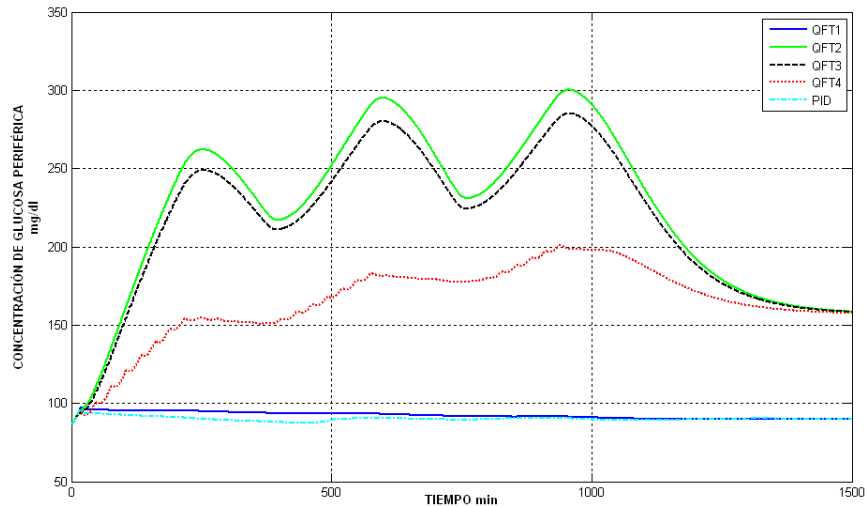
### 6.1. PRIMER ESQUEMA DE REGULACIÓN

En la figura 45 se presenta el esquema de *Simulink* implementado para el primer esquema de regulación. El *switch* después del controlador condiciona a que la acción calculada se aplique solo cuando el perfil de la glucosa tenga pendiente positiva (sea creciente), de lo contrario la tasa de infusión será cero. Adicionalmente, debido a los métodos de integración en *Simulink*, se utiliza el bloque *rate transition* entre la acción de control y la insulina inyectada para poder realizar una simulación de paso fijo.

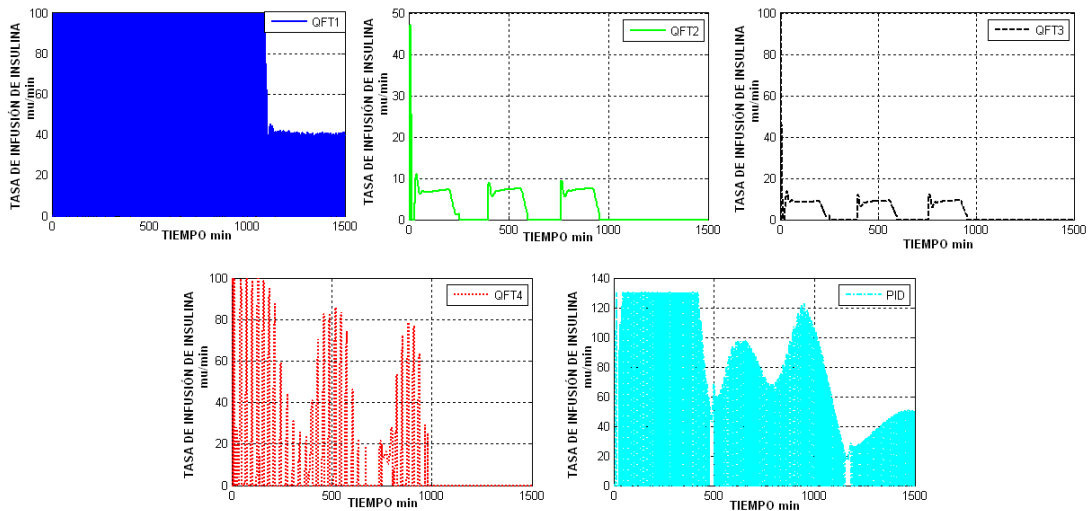


**Figura 45.** Primer esquema de validación de los controladores propuestos

Se simuló el comportamiento dinámico de los cinco controladores diseñados, cuyo desempeño se presenta en la figura 46, donde la concentración de glucosa dentro de los rangos aceptables es aquella obtenida con el controlador PID y el QFT1, mientras que las obtenidas con QFT 2 -4 superan los niveles normales de glucosa, presentando estados de hiperglicemia (condición desfavorable para la salud de un paciente diabético). Basados en las respuestas de la glucosa se consideraría que los controladores PID y QFT1 presentan un desempeño adecuado para los objetivos de control, sin embargo en la figura 47 se observa la tasa de infusión de insulina programada por cada controlador, donde se ve que la bomba estaría sometida a un alto esfuerzo de control y altas frecuencias al usar los controladores PID y QFT1, lo que los hace inapropiados para la aplicación.



**Figura 46.** Desempeño de los controladores en el primer esquema de regulación



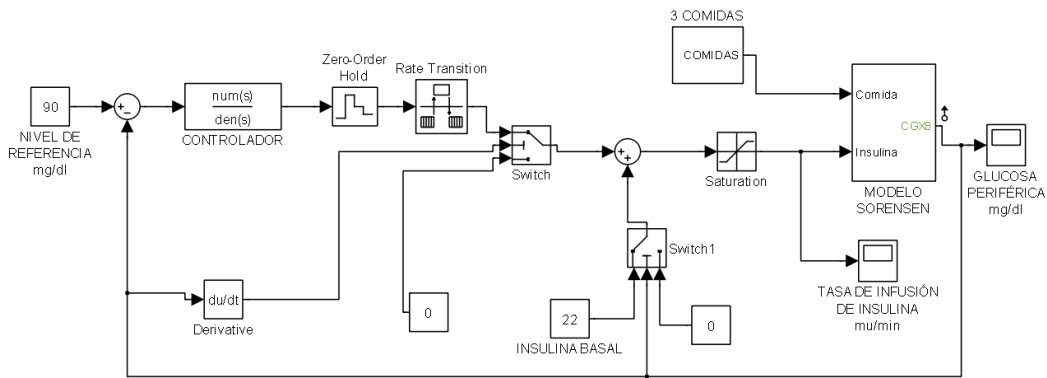
**Figura 47.** Tasa de infusión de insulina de cada controlador en el primer esquema

## 6.2. SEGUNDO ESQUEMA DE REGULACIÓN

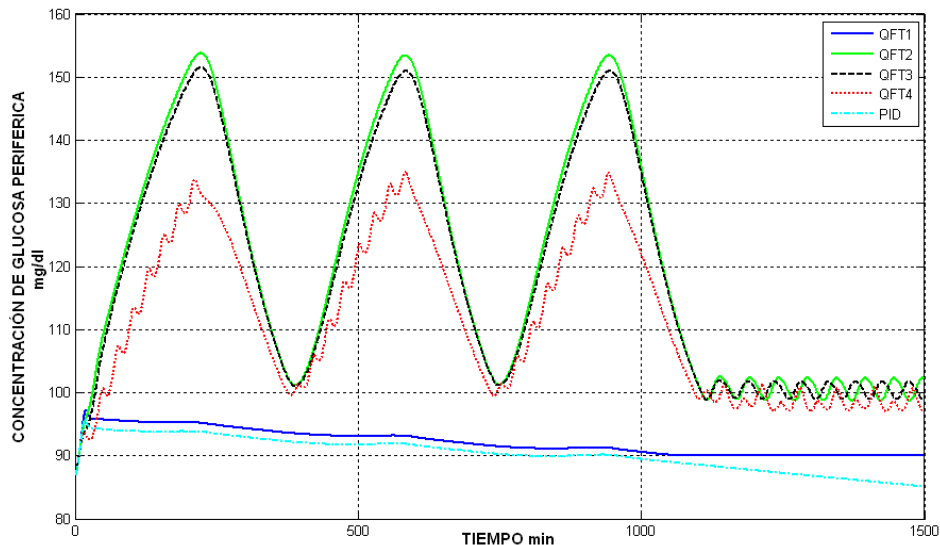
Debido a las anteriores observaciones, se implementó un segundo esquema de regulación de glucosa en (ver figura 48) en el que se dosifica una insulina basal condicionada, (*Switch 1*) al nivel de concentración de glucosa en la periferia. Se administra este valor de insulina solamente si la glucosa está por encima de los 100 mg/dl.

La figura 49 presenta la concentración de glucosa en la periferia para cada controlador al utilizar el segundo esquema de regulación. El desempeño de los controladores QFT1 y PID son semejantes al presentado en el esquema

anterior, mientras que los controladores restantes muestran un perfil de glucosa aceptable y similar al de una persona sana, sin episodios de hiperglucemia y un estado estable dentro del rango saludable.



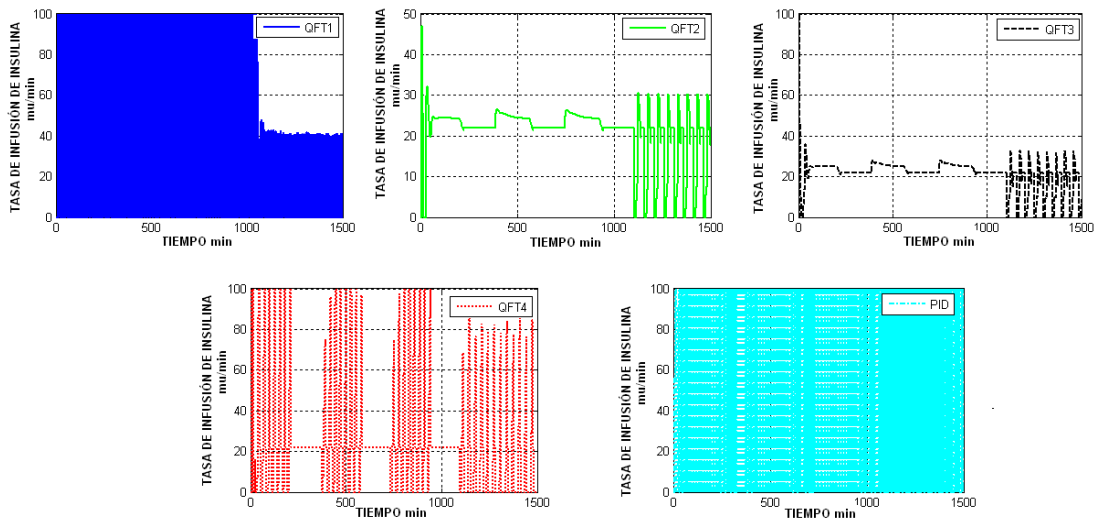
**Figura 48.** Segundo esquema de validación de los controladores propuestos



**Figura 49.** Desempeño de los controladores en el segundo esquema de regulación

En la figura 50 se presenta la tasa de infusión de insulina programada por cada controlador. Se observa que aunque el perfil de glucosa obtenido por el controlador PID, QFT1 y QFT4 no supera los valores normales, su tasa de infusión de insulina es una curva saturada, lo que implicaría posiblemente daños o complicaciones en el sistema mecánico de la bomba de insulina y/o en el organismo del paciente. Sin embargo la tasa de infusión mostrada por el controlador QFT2 y QFT3 es una curva suave sin saturaciones que llega a

mantener la concentración de glucosa dentro de los niveles normales en los estados postprandiales y de ayuno del paciente.



**Figura 50.** Tasa de infusión de insulina de cada controlador en el segundo esquema

### 6.3. CASOS DE VALIDACIÓN

Teniendo en cuenta que en un paciente su condición metabólica varía tanto por su condición física, como por estado emocional, esta condición se modeló a partir de la variación de las tasas metabólicas reportadas por Sorensen en su modelo, en unos probables intervalos [57], haciendo combinatoria para aquellos que aportan mayor sensibilidad al modelo (ver capítulo 4). Se obtuvo un total de 27 casos (posibles pacientes) presentados en la tabla 8 y con los que se validó la robustez de los cinco controladores diseñados ante condiciones de incertidumbre paramétrica.

Adicionalmente se propone usar un valor de insulina basal de acuerdo a las características del paciente, ya que este valor es propio para cada persona [57][58]. El objetivo de la infusión de un nivel basal de insulina es mantener un nivel basal de glucosa, tal como sucede en un paciente normal, haciendo que la acción del controlador sea equivalente a la del páncreas, es decir, que establezca acciones de control cuando ocurren cambios por encima de los niveles basales de glucosa. Los valores propuestos de insulina basal, que

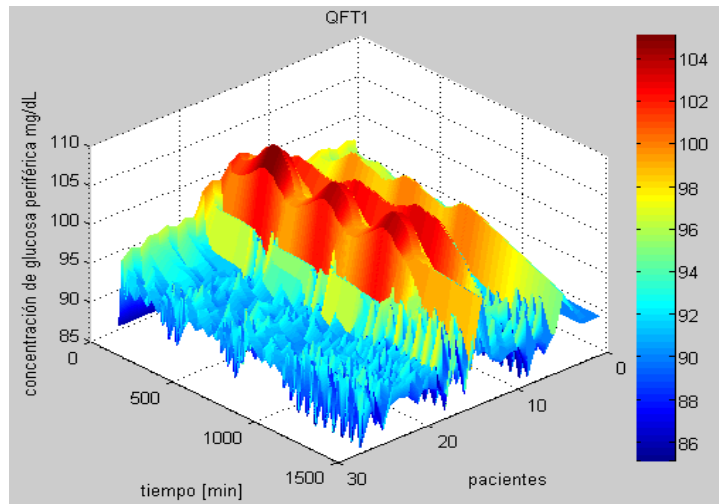
hacen que el controlador realice una regulación correcta y evite que el paciente entre a hipoglicemia o hiperglicemia se muestran en la tabla 7.

**Tabla 7.** Valores de insulina basal propuestos para cada paciente

# Casos	PARÁMETROS METABÓLICOS DE MAYOR SENSIBILIDAD			Insulina Basal
	pm1	pm2	pm3	
1	5,82113	1,48	0,4	22
2	5,82113	1,48	0,48	22
3	5,82113	1,48	0,32	18
4	5,82113	2,072	0,4	22
5	5,82113	2,072	0,48	32
6	5,82113	2,072	0,32	18
7	5,82113	0,888	0,4	18
8	5,82113	0,888	0,48	18
9	5,82113	0,888	0,32	10
10	8,149582	1,48	0,4	22
11	8,149582	1,48	0,48	22
12	8,149582	1,48	0,32	18
13	8,149582	2,072	0,4	28
14	8,149582	2,072	0,48	35
15	8,149582	2,072	0,32	22
16	8,149582	0,888	0,4	20
17	8,149582	0,888	0,48	20
18	8,149582	0,888	0,32	15
19	3,492678	1,48	0,4	15
20	3,492678	1,48	0,48	15
21	3,492678	1,48	0,32	15
22	3,492678	2,072	0,4	15
23	3,492678	2,072	0,48	15
24	3,492678	2,072	0,32	10
25	3,492678	0,888	0,4	10
26	3,492678	0,888	0,48	10
27	3,492678	0,888	0,32	10

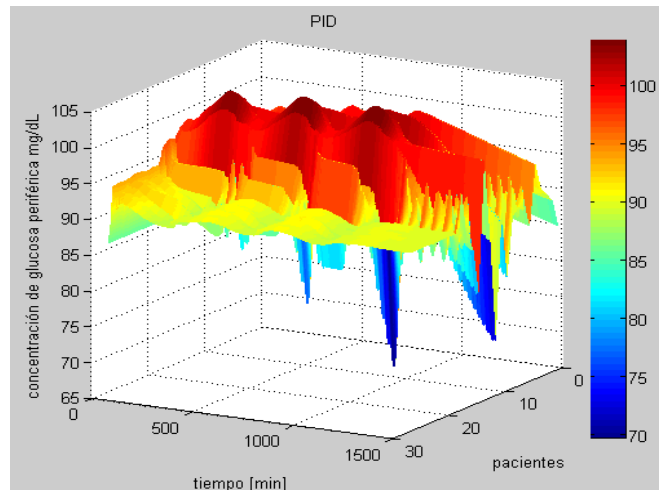
Se realizó la validación del segundo esquema de regulación, con los 27 casos, con sus respectivos valores de insulina basal y una ingesta de comida de 70 gramos de carbohidratos aproximadamente. En la figura 51 se presenta el desempeño del controlador QFT1, donde se observa que ante la variación de los parámetros metabólicos más sensibles, el controlador mantiene los niveles de glucosa dentro de los rangos normales, sin embargo la tasa de infusión de

insulina para todos estos casos de validación es una curva saturada que no sería conveniente aplicarla al paciente diabético.



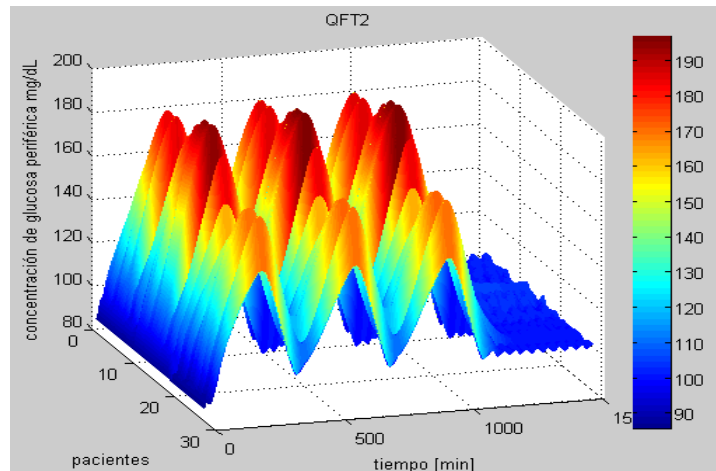
**Figura 51.** Desempeño de QFT1 ante los 27 casos de posibles pacientes

Como se puede observar en la figura 52, la concentración de glucosa no presenta episodios hiperglicemicos o hipoglicemicos. Aunque esta respuesta es aceptable, la dosificación de insulina presenta altos valores saturándose en al umbral superior.

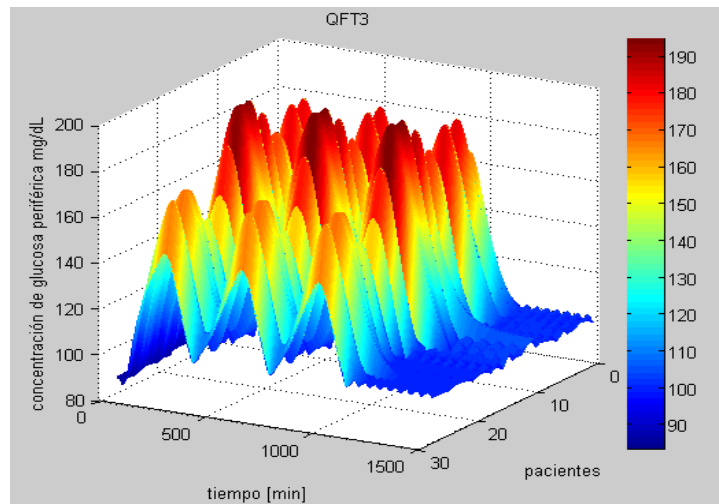


**Figura 52.** Desempeño de PID ante los 27 casos de posibles pacientes

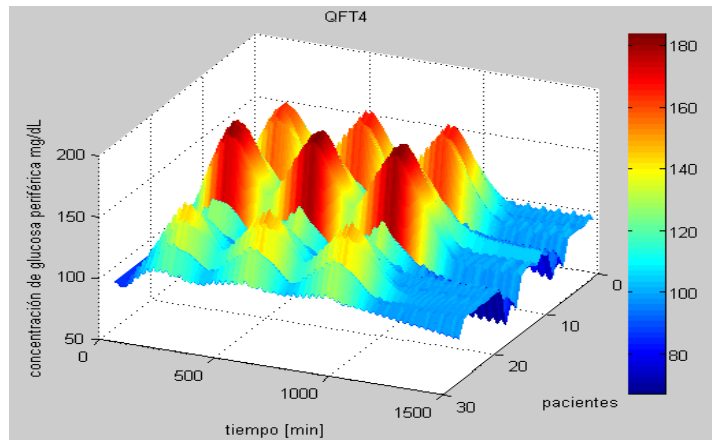
En las figuras 53-55 presentan el desempeño de los controladores QFT2, QFT3 y QFT4 respectivamente ante los 27 casos, donde se observa que los perfiles de glucosa en estos tres controladores son más cercanos al de una persona normal (no diabética). Sin embargo la curva de infusión de insulina en QFT4 presenta saturaciones que afectaría el buen desempeño de una bomba de insulina para una implementación en trabajos posteriores.



**Figura 53.** Desempeño QFT2 ante los 27 casos de posibles pacientes



**Figura 54.** Desempeño QFT3 ante los 27 casos de posibles pacientes



**Figura 55.** Desempeño QFT4 ante los 27 casos de posibles pacientes

Al revisar la literatura sobre bombas de infusión de insulina comerciales [63] [65], se sugiere que las dosificaciones a lo largo del día, ante perturbaciones como comida y stress, se hagan de manera suave y con valores de insulina menores a los determinados en el umbral máximo de saturación. Por tanto a partir de la validación numérica realizada se concluye los controladores QFT2 y QFT3 son los que presentan un adecuado desempeño dinámico al problema de control de glucosa en pacientes diabéticos tipo I.

## 7. RESULTADOS

A continuación se describen algunos de los resultados que se han obtenido en el desarrollo de esta tesis:

1. Obtención de un modelo lineal incierto a partir del modelo de Sorensen y usando identificación de sistemas.
2. Análisis de Sensibilidad paramétrica del sistema dinámico de la glucosa y la insulina.
3. Obtención de controladores robustos usando la técnica QFT y comparado su desempeño dinámico con un controlador PID, para el problema de regulación automática de la glucosa en la sangre de pacientes con diabetes mellitus tipo I.
4. Un artículo en una revista indexada C en Colciencias: “Simulación de la Dinámica de la Glucosa y la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I”.
5. Un artículo en el **VIII Congreso de la Asociación Colombiana de Automática**. Universidad Tecnológica de Bolívar: “Análisis preliminar de sensibilidad del modelo de Sorensen usado en el modelamiento Dinámico de la Glucosa en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo I”.
6. La autora se presentó como conferencista invitada en la semana técnica de Ingeniería Mecatrónica con la conferencia Diseño de un sistema guía para dosificación de insulina en pacientes con diabetes Mellitus tipo I.
7. Dos trabajos de pregrado, actualmente en desarrollo, en la escuela de ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones. Estos trabajos se enfocan al diseño de controladores digitales robustos usando QFT y al diseño de un mecanismo capaz de detectar el momento y el perfil de glucosa ingerida con fines de establecer una curva de referencia en lugar de una referencia constante.
8. Actualmente se tienen dos artículos preparados para enviar a revistas indexadas.

9. De manera general esta tesis es un desarrollo base para el fortalecimiento de la línea de bioingeniería al interior del grupo de investigación CEMOS.

## CONCLUSIONES

El modelo de glucosa para pacientes diabéticos más usado, de acuerdo a los reportes de la literatura es el de Bergman, conocido como modelo mínimo. Este representa la relación existente entre la glucosa y la insulina mediante tres ecuaciones diferenciales y aunque es bastante útil no incluye elementos tales como la hormona glucagón que cumple la función de la insulina para estados hipoglicémicos. Esto hace que el modelo de Sorensen siga siendo el modelo más completo formulado hasta el momento. Sin embargo, debido a su complejidad, la implementación y el desarrollo de estrategias de control es una tarea de alta complejidad por lo que es necesario tener una versión simplificada de este, para esto se realizó un análisis de sensibilidad paramétrica y se obtuvo un modelo lineal mediante la identificación de sistemas.

El análisis de sensibilidad preliminar permitió determinar la posibilidad de realizar una reducción demostrando que existen ciertos parámetros que no son tan influyentes en el modelo de Sorensen. Como tal el modelo de Sorensen incluye dos tipos de parámetros, los hemodinámicos y las tasas metabólicas. Los primeros como se comentó en el capítulo 4 involucran volúmenes y flujos sanguíneos, parámetros que son propios de cada paciente. Se demostró con el desarrollo de este trabajo que estos parámetros no realizan cambios significados en la salida del modelo por lo cual se procedió a realizar un análisis de sensibilidad de las tasa metabólicas, para esto se realizó una variación porcentual de los valores nominales de cada tasa.

Del análisis de sensibilidad de las tasas metabólicas se encontró que los parámetros asociados al hígado y la periferia (músculo y tejido adiposo) son los más importantes desde el punto de vista de la incertidumbre paramétrica. En el contexto del modelo estos parámetros se conocen como: El efecto de la insulina en la toma de glucosa por la periferia (EIPGU), efecto de la glucosa en la toma de glucosa hepática (EGHGU) y por último la fracción de eliminación de insulina hepática (FHIC). Para el caso del trabajo presentado se denominó a

estos parámetros como  $pm_1$ ,  $pm_2$  y  $pm_3$  respectivamente. La importancia de este resultado radica en que son estos parámetros con los cuales es posible diferenciar un paciente de otro, al definirles diferentes valores.

Se utilizó la identificación como herramienta de reducción del modelo de Sorensen, lo que mostró que es posible reducir la complejidad del modelo del sistema a uno de dos funciones de transferencia que relacionan las dos entradas del sistema (ingesta de glucosa e inyección de insulina) con la salida a controlar en un paciente diabético (concentración de glucosa en la sangre), aplicando el principio de superposición y considerando un desacople dinámico entre las variables de entrada. Las funciones obtenidas y usadas en el diseño del controlador, tienen una estructura de un sistema de tercer orden con un cero real, y se caracterizan porque su respuesta presenta un nivel de similitud superior al 89% con respecto a las salidas obtenidas del modelo original de Sorensen, lo que permite asegurar que los modelos obtenidos presentan bastante fiabilidad en el seguimiento de la respuesta del sistema.

Teniendo en cuenta que no todos los pacientes poseen los mismos parámetros metabólicos y que estos cambian debido a condiciones físicas y emocionales, se realizó la combinatoria de aquellos que aportan mayor sensibilidad al modelo, obteniendo un conjunto de 27 casos. Estos casos se usaron para validar numéricamente el desempeño dinámico de los controladores diseñados.

Se realizó el diseño de cinco controladores usando dos estrategias de diseño: la sintonización empírica de un PID a partir de la respuesta de la dinámica de la glucosa del modelo no lineal en lazo cerrado y la teoría de realimentación cuantitativa QFT (por sus siglas en inglés) a partir de las funciones de transferencia de parámetros inciertos, obtenidas a partir de la identificación del proceso con simulaciones del modelo de Sorensen. La última técnica se seleccionó debido a que al reducir la complejidad del modelo, se obtiene una incertidumbre paramétrica, sumado a que la ingesta de comida debe considerarse como una perturbación, lo que la hace ideal para obtener controladores robustos ante tales condiciones.

La validación de los controladores diseñados se realizó utilizando dos esquemas de regulación de glucosa: sin insulina basal y con insulina basal variable por paciente. En estos esquemas se condicionó la acción de control calculada, de tal manera que esta fuera aplicada solo cuando el perfil de la glucosa tuviera pendiente positiva, de lo contrario esa tasa de infusión era cero.

Los algoritmos de control propuestos basados en *Quatitative Feedback Theory* (QFT), son una importante contribución puesto que en la literatura no se registran trabajos en el área de control de glucosa en pacientes diabéticos con esta técnica. Esta estrategia de control robusto permite incorporar diferentes restricciones en la formulación del controlador, ya sea en el dominio de la frecuencia o del tiempo, ante condiciones de incertidumbre del modelo del proceso y perturbaciones en diferentes puntos del sistema de control.

En el esquema uno los controladores PID y QFT1 presentaron un desempeño adecuado para los objetivos de control, manteniendo los perfiles de glucosa dentro de rangos aceptables; sin embargo se observó que las características de la tasa de infusión de insulina programada por cada controlador implicarían que en una futura implementación de la bomba de insulina esta fuese sometida a un alto esfuerzo de control con altas frecuencias, lo que hace que estos controladores sean inapropiados para la dosificación de insulina.

Se propuso un segundo esquema de regulación en el que se validaron todos los controladores diseñados, donde los controladores QFT2 y QFT3 presentaron un perfil de glucosa aceptable y similar al de una persona sana. Esta última propuesta mostró mejoras al probarse en los 27 casos de pacientes, disminuyendo la amplitud de los picos hiperglicemicos, eliminado los episodios hipoglicemicos, manteniendo un comportamiento aceptable en periodos postprandiales y obteniendo un estado estable dentro de los rangos normales. Como tal este esquema de control se caracterizó por el comportamiento oscilatorio de pequeña magnitud (menor a 2mg/dl) que se presenta en la concentración de glucosa periférica en estado estable.

## **RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS FUTUROS**

Realizar un protocolo de pruebas con un equipo de especialistas, para obtener los parámetros propios de cada paciente en una población Colombiana. Esto es de gran importancia puesto que los datos correspondientes al modelo de Sorensen y la mayoría de modelos no involucran las costumbres ni el tipo de dieta que se puede tener un país como Colombia.

Realizar un estudio del efecto del periodo de muestreo en la acción de control y la discretización del modelo al diseñar el controlador y obtener los parámetros del modelo lineal.

Se recomienda probar otras estrategias de control adicionales a las presentadas en este trabajo, para determinar la más adecuada para la implementación en un sistema de dosificación. Esto permitiría además probar la robustez de los diferentes controladores para incluir posibles cambios, por ejemplo en la ingesta de comida por un desorden en la alimentación de un paciente de este tipo, así como otros factores tales como el ejercicio, stress, etc.

Realizar un estudio de los diferentes tipos de sensores y la influencia que estos tienen en el correcto funcionamiento del sistema. En este sentido también sería de utilidad estudiar sensores que permitan realizar la monitorización de los niveles de glucosa en la sangre de manera no invasiva y continua.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1] Federación Internacional de Diabetes. [www.idf.org/home](http://www.idf.org/home). Consultada el 3 de agosto del 2010.
- [2] Asociación Colombiana de Diabetes (ACD) <http://encolombia.com/medicina/sociedadescien/diabetes-ome.htm>. Consultada el 3 de agosto del 2010.
- [3] Federación Diabetológica Colombiana (FDC). [www.fdc.org.co](http://www.fdc.org.co). Consultada el 5 de agosto del 2010.
- [4] Bolie, V. W. (1961) "Coefficient of normal blood glucose regulation", Applied Physiology, Vol 16, pp 783-788, 1961.
- [5] E. Ackerman, L.C. Gateway, J.W. Rosevear y G.D. Molnar, (1965) "Model Studies of blood glucose regulation", Bulletin of mathematics and biophysics. Vol 27, pp. 21-35, 1965.
- [6] R.L. Lerner, D. Porte, JR. (1972) "Acute and steady-state insulin responses to glucose in nonobese diabetic subjects". The journal of clinical Investigation. Volume 51 July 1972.
- [7] R.N. Bergman, C. Cobelli, Minimal modelling, partition analysis and the estimation of insulin sensitivity. Federation Proc. 39(1980)110-115. 1980.
- [8] J.T. Sorensen, "A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes", PHD. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, USA, 1985.
- [9] W.R. Puckett, "Dynamic Modelling of Diabetes Mellitus", PHD. Thesis, University of Wisconsin –Madison, USA, 1992.
- [10] Michael E. Fisher. A Semiclosed-loop Algorithm for the Control of Blood Glucose Levels in Diabetic. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. Vol 38. No. 1 January 1991.
- [11] Lehmann ED. T. Deutsch. "A physiological model of glucose-insulin interaction". Annual International Conference of the IEEE Engineering in medicine and Biology Society. Vol. 13 No. 5, 1991.
- [12] Lehman ED, Deutsch T. "Computer assisted diabetes care: 6-years retrospective". Comput Methods Programs Biomed., 50(3):209-30. 1996 Aug

- [13] Lehmann ED. "Application of information technology in clinical diabetes care". Medical Informatics:Volume 21 Number 4 and Volume 22 Number 1. 1996.
- [14] R.N.Bergman. The minimal model: yesterday, today and tomorrow, in: R.N.Bergman, J.C. Lovejoys (Eds), The minimal model approach and determination of Glucose tolerance, LSU Press, pp 3-50,1997.
- [15] Lehman ED, Deutsch T. "Comportamental models for glycemic prediction and decision-support in clinical diabetes care: promise and reality. Computer Methods and Programs in Biomedicine Volume 56 .pp 193-204. 1998
- [16]R.N.Bergman. The minimal model of glucose regulation:a biography, in: J.Novotny,M.Green, R.Boston (Eds), Mathematical modelling in nutrition and health, Kluwer Academic/Plenum.2001.
- [17] Lehmann ED, "The freeware AIDA interactive educational diabetes simulator". MedSciMonit. Volumen 7.pp 504-515 . 2001 May-Jun
- [18] Carson Ewart, Cobelli Claudio. Modelling Methodology for Physiology and Medicine. Academic Press.2001.
- [19]R.N.Bergman. Pathogenesis and prediction on diabetes mellitus: lessons from integrative physiology,in: Irving L. Schaeartz Lecture, Mount Sinai J. Medicine 60. pp 280-290. 2002.
- [20]R.N.Bergman, D.T. Finegood, S.E. Kahn. The evolution of Beta cells dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes, Eur.J.Clin. Invest. 32(suppl.3). pp 35-45. 2002.
- [21] G. Scholothauer, G.A. Nicolini, L.G. Gamero, M.E. Torres. Modelización e identificación no lineal del metabolism de la glucose en diabéticos utilizando la vía subcutánea. Memorias II Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica. La Habana-Cuba. 2001.
- [22] M.S Ibbini, M.A. Masadeh and M.M. Bani Amer. A fuzzy logic control technique for blood glucose level in diabetics. Proceeding (387) Biomechanics-2003.
- [23]F. Stahl. Diabetes Mellitus Modelling Based on Blood Glucose Measurements. Masther Thesis. Lund Institute of Technology-Department of Automatic Control. ISSN 0280-5316. April 2003.

- [24] C. Doran, N. Hudson, K. Moorhead, J. Chase, M. Shaw, C. Hann. (2004), Derivative weighted active insulin control modelling and clinical trials for ICU patients. *Medical Engineering & Physics* 26. pp 855-866. 2004.
- [25] G. Quiroz Campeán, A. Femat Florez." Estudio dinámico y de propiedades geométricas sobre el metabolismo de glucosa e insulina en diabéticos tipo I". Trabajo de investigación de maestría. Instituto Potosino de Investigación científica y aplicada A.C. Mexico. Julio de 2005.
- [26] D.U. Campos-Delgado, R. Femat, M. Hernandez-Ordoñez and A. Gordillo-Moscoso. Self-Tuning insulin adjustment algorithm for type I diabetic patients based on multi-doses regime. *ABBI* 2005, Vol 2 No.2. 2005.
- [27] S.G. Mougiakakou, K. Prountzou, K.S. Nikita. A real Simulation Model of Glucose-Insulin Metabolism for Type I Diabetes Patients. *Engineering in Medicine and Biology Society*, 2005. IEEE-EMBS 2005.
- [28] A. Makoglou, J. Li, Y. Kuang. "Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview". *Applied Numerical Mathematics* 56. pp 559-573. 2006.
- [29] D. U. Campos-Delgado, M. Hernández-Ordoñez, R. Femat, and A. Gordillo-Moscoso. Fuzzy-Based Controller for Glucose Regulation in Type-1 Diabetic Patients by Subcutaneous Route. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, VOL. 53, NO. 11, NOVEMBER 2006. pp. 2201-2210. 2006.
- [30] Owens, C. Zisser, H. Jovanovic, L. Srinivasan, B. Bonvin, D. Doyle, J. Runto-run control of blood glucose concentrations for people with type I diabetes mellitus. *Biomedical engineering, IEEE Transactions*. Volume 53. Issue 6. pp 996-1005. June 2006.
- [31] P. Dua, F. Doyle, E. Pistikopoulos. Model-Based Blood Glucose Control for type 1 Diabetes via Parametric Programming. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 53, No. 8 August 2006.
- [32] X.W. Wong, Singh-Leveth, L.J. Hollingsworth, G.M. Shaw, C.E. Hann, T. Lotz, J. Lin, O.S.W. Wong, J.G Chase. A novel, Model-Based Insulin and Nutrition Delivery Controller for Glycemic Regulation in Critically ILL Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics*. Volume 8, Number 2. Pp. 174-190. 2006.
- [33] Kovacs, Levente Palncz, Bela Benyo, Balanz Torok, Lazlo Benyo, Zoltan. (2006), Robust Blood-Glucose control using Matemática. *Engineering in*

medicine and biology Society. EMBS'06.28th Annual International Conference of the IEEE. 2006.

[34] Kovacs, Levente, Balzs Kulcsar, Benyo Zoltan. On The Use of Robust Servo Control in Diabetes under Intensive Care. 3rd Romanian-Hungarian Joint Symposium on Applied Computational Intelligence (SACI) to be held on May 25-26, 2006 in Timisoara, Romania.

[35] Kovacs Levente, Balzs Kulcsár. LPV Modelling of type 1 Diabetes Mellitus. 8th International Symposium of Hungarian Researchers on Computational Intelligence and Informatics. 2007.

[36] Frederick Chee, Tyrone Fernando. Closed Loop Control of Blood Glucose. LINCIS: Lecture Notes in Control and Information Sciences. Springer. 2007.

[37] Chengwei Li Ruiqiang Hu. (2007), Simulation Study on Blood Glucose Control in Diabetics. Bioinformatics and Biomedical Engineering, 2007. ICBBE 2007. The 1st International Conference on. 6-8 July 2007. Pp. 1103.1106.

[38] Rollins, D.K. Bhandari, N. Kotz, K.R., Critical modelling issues for successful feedforward control of blood insulin dependent diabetics. Proceeding of American Control Conference. Pp. 832-837. Seattle, WA. 2008.

[39] M. Anaya, R. Villamizar, D. Tibaduiza. Simulación de la Dinámica de la Glucosa y la Insulina en pacientes con diabetes Mellitus tipo I. Revista Colombiana de Computación. ISSN: 1657-2831, V.9 pp 26-46, 2008.

[40] M. Anaya, R. Villamizar, D. Tibaduiza. Análisis preliminar de sensibilidad del modelo de Sorensen usado en el modelamiento dinámico de la Glucosa en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo I. VIII Congreso de la Asociación Colombiana de Automática. Cartagena-Colombia. 2009.

[41] D. Tibaduiza, N. Chio, M. Anaya. Simulaciones Computacionales del Control y Modelado de la Dinámica de la Glucosa en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo I. VI Congreso Internacional de Investigaciones en ingeniería Eléctrica y Electrónica. Universidad Tecnológica de Aguascalientes. Aguascalientes-Mexico. ISBN: 978-607-95060-1-8. 2008.

[42] D. Tibaduiza, N. Chio, M. Anaya. Modelado de la Dinámica de la Glucosa y la Insulina en Pacientes con Diabetes Mellitus tipo I. IV Workshop Colombiano de Robótica y Automatización. ISBN: 978-958-8122-75-5. Agosto 2008.

[43] Lipton, Barendse J.A., R.J. Eenkhoorn, van der Ende EF.H.A, J. van Dam, T.B. van Ettinger, M.J.B. Nelwan, S.P. van der Ent, M. van der Putten, N.H.J.J.

Glucose control as a model for implementation of a clinical decision support system. *Computers in Cardiology*. PP 661-664. ISSN: 0276-6547. 2008.

[44] L. Susanto, R. Fernando, T. Sreeram, V. Simulation of fuzzy-modified expert PID algorithms for blood glucose control. *Control, Automation, Robotics and Vision*, 2008. ICARCV 2008. 10th International Conference on.

[45] JB. Izvorski, A. Koleszynska, J. Lis, J. Wochlik. Automatic meal planning using artificial intelligence algorithms in computer aided diabetes therapy. *Autonomous Robots and Agents*. ICARA 2009. 4th. International Conference on. 10-12 Feb 2009. Pp. 393-397. 2009.

[46]Doodnath, A. Kong, A. Sastry. Optimal Linear Control of Blood Glucose. *Computer science and Information Engineering*, 2009 WRI World Congress on. Pp. 377-381. March 31 2009.

[47]C. Lee, M. Wang. A Fuzzy expert system for Diabetes Decision Support Application. *Systems, Man and Cybernetics, Part B: Cybernetics*, IEEE Transactions on. Pp. 1-15. ISSN: 1083-4419. May. 2010.

[48] N. Barakat, N. Bradley, A.P.H. Barakat. Intelligible Support Vector Machines for Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Information Technology in Biomedicine*, IEEE Transactions on. July 2010. Pp.1114-1120.

[49] Iancu, Eugen Iancu, Ionela Sfredel, Veronica. (2010), Predictive Control of Blood Glucose in diabetes mellitus patients. *Automation Quality and testing Robotics*, 2010 IEEE International Conference on. 28-30 May 2010. Pp. 1-6. Cluj-Napoca, Romania.

[50] H. Davson y E. Spaziani. The blood-brain barrier and the extracellular space of the brain. *Journal of Philosophy*, Vol 149, pp. 135-143, 1959.

[51] A. Aguado, M. Martinez. *Identificación y Control Adaptativo*. Pearson Education, 2003. ISBN:84-205-3570-2.

[52] I. Horowitz. *Synthesis of Feedback Systems*, Academic Press, New York, 1963.

[53] I. Horowitz and M. Sidi. Synthesis of feedback systems with large plant ignorance for prescribed time-domain tolerance. *International Journal Control*, 53(2), pp. 255-291.

[54] M. Garcia. Control Robusto Cuantitativo QFT: Historia de una idea. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial*. Vol 2. Núm. 3, Julio 2005, pp.25-38. ISSN: 1697-7912.

- [55] M. García-Sanz. Presentación de control QFT. Universidad Pública de Navarra.
- [56] M. E. López Guillén. Identificación de Sistemas. Aplicación al modelado de un motor de continua. Universidad de Alcalá de Henares, Departamento de Electrónica. Enero, 2002.
- [57] R. S. Parker, F. J. Doyle III, J. H. Ward and N. Peppas. Robust  $H_\infty$  glucose control in diabetes using a physiological model. AIChE Journal. Vol 46. Núm. 12, December 2000, pp.2537-2549.
- [58] E. Ruiz-Velázquez, R. Femat and D. U. Campos-Delgado. Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking  $H_\infty$  problem. Control engineering practice 12 (2004). pp. 1179-1195. Elsevier.
- [59] T. L. Yates and L. R. Fletcher. Prediction of a glucose appearance function from foods using deconvolution. IMA Journal of mathematics applied in medicine and biology. 17. 2000. pp. 169-184.
- [60] S. Kamath, V. I. George and S. Vidyasagar. Closed loop control strategy for blood glucose regulation system. International journal of chemical engineering research. Volume 1. Núm 1. 2009. pp. 21-29.
- [61] K. Ogata. Ingeniería de control moderna. Tercera edición. Prentice Hall. 1998.
- [62] R. Correa, J. Quiroz y R. Villamizar. De la sintonización de controladores. Primera edición. Marzo 2008. División de publicaciones UIS.
- [63] [http:// en.mte.cz/insulin-pump.htm](http://en.mte.cz/insulin-pump.htm). Página de la empresa MTE Ltda. Consultada el 15 de septiembre del 2010.
- [64] [www.diabetes.org/living-wiht-diabetes/treatment-and-care/medication/insulin/insulin-pumps-how-do-insulin](http://www.diabetes.org/living-wiht-diabetes/treatment-and-care/medication/insulin/insulin-pumps-how-do-insulin) Página de la Asociación Americana de Diabetes. Consultada el 15 de septiembre del 2010.
- [65] [www.minimed.com/products/insulinpumps/](http://www.minimed.com/products/insulinpumps/). Página de la empresa MedTronic. Consultada el 15 de septiembre del 2010.
- [66] H. Zisser. Quantifying the impact of a short-interval interruption of insulin-pump infusion sets on glycemic excursions. Diabetes care. Vol 31. 2008. pp. 238-239.
- [67] C. Borghesani, Y. Chait and O. Yaniv. Quantitative feedback theory Toolbox. User's Guide. for use with Matlab. 1994.

[68] Guyton Hall. Tratado de Fisiología Médica. Décima edición. Mc Graw Hill. 2001.

[69] <http://sanitasinversiones.es/sanitas/segurosExt/documento-de-azucar-en-la-sangre/SANBBAQBR>. Página de seguros Sanitas. Consultada el 20 de septiembre del 2010.

[70] [www.aorana.com/info/diabetes/](http://www.aorana.com/info/diabetes/) portal desarrollado por Aorana Digital Media, Inscrita en el Registro Mercantil de Valencia, España. Consultada el 20 de septiembre del 2010.

[71] [www.dagc.org/pdf/SpanichsTestingGlucose.pdf](http://www.dagc.org/pdf/SpanichsTestingGlucose.pdf) Página de 'Diabetes Association of Greater Cleveland'. Consultada el 28 de septiembre del 2010.

[72] <http://www.youtube.com/watch?v=AU78ETXSLjQ&feature=related> video de funcionamiento de una bomba de infusión de insulina comercial. Consultada el 28 de septiembre del 2010.

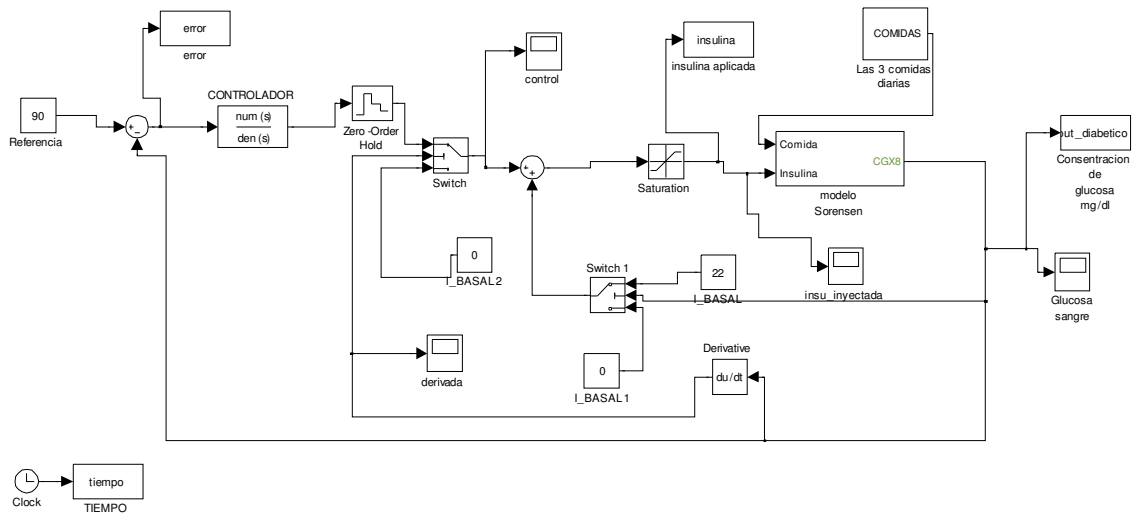
## ANEXO A. PRUEBAS DEL CONTROLADOR QFT.

En este anexo se presentan los resultados de la implementación de un controlador QFT usando dos *switches* para condicionar el valor de la insulina en su dosificación. El controlador utilizado es el mismo que se diseño en la sección de diseño del controlador, pero en este caso se hace uso de dos *switches*, el primero de ellos (el que en la figura A1 aparece con el nombre de *switch*) es usado para limitar la aplicación de insulina producida por el controlador solo cuando la derivada en la salida de la glucosa es positiva. Esto se realiza para asegurar que el controlador actúe solo cuando hay incremento en la glucosa, en caso contrario el *switch* es conmutado para ingresar cero mU/L al sistema.

El segundo *switch*( en la figura A.1 aparece con el nombre de *switch 1*) tiene una función similar solo que en este caso se usa como señal de control la salida de glucosa y no su derivada. El umbral para realizar la conmutación es de 100mg/dL con lo cual si se sobrepasa este valor se añaden 22 mU/L de insulina para nivelar el nivel de la glucosa, en caso contrario nuevamente se suministra 0 mU/L. Esto se realiza puesto que se quiere que el sistema trabaje como normalmente lo haría en un paciente sano que como se recordará en un paciente sano se tienen 22 mU/L de nivel basal y el páncreas genera insulina dependiendo de las fluctuaciones alrededor del nivel basal de la glucosa. El resultado obtenido en estos dos *switches* se suma y corresponde a la insulina a aplicar en el paciente. (ver figura A.1).

Como elemento de seguridad se incluyó un bloque de saturación para definir un nivel máximo de 100mU/L de insulina y un nivel mínimo de 0 mU/L, este rango de valores corresponden a los valores normalmente usados en la dosificación de esta hormona a este tipo de pacientes

Para validar esta propuesta se realizó 27 variaciones en los parámetros pm1, pm2 y pm3 con el objeto de simular 27 diferentes tipos de pacientes con diabetes mellitus tipo I tal como se muestra en la tabla A.1.



**Figura A. 1.** Esquema utilizado en simulink

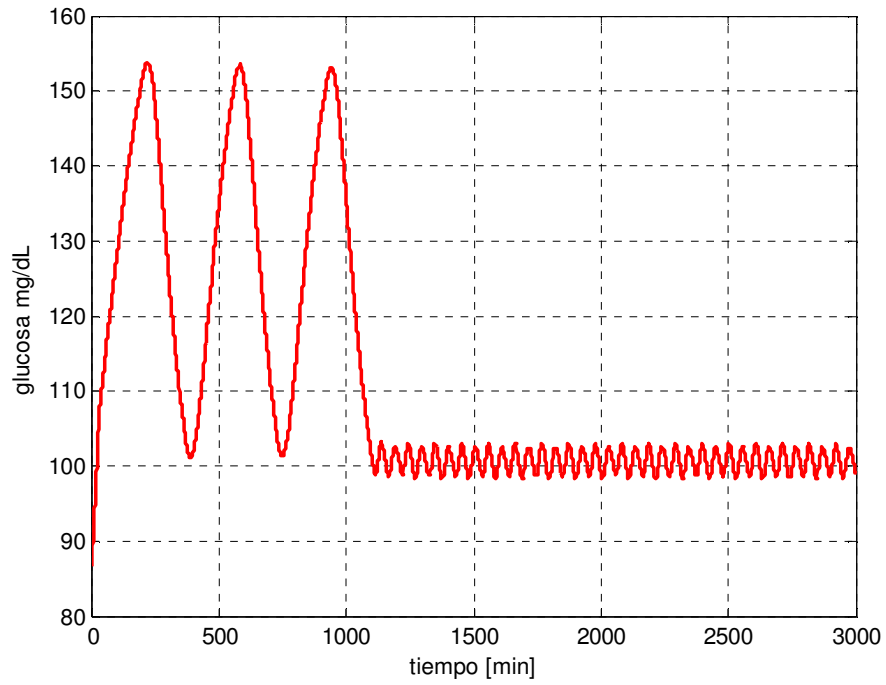
**Tabla A. 1.** Parámetros de los casos de pacientes.

# paciente	parámetros		
	pm1	pm2	pm3
1	5,82113	1,48	0,4
2	5,82113	1,48	0,48
3	5,82113	1,48	0,32
4	5,82113	2,072	0,4
5	5,82113	2,072	0,48
6	5,82113	2,072	0,32
7	5,82113	0,888	0,4
8	5,82113	0,888	0,48
9	5,82113	0,888	0,32
10	8,149582	1,48	0,4
11	8,149582	1,48	0,48
12	8,149582	1,48	0,32
13	8,149582	2,072	0,4
14	8,149582	2,072	0,48
15	8,149582	2,072	0,32
16	8,149582	0,888	0,4
17	8,149582	0,888	0,48
18	8,149582	0,888	0,32
19	3,492678	1,48	0,4
20	3,492678	1,48	0,48
21	3,492678	1,48	0,32
22	3,492678	2,072	0,4
23	3,492678	2,072	0,48
24	3,492678	2,072	0,32
25	3,492678	0,888	0,4
26	3,492678	0,888	0,48
27	3,492678	0,888	0,32

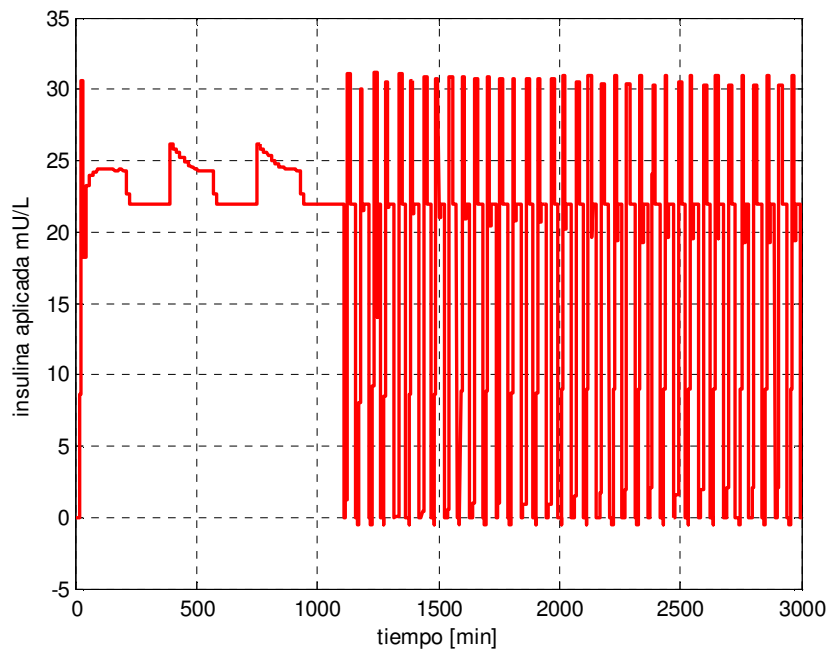
Para cada uno de estos casos se muestran las graficas de la salida de glucosa cuando se realiza la ingesta de 3 comidas para el día así como la señal de la insulina inyectada y del error en el sistema.

### **Caso número 1**

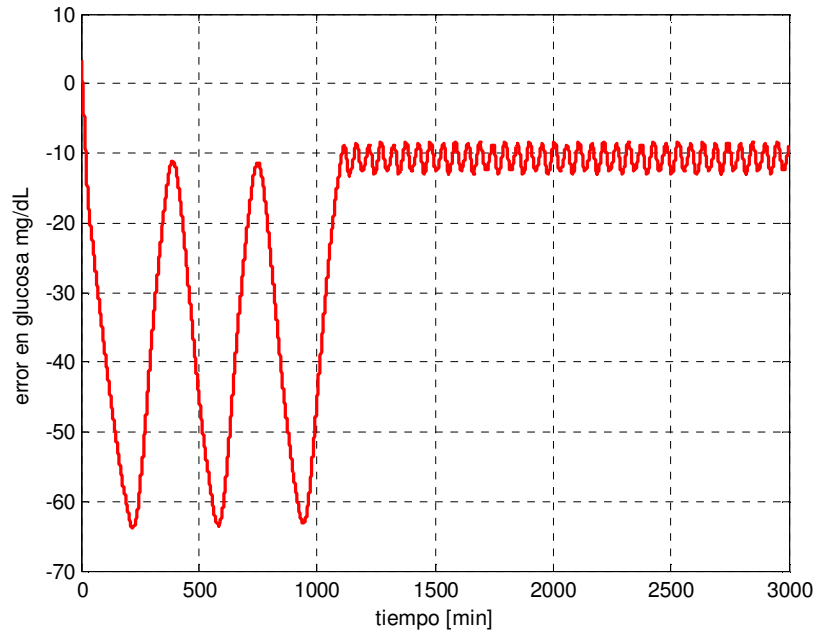
El caso número 1 está caracterizado por los parámetros  $pm1=5,82113$   $pm2=1,48$   $pm3=0,4$ . Las figuras A.2, A.3 y A.4 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 2.** Glucosa de salida para el caso 1



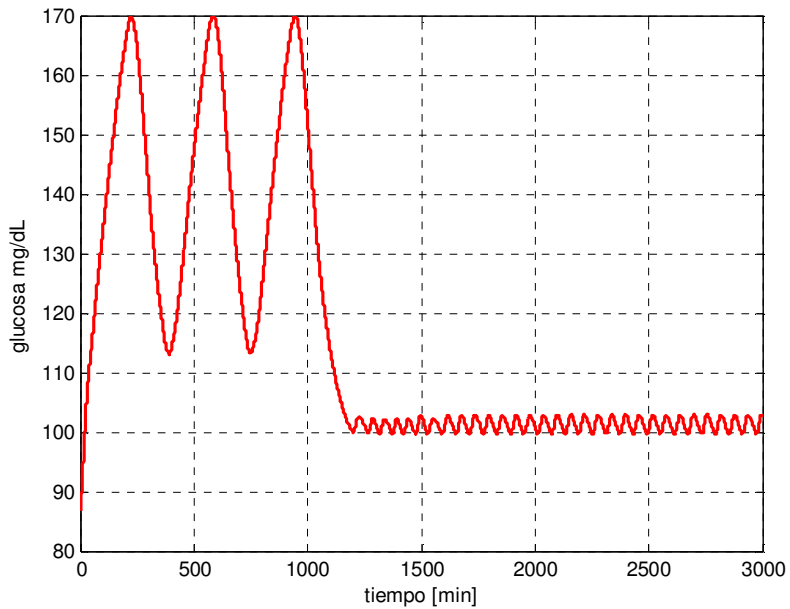
**Figura A. 3.** Insulina inyectada para el paciente 1



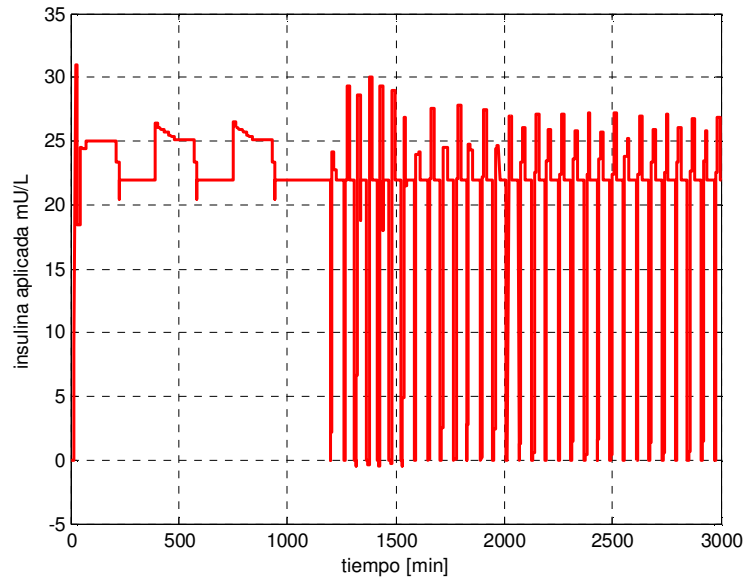
**Figura A. 4.** Error para el paciente 1

**Caso numero 2**

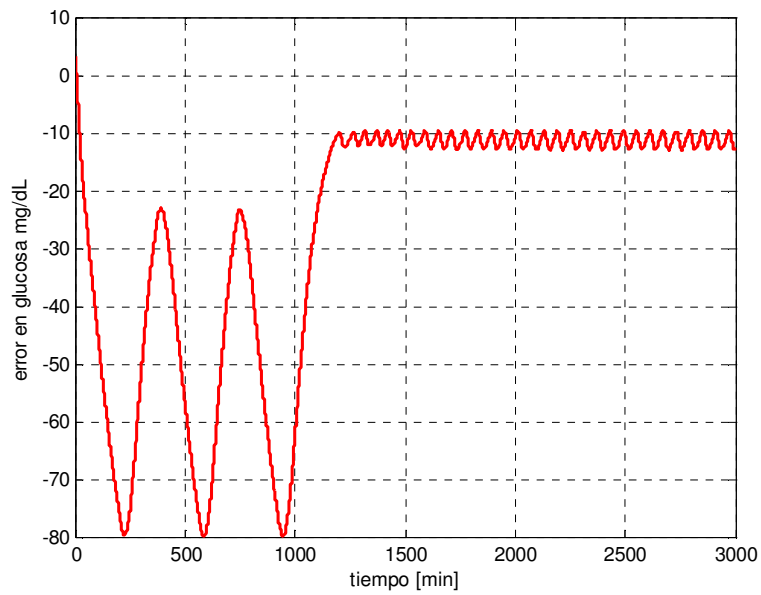
El caso número 2 está caracterizado por los parámetros  $pm1=5,82113$   $pm2=1,48$   $pm3=0,48$ . Las figuras A.5, A.6 y A.7 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 5.** Glucosa de salida para el caso 2



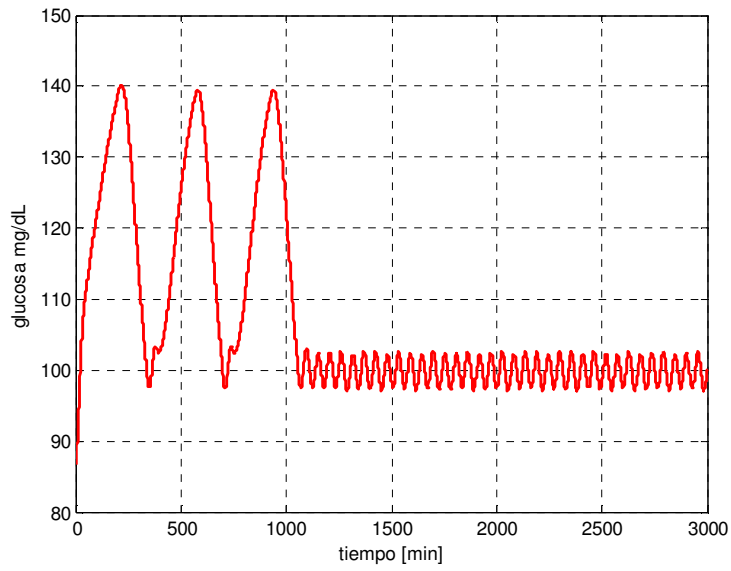
**Figura A. 6.** Insulina inyectada para el caso 2



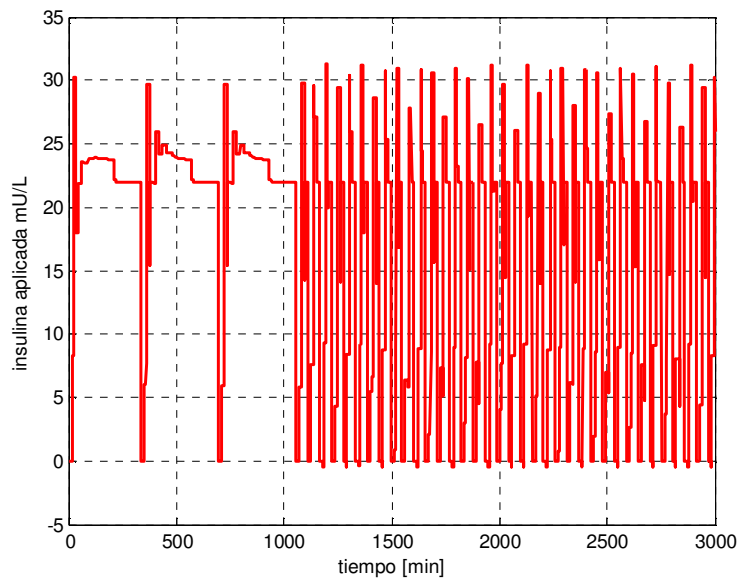
**Figura A. 7.** Error para el caso 2

### Caso numero 3

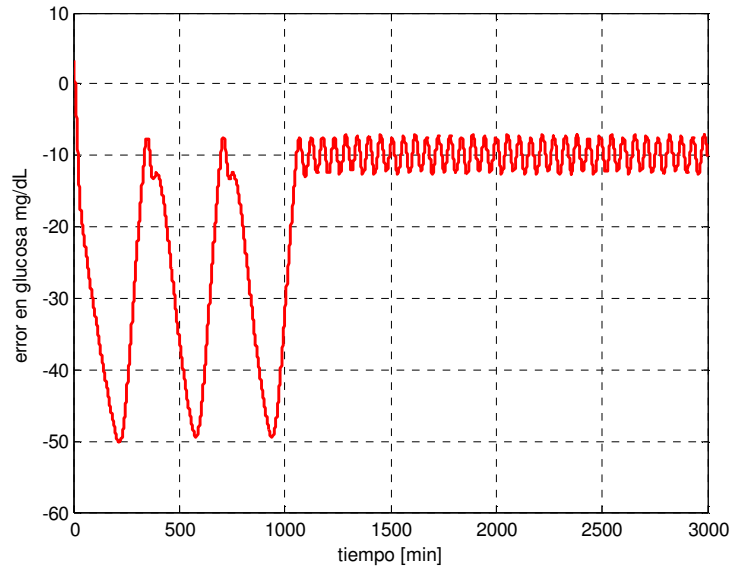
El caso número 3 esta caracterizado por los parámetros  $pm1=5,82113$   $pm2=1,48$   $pm3=0,32$ . Las figuras A.8, A.9 y A.10 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 8.** Glucosa de salida para el caso 3.



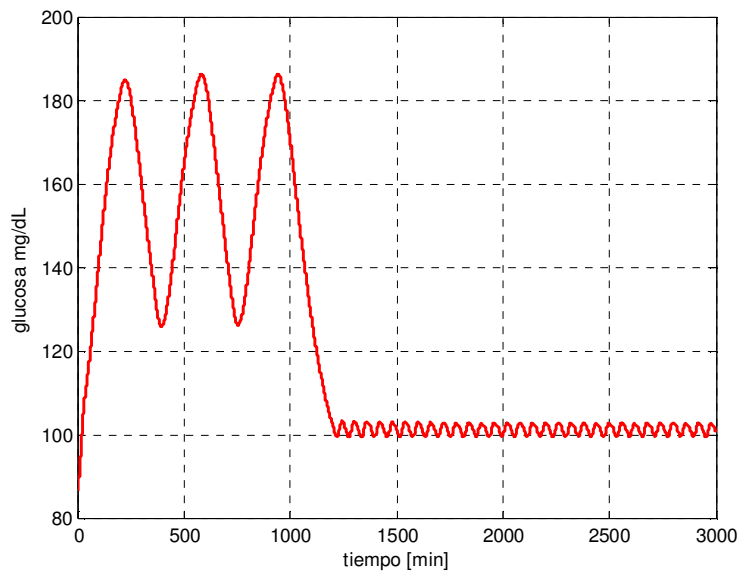
**Figura A. 9.** Insulina inyectada para el caso 3.



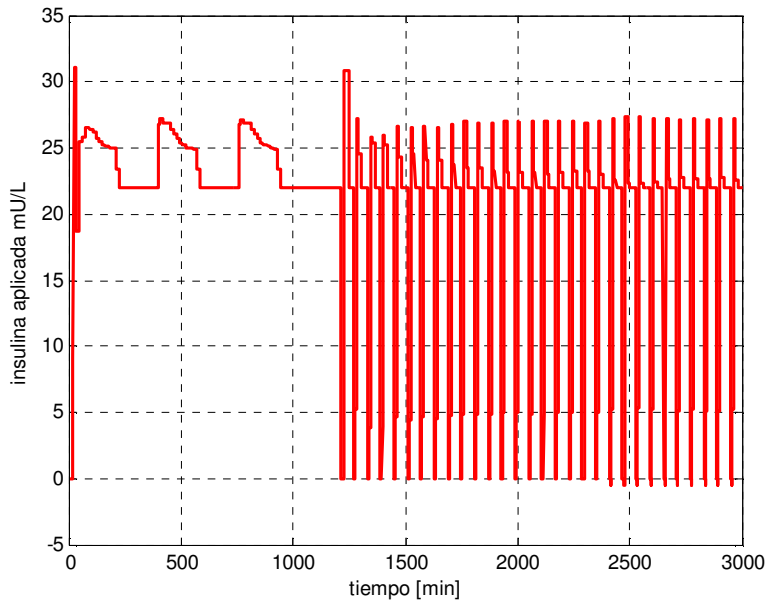
**Figura A. 10.** Error para el caso 3.

**Caso numero 4**

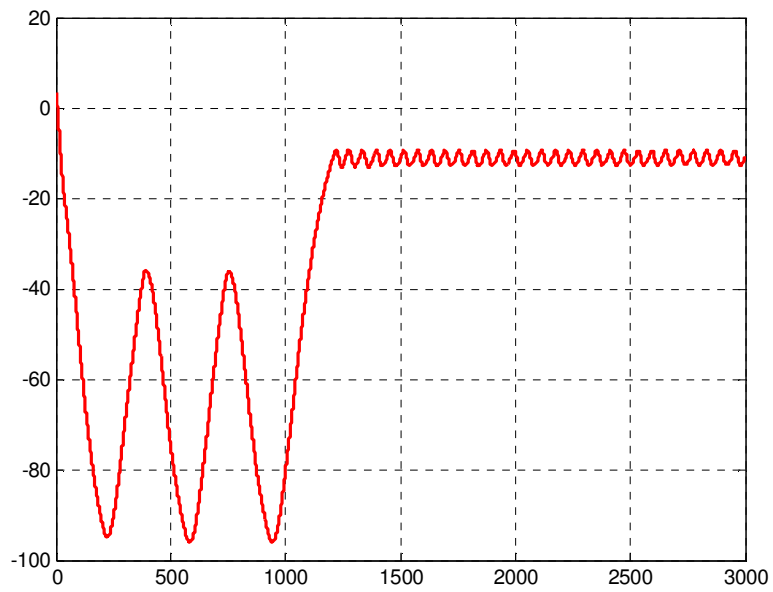
El caso número 4 esta caracterizado por los parámetros  $pm1=5,82113$   $pm2=2.072$   $pm3=0,4$ . Las figuras A.11, A.12 y A.13 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 11.** Glucosa de salida para el caso 4.



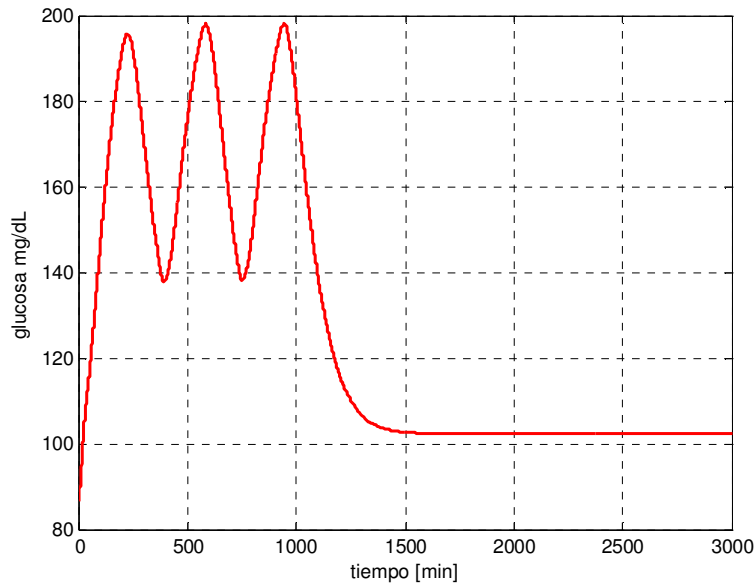
**Figura A. 12.** Insulina inyectada para el caso 4.



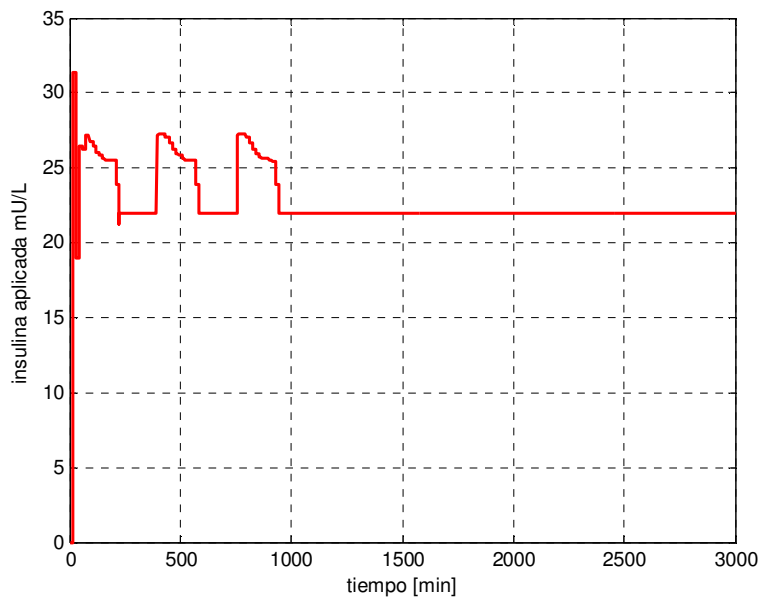
**Figura A. 13.** Error para el caso 4.

### Caso numero 5

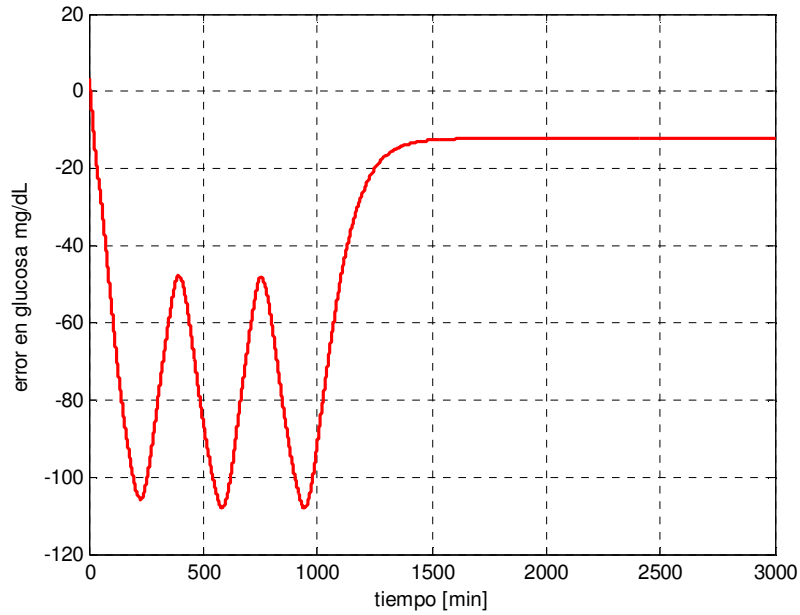
El caso número 5 esta caracterizado por los parámetros  $pm1=5,82113$   $pm2=2.072$   $pm3=0,48$ . Las figuras A.14, A.15 y A.16 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 14.** Glucosa de salida para el caso 5.



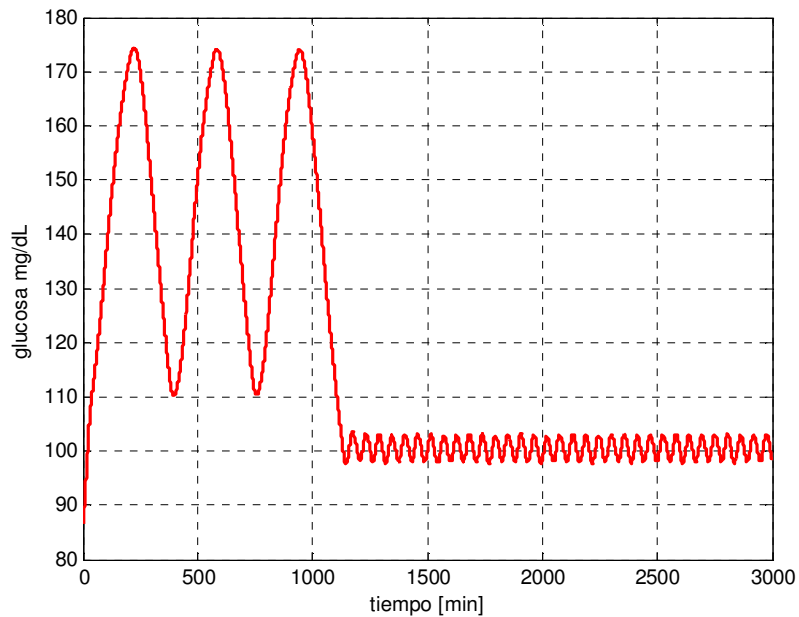
**Figura A. 15.** Insulina inyectada para el caso 5.



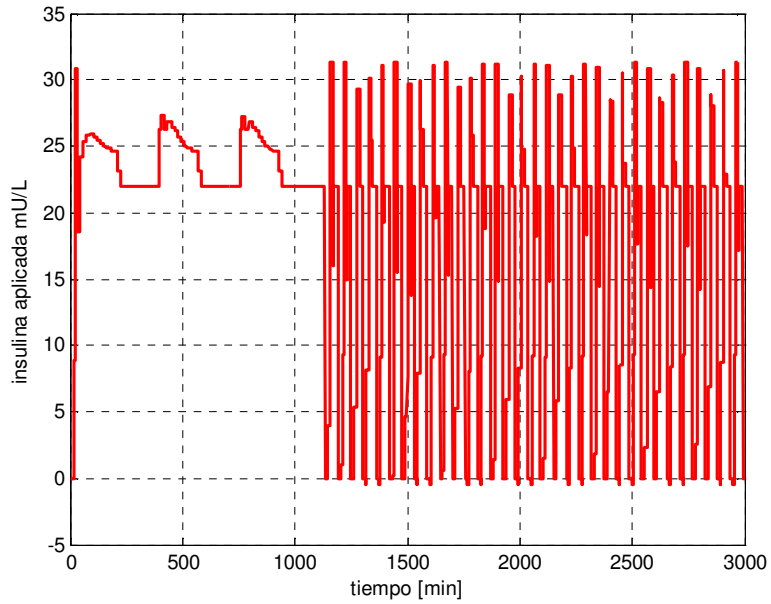
**Figura A. 16.** Error para el caso 5.

**Caso numero 6**

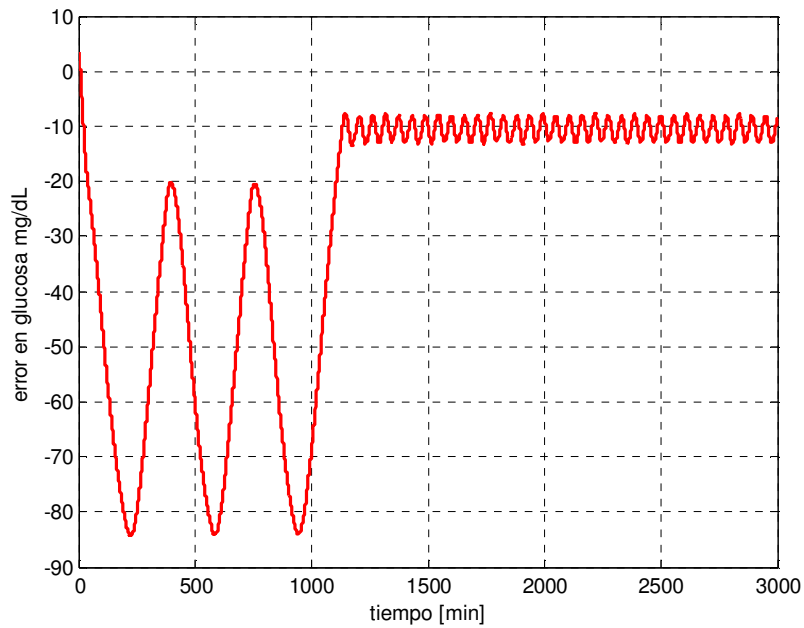
El caso número 6 esta caracterizado por los parámetros  $pm1=5,82113$   $pm2=2.072$   $pm3=0,32$ . Las figuras A.17, A.18 y A.19 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 17.** Glucosa de salida para el caso 6.



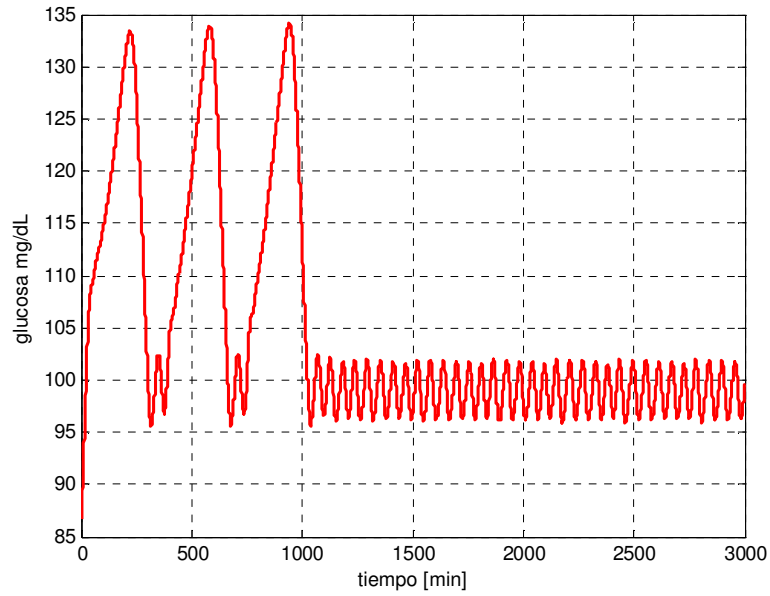
**Figura A. 18.** Insulina inyectada para el caso 6.



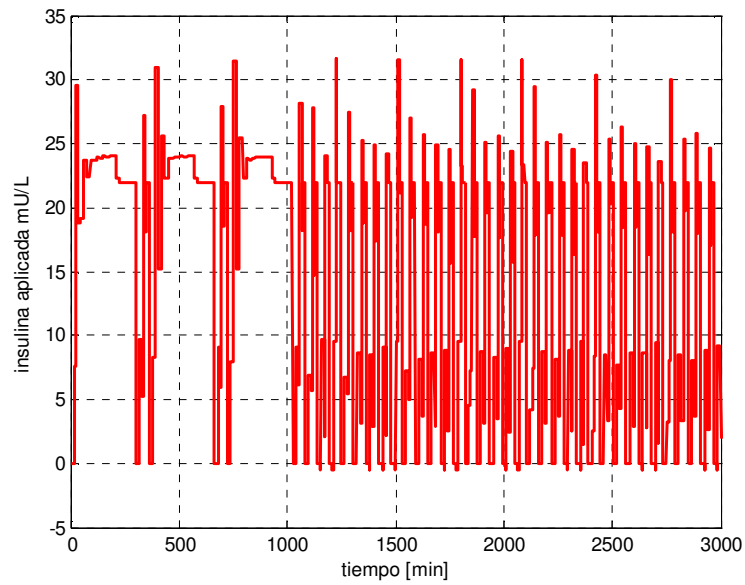
**Figura A. 19.** Error para el caso 6.

### Caso número 7

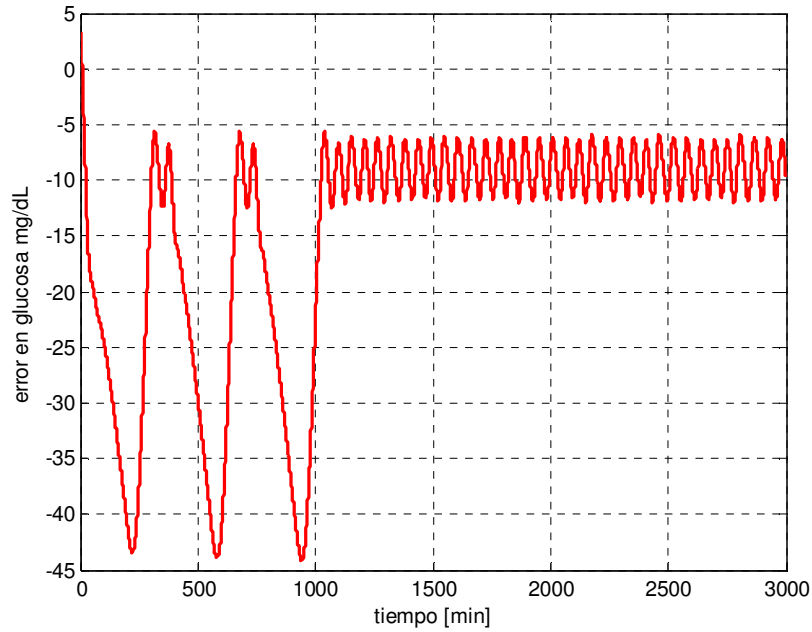
El caso número 7 está caracterizado por los parámetros  $pm1=5,82113$   $pm2=0,888$   $pm3=0,4$ . Las figuras A.20, A.21 y A.22 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 20.** Glucosa de salida para el caso 7.



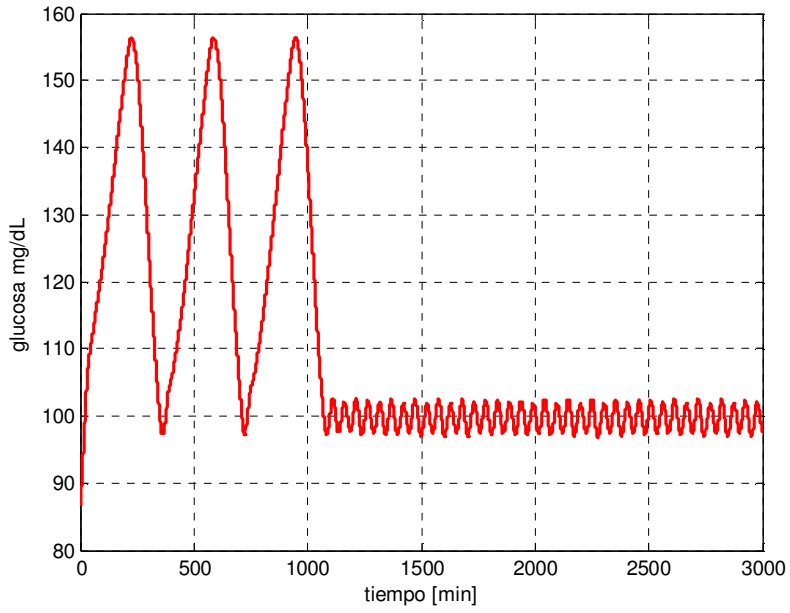
**Figura A. 21.** Insulina inyectada para el caso 7.



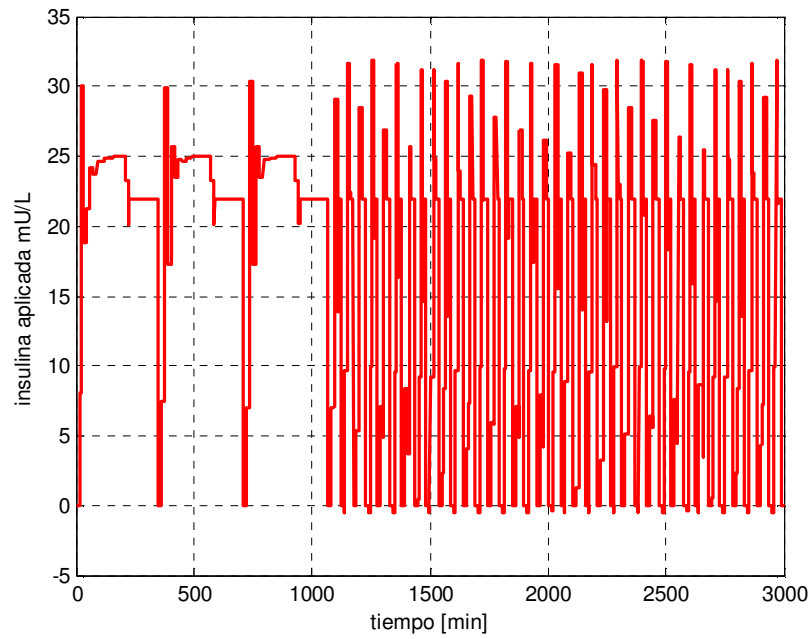
**Figura A. 22.** Error para el caso 7.

### **Caso número 8**

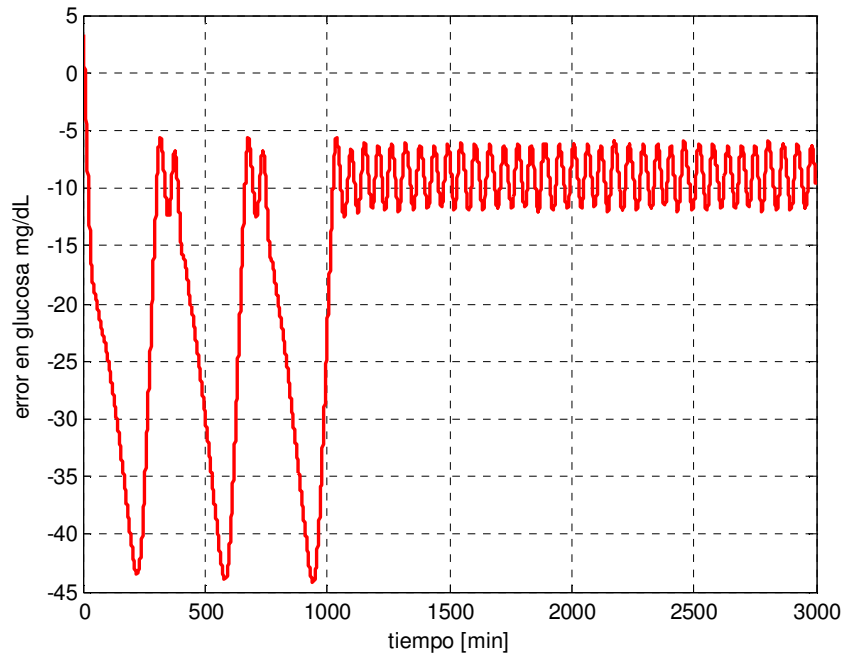
El caso número 8 está caracterizado por los parámetros  $pm1=5,82113$   $pm2=0,888$   $pm3=0,48$ . Las figuras A.23, A.24 y A.25 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 23.** Glucosa de salida para el caso 8.



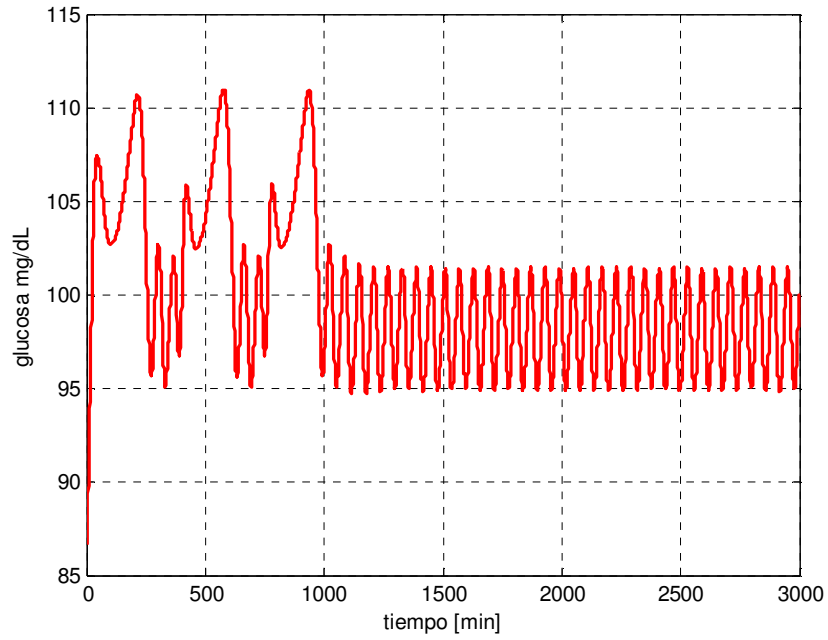
**Figura A. 24.** Insulina inyectada para el caso 8.



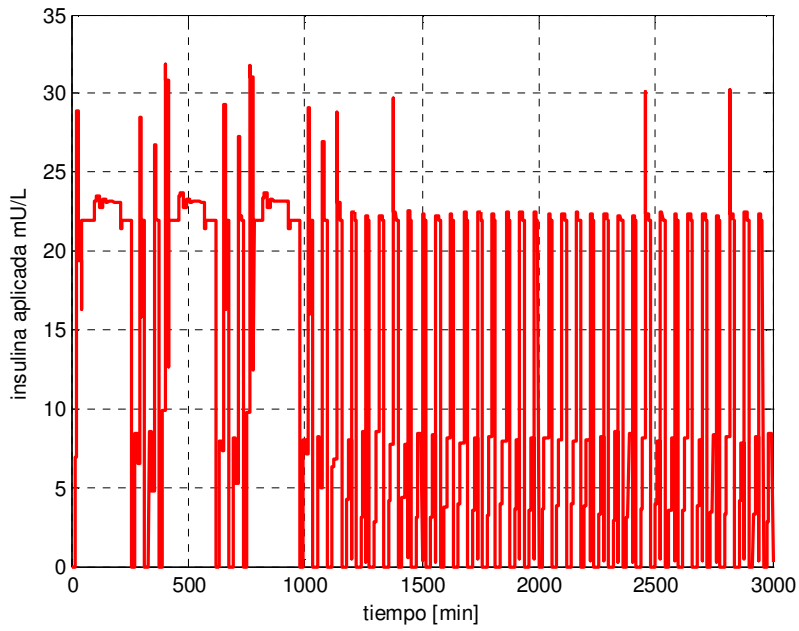
**Figura A. 25.** Error para el caso 8.

**Caso número 9**

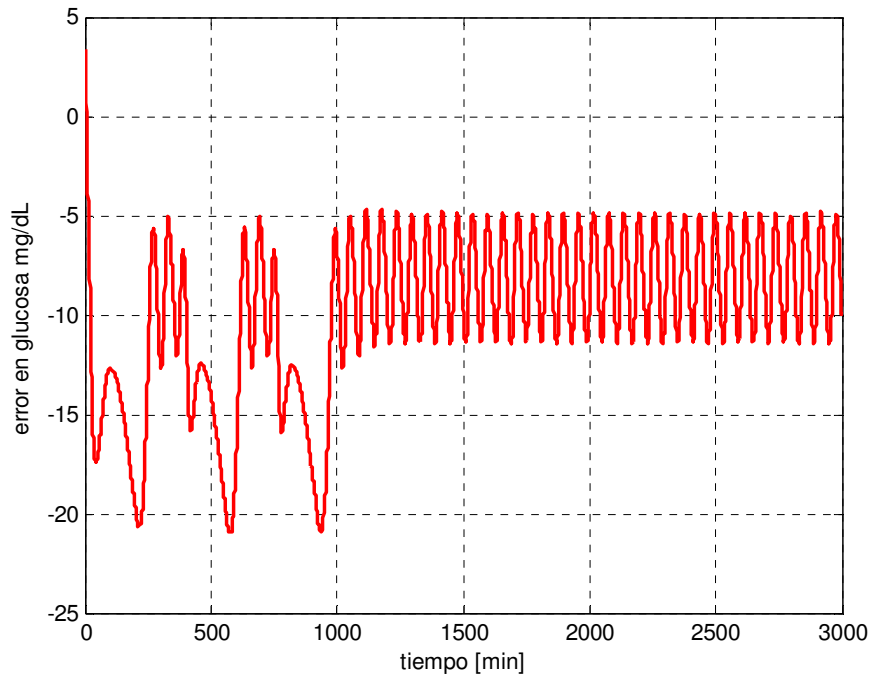
El caso número 9 está caracterizado por los parámetros  $pm1=5,82113$   $pm2=0,888$   $pm3=0,32$ . Las figuras A.26, A.27 y A.28 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 26.** Glucosa de salida para el caso 9.



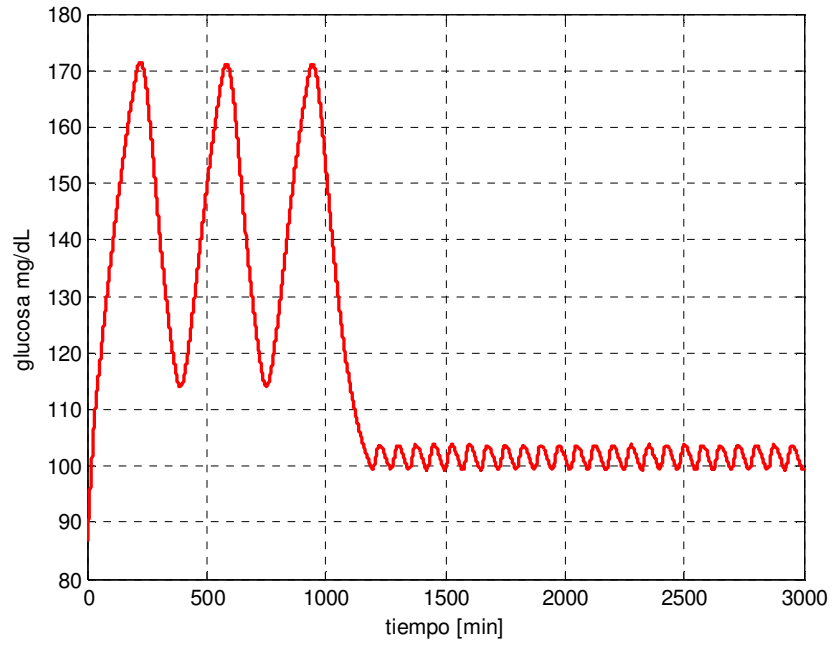
**Figura A. 27.** Insulina inyectada para el caso 9.



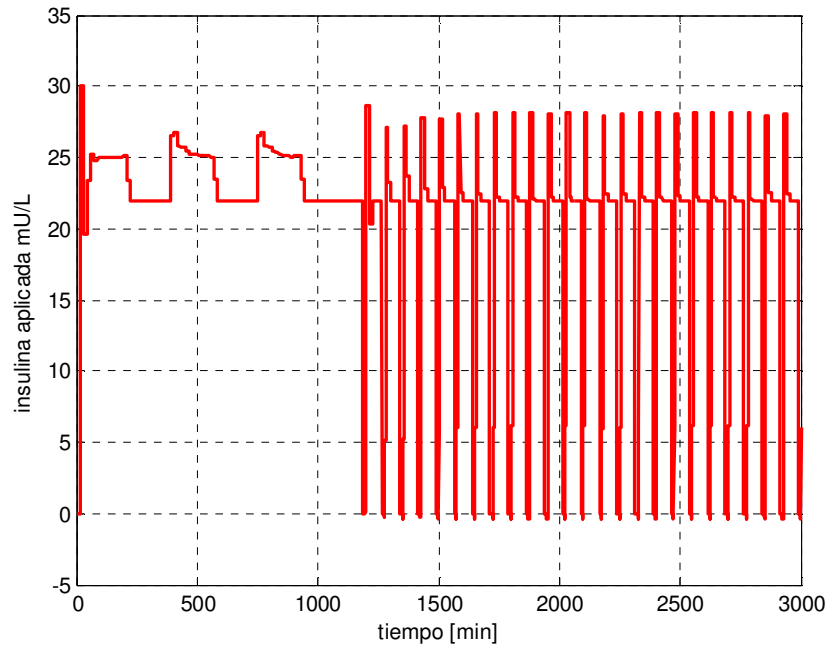
**Figura A. 28.** Error para el caso 9.

### **Caso número 10**

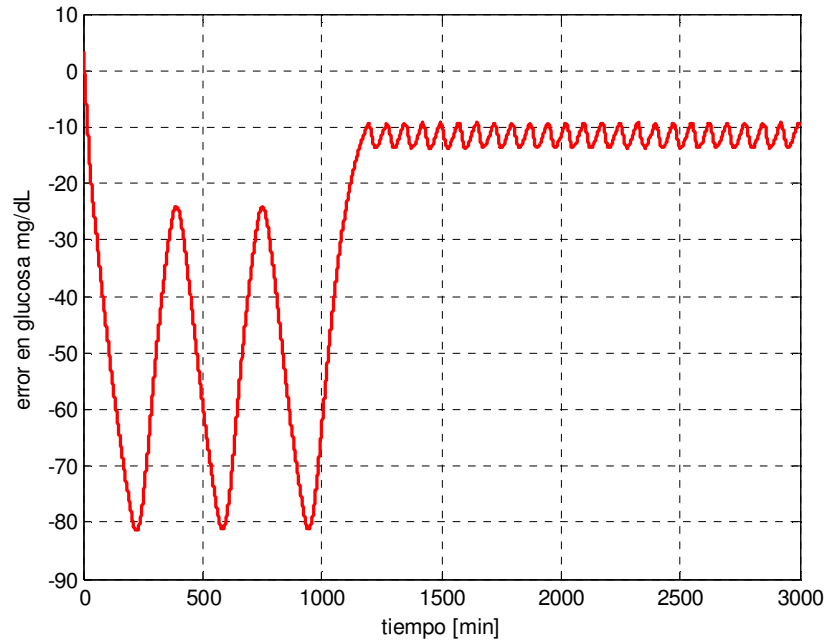
El caso número 10 está caracterizado por los parámetros  $pm1=8,149582$   $pm2=1,48$   $pm3=0,4$ . Las figuras A.29, A.30 y A.31 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 29.** Glucosa de salida para el caso 10.



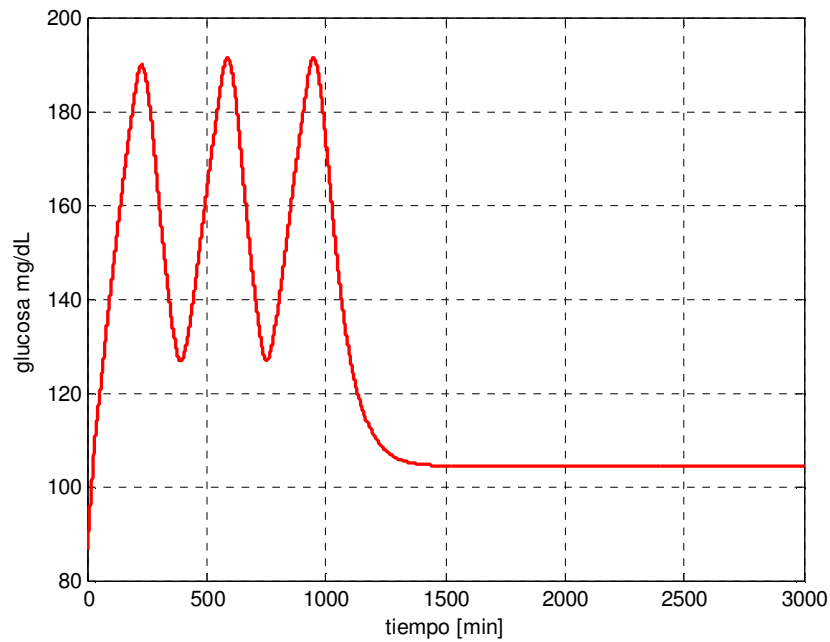
**Figura A. 30.** Insulina inyectada para el caso 10.



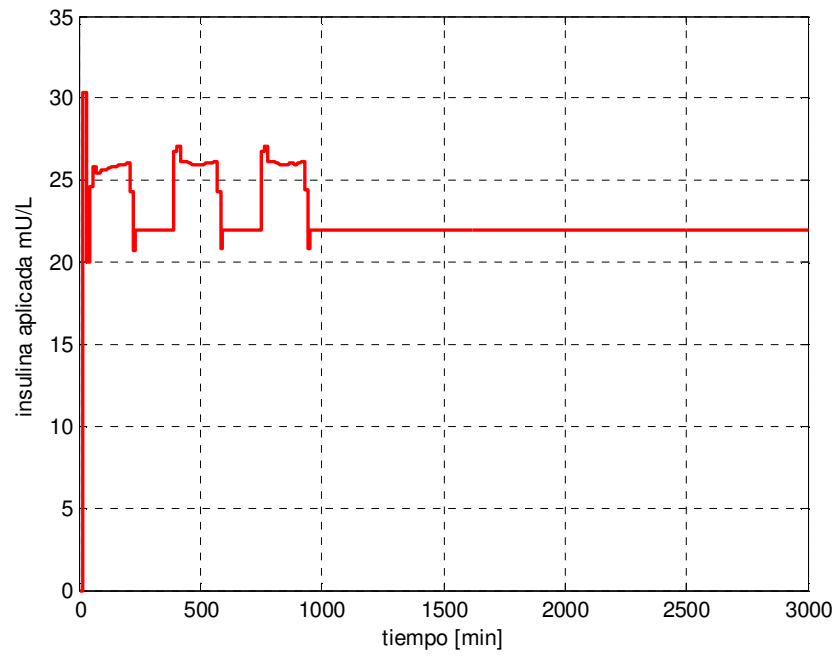
**Figura A. 31.** Error para el caso 10.

### Caso número 11

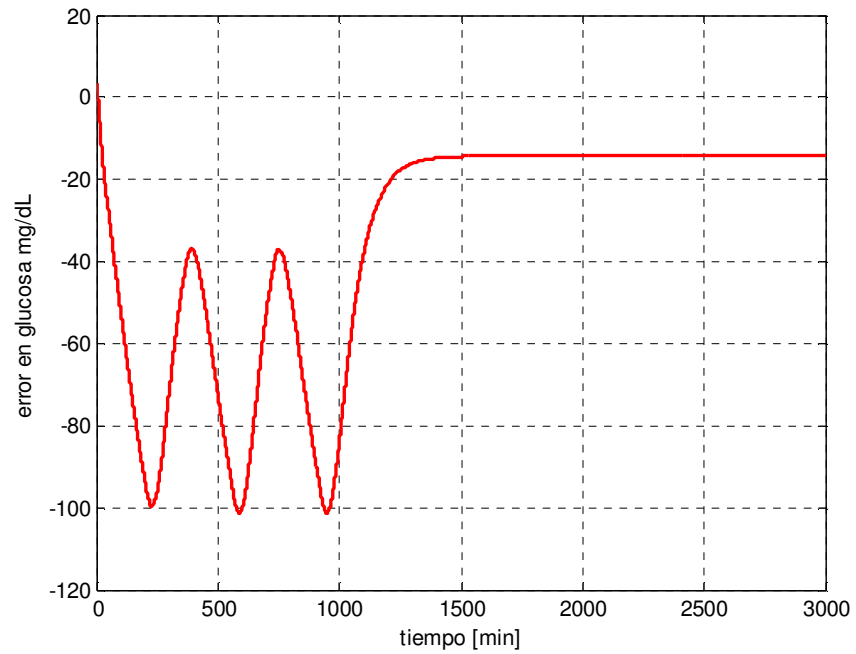
El caso número 11 está caracterizado por los parámetros  $pm1=8,149582$   $pm2=1,48$   $pm3=0,48$ . Las figuras A.32, A.32 y A.34 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 32.** Glucosa de salida para el caso 11.



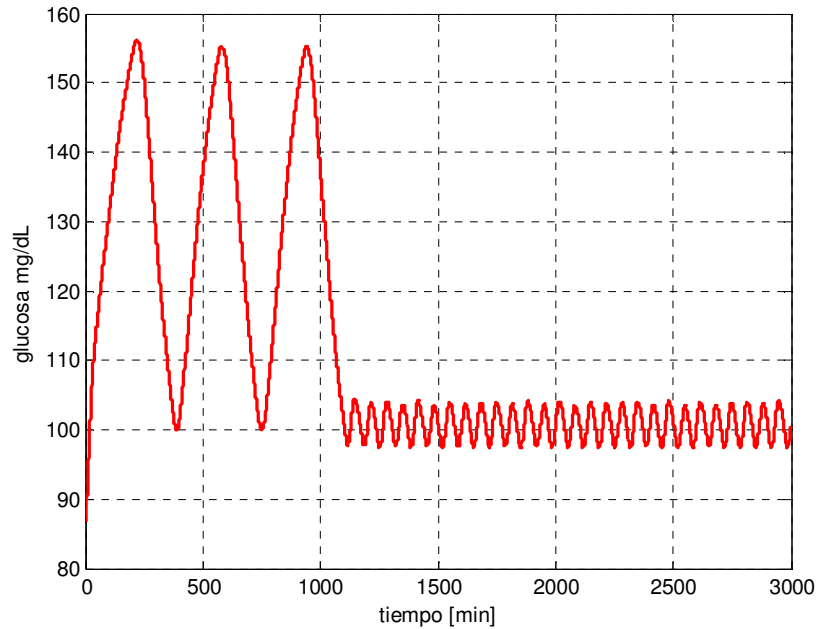
**Figura A. 33.** Insulina inyectada para el caso 11.



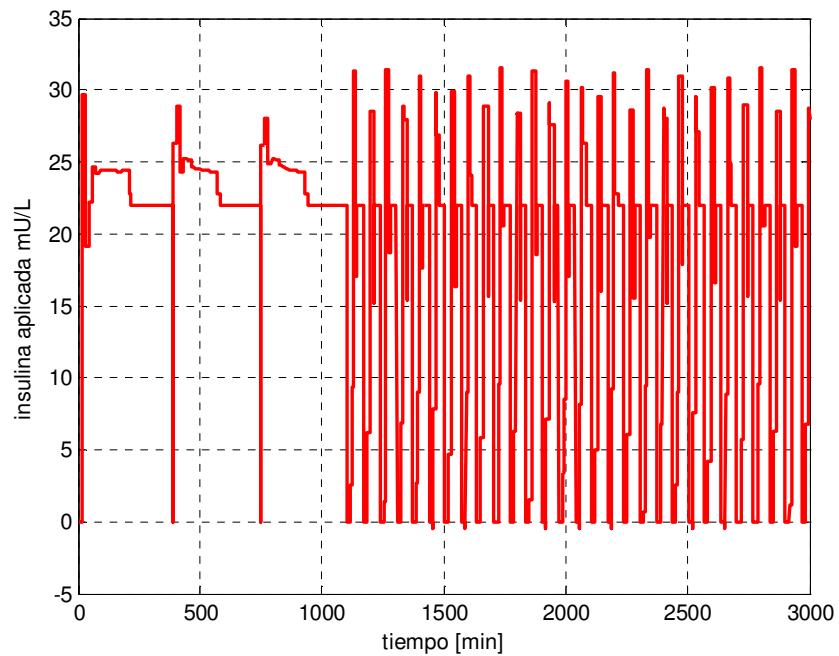
**Figura A. 34.** Error para el caso 11.

### Caso número 12

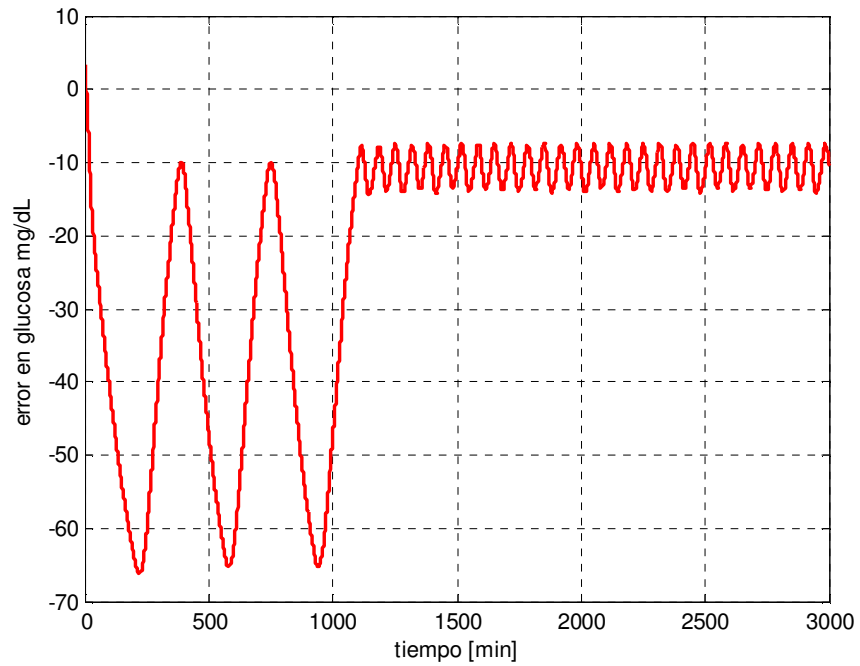
El caso número 12 está caracterizado por los parámetros  $pm1=8,149582$   $pm2=1,48$   $pm3=0,32$ . Las figuras A.35, A.36 y A.37 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 35.** Glucosa de salida para el caso 12.



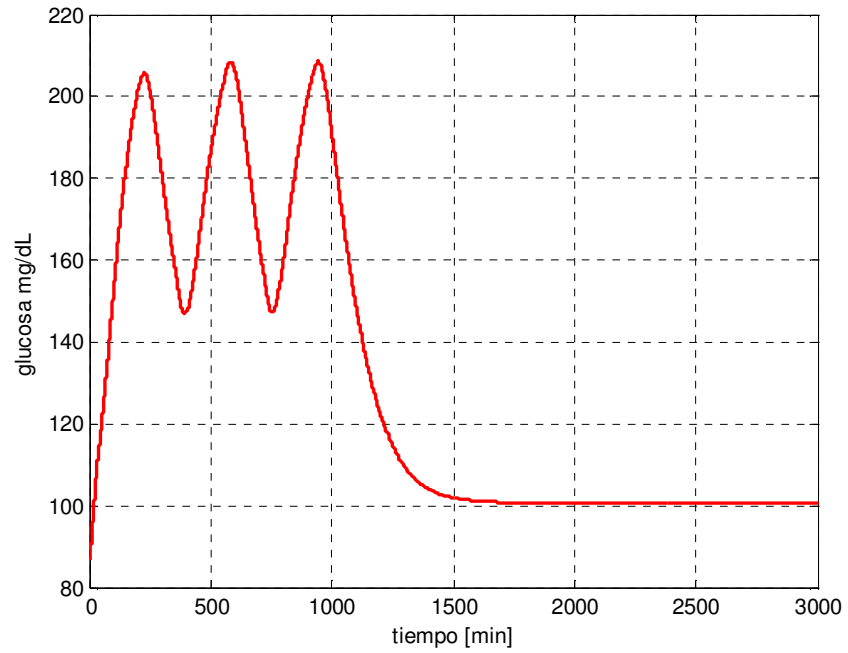
**Figura A. 36.** Insulina inyectada para el caso 12.



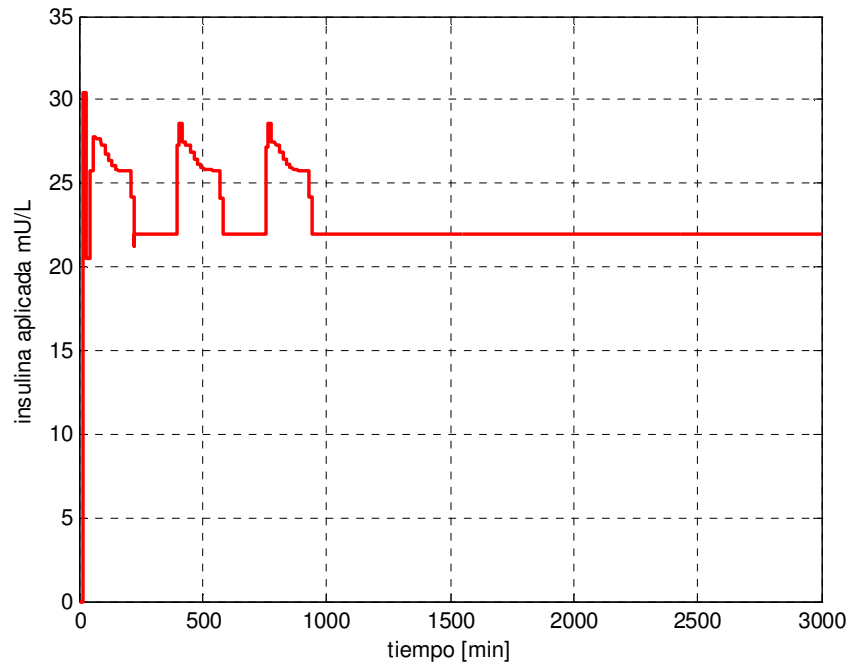
**Figura A. 37.** Error para el caso 12.

### **Caso número 13**

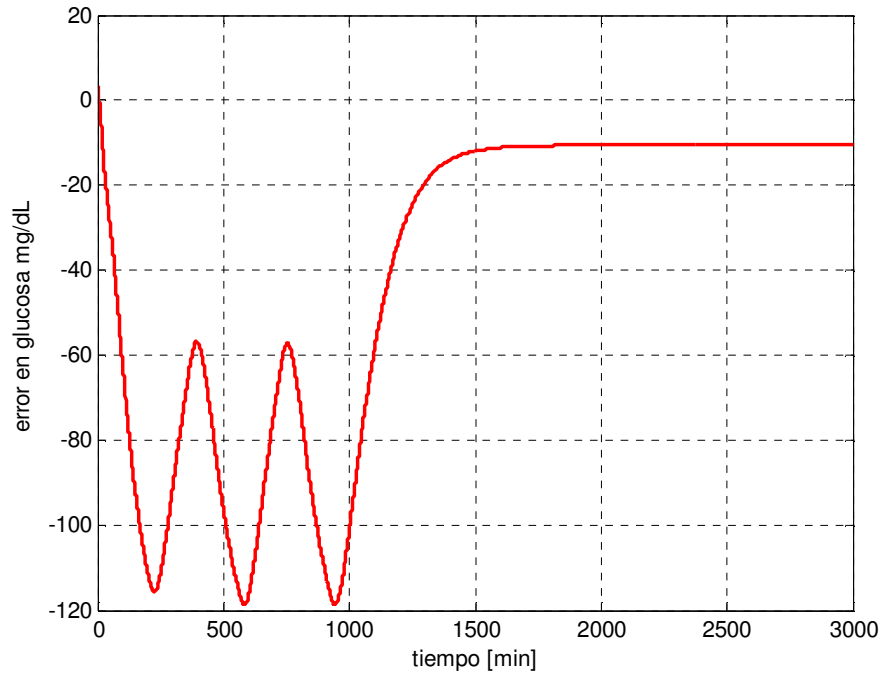
El caso número 13 está caracterizado por los parámetros  $pm1=8,149582$   $pm2=2,072$   $pm3=0,4$ . Las figuras A.38, A.39 y A.40 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 38.** Glucosa de salida para el caso 13.



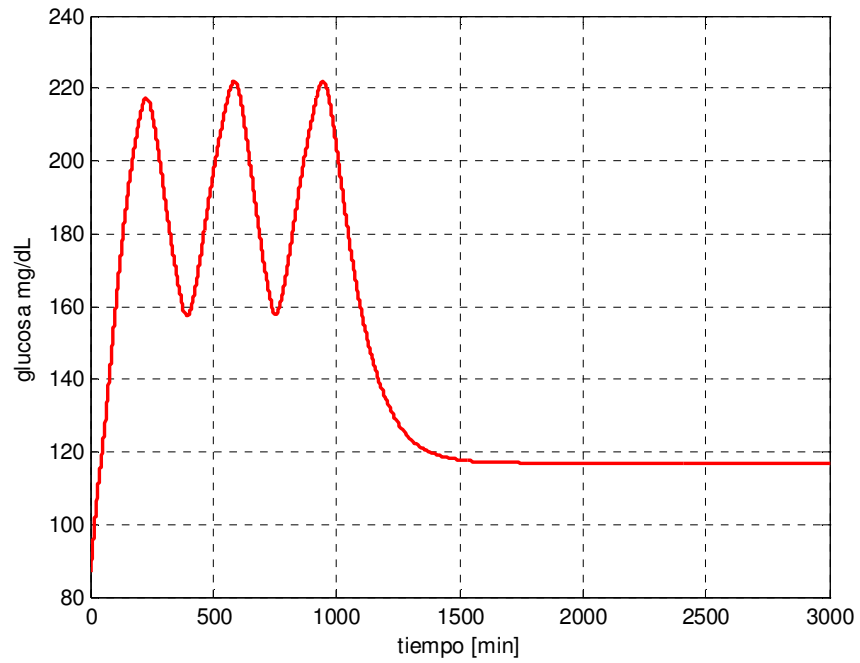
**Figura A. 39.** Insulina inyectada para el caso 13.



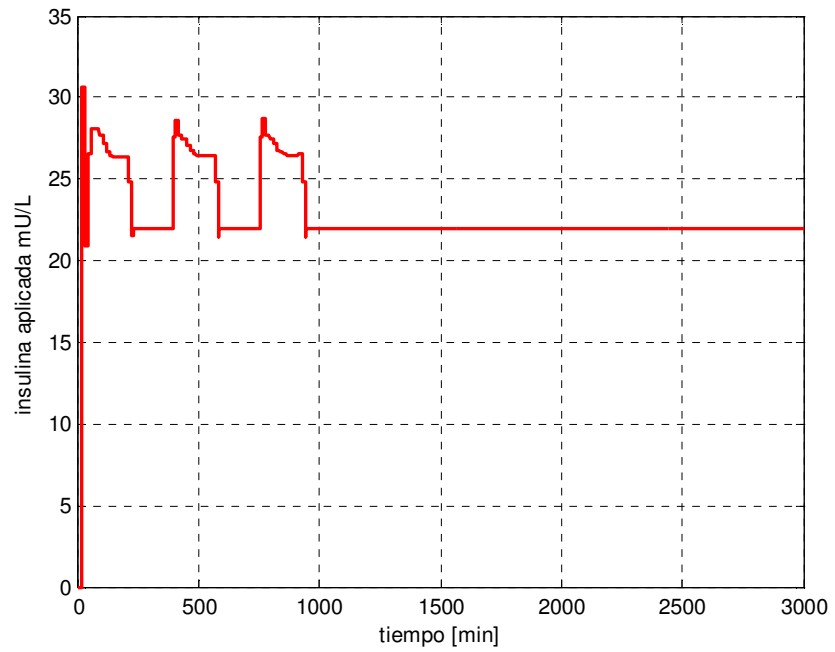
**Figura A. 40.** Error para el caso 13.

**Caso número 14**

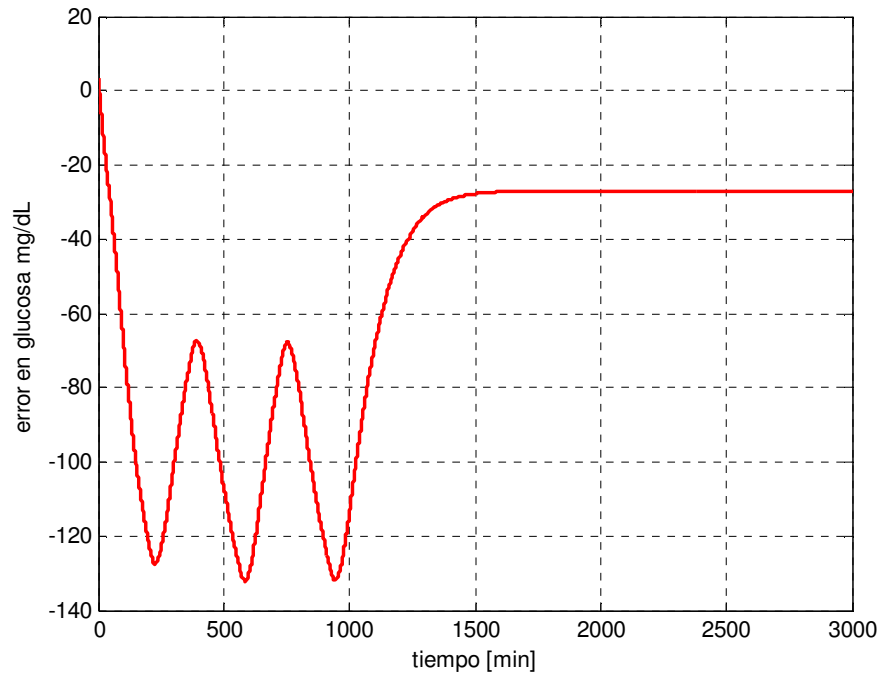
El caso número 14 está caracterizado por los parámetros  $pm1=8,149582$   $pm2=2,072$   $pm3=0,48$ . Las figuras A.41, A.42 y A.43 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 41.** Glucosa de salida para el caso 14.



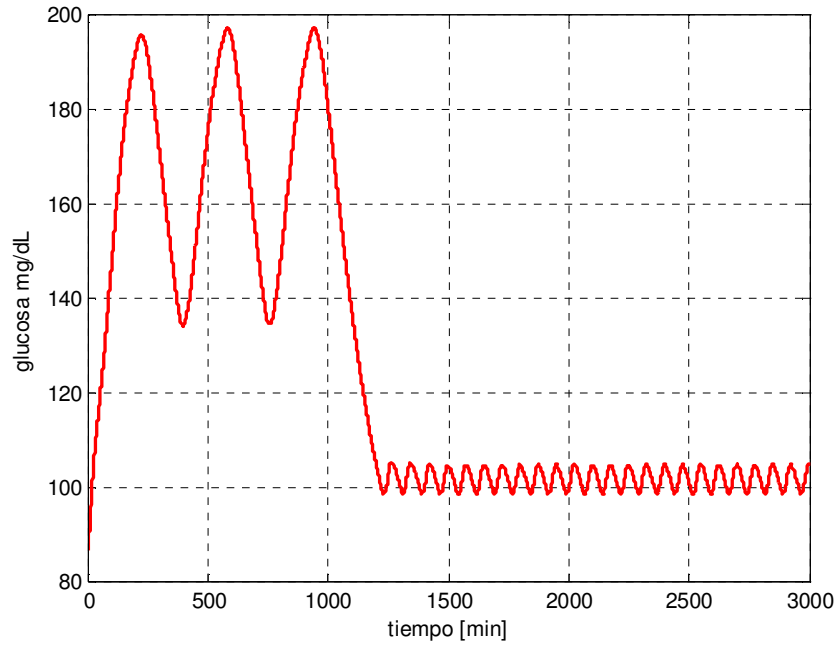
**Figura A. 42.** Insulina inyectada para el caso 14.



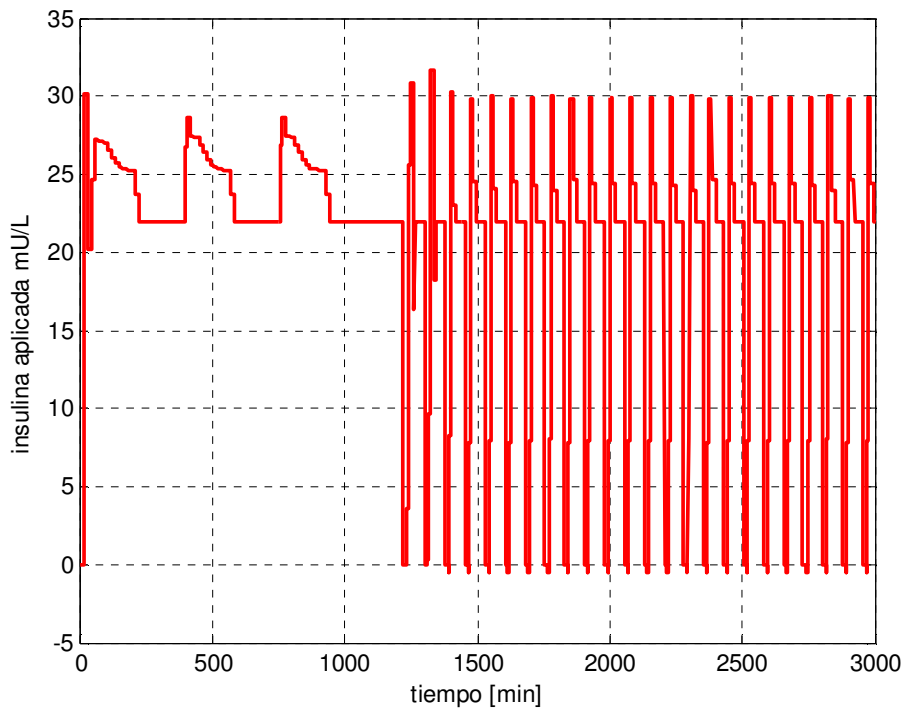
**Figura A. 43.** Error para el caso 14.

### **Caso número 15**

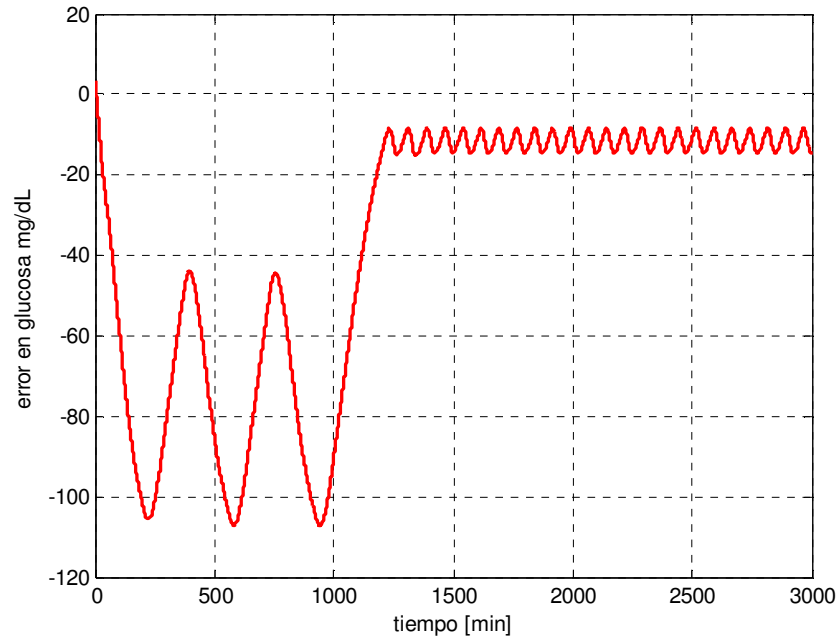
El caso número 15 está caracterizado por los parámetros  $pm1=8,149582$   $pm2=2,072$   $pm3=0,32$ . Las figuras A.44, A.45 y A.46 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 44.** Glucosa de salida para el caso 15.



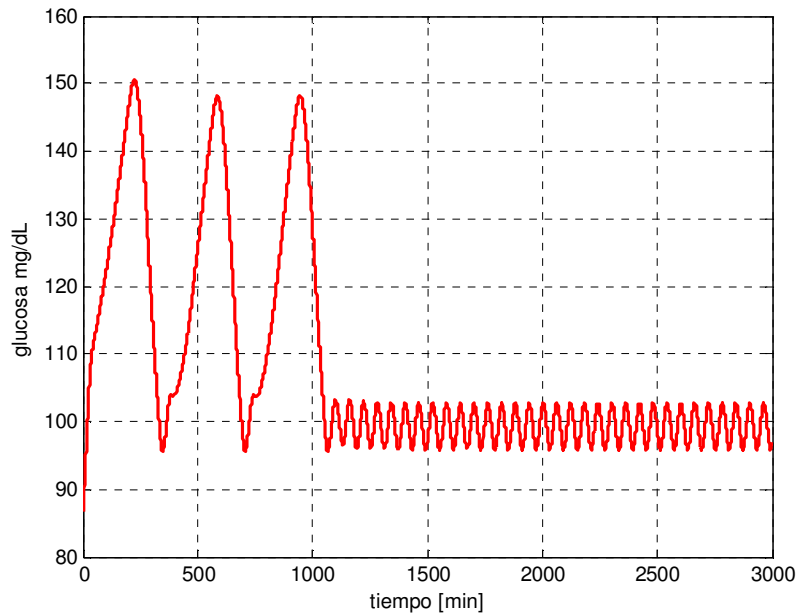
**Figura A. 45.** Insulina inyectada para el caso 15.



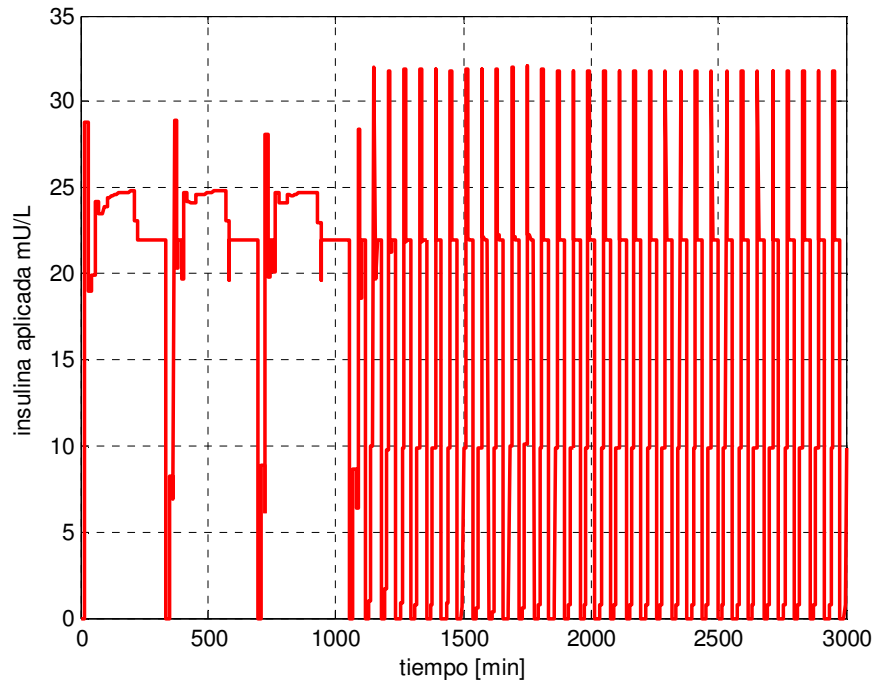
**Figura A. 46.** Error para el caso 15.

**Caso número 16**

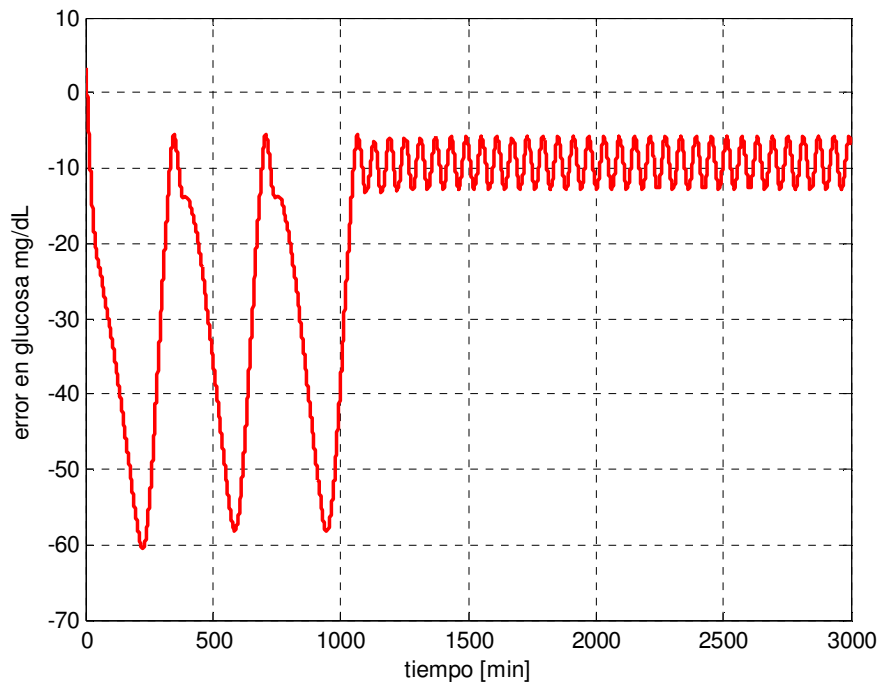
El caso número 16 está caracterizado por los parámetros  $pm1=8,149582$   $pm2=0,888$   $pm3=0,4$ . Las figuras A.47, A.48 y A.49 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 47.** Glucosa de salida para el caso 16.



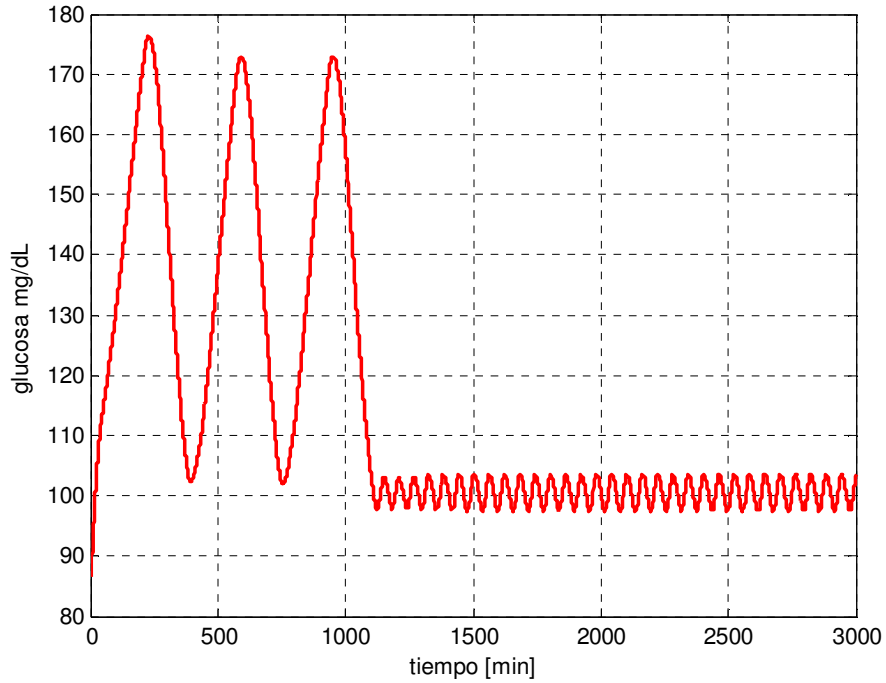
**Figura A. 48.** Insulina inyectada para el caso 16.



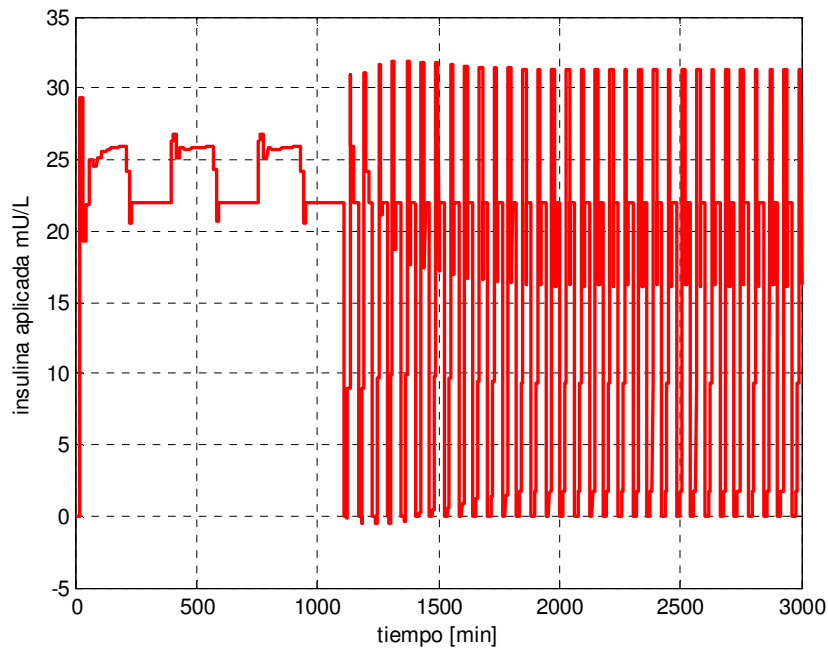
**Figura A. 49.** Error para el caso 16.

### Caso número 17

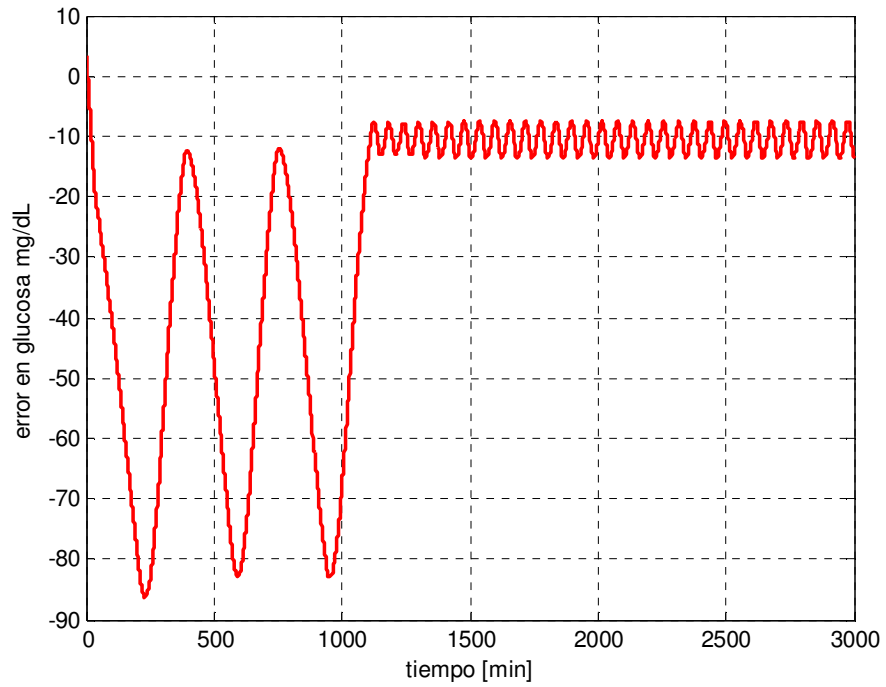
El caso número 17 está caracterizado por los parámetros  $pm1=8,149582$   $pm2=0,888$   $pm3=0,48$ . Las figuras A.50, A.51 y A.52 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 50.** Glucosa de salida para el caso 17.



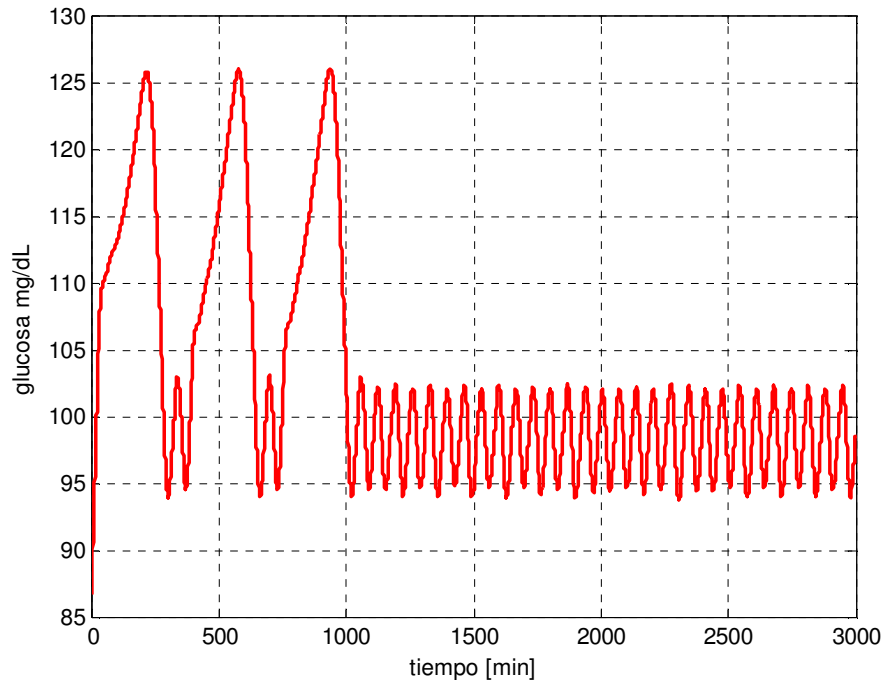
**Figura A. 51.** Insulina inyectada para el caso 17.



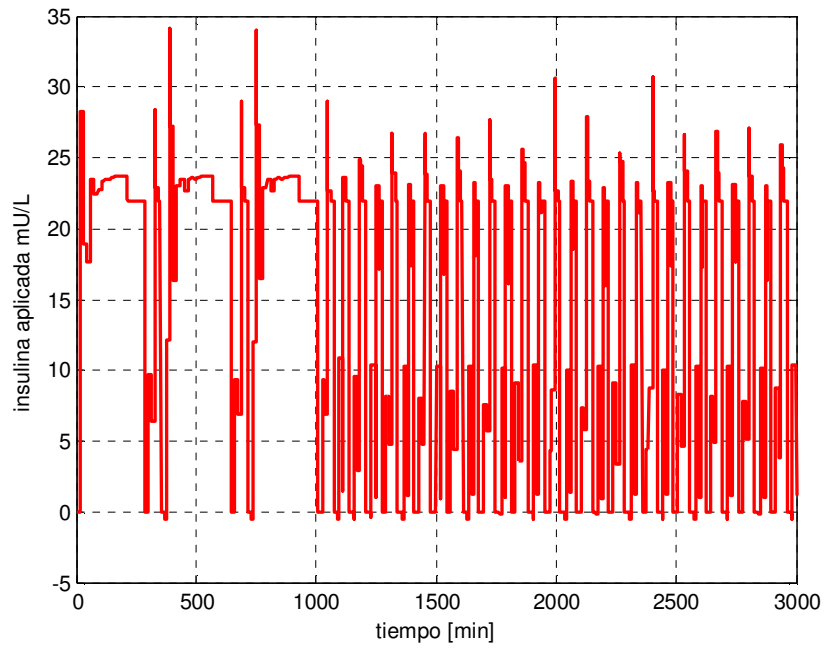
**Figura A. 52.** Error para el caso 17.

**Caso número 18**

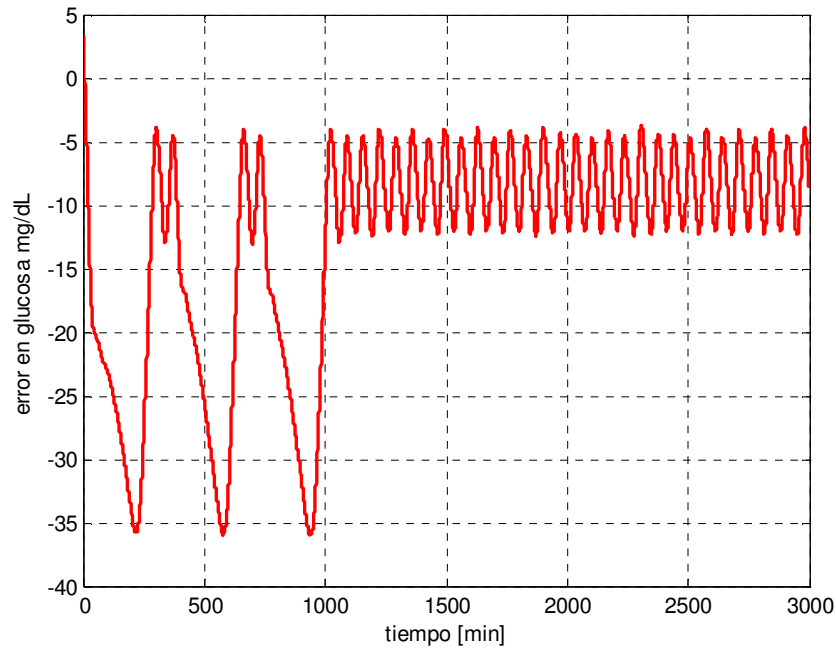
El caso número 18 está caracterizado por los parámetros  $pm1=8,149582$   $pm2=0,888$   $pm3=0,32$ . Las figuras A.53, A.54 y A.55 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 53.** Glucosa de salida para el caso 18.



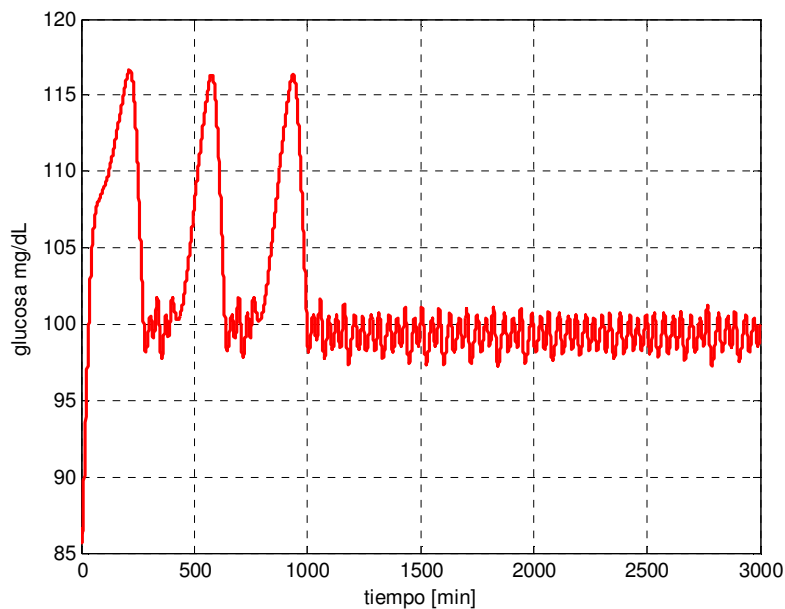
**Figura A. 54.** Insulina inyectada para el caso 18.



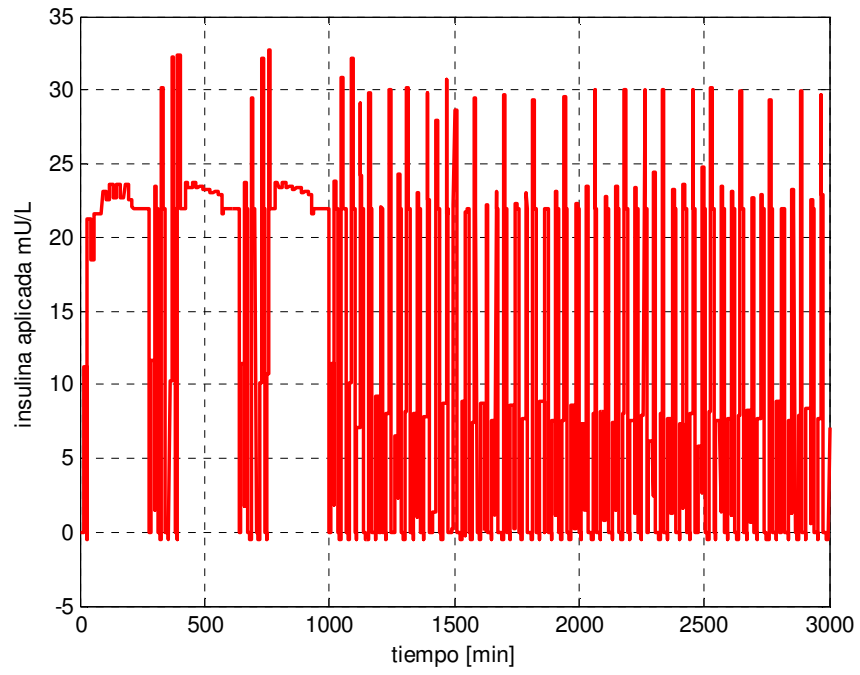
**Figura A. 55.** Error para el caso 18.

### Caso número 19

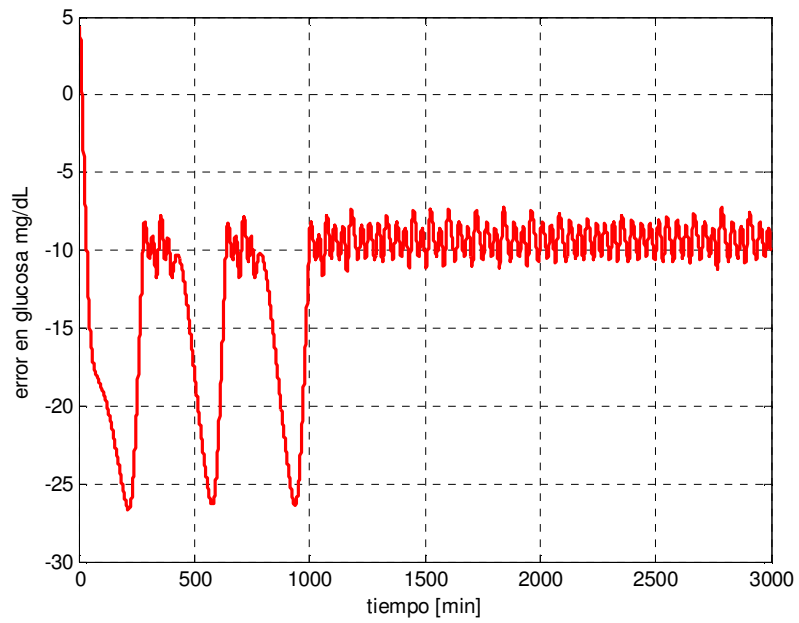
El caso número 19 está caracterizado por los parámetros  $pm1=3,492678$   $pm2=1,48$   $pm3=0,4$ . Las figuras A.56, A.57 y A.58 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 56.** Glucosa de salida para el caso 19.



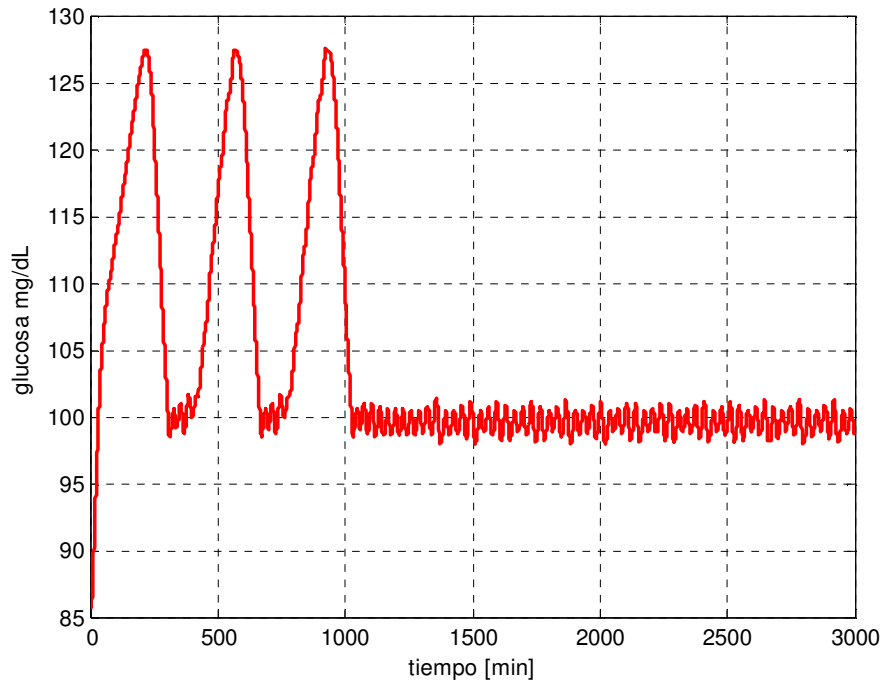
**Figura A. 57.** Insulina inyectada para el caso 19.



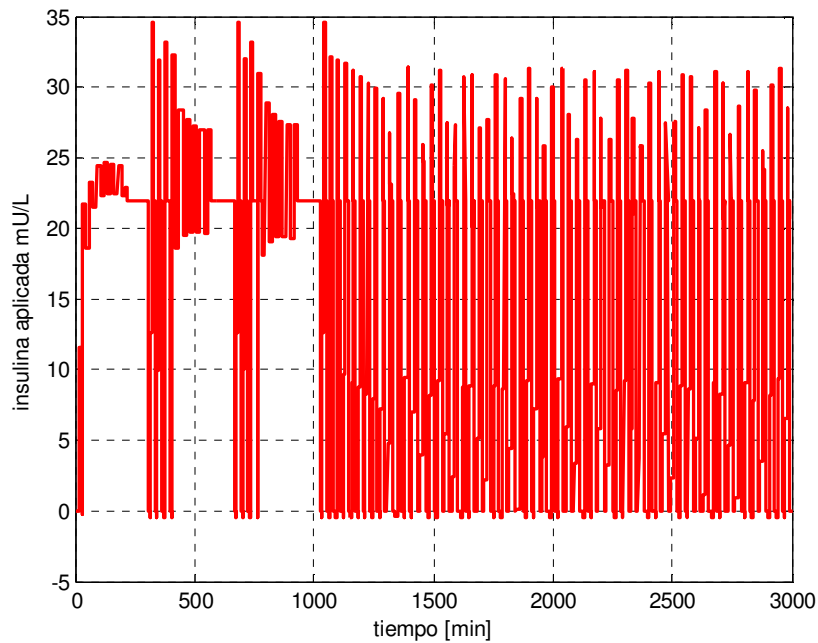
**Figura A. 58.** Error para el caso 19.

### Caso número 20

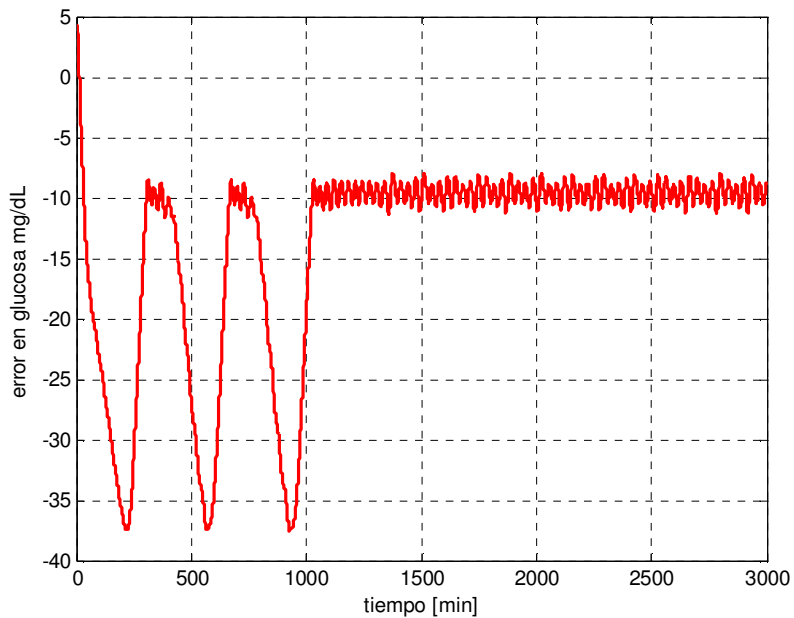
El caso número 20 está caracterizado por los parámetros  $pm1=3,492678$   $pm2=1,48$   $pm3=0,48$ . Las figuras A.59, A.60 y A.61 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 59.** Glucosa de salida para el caso 20.



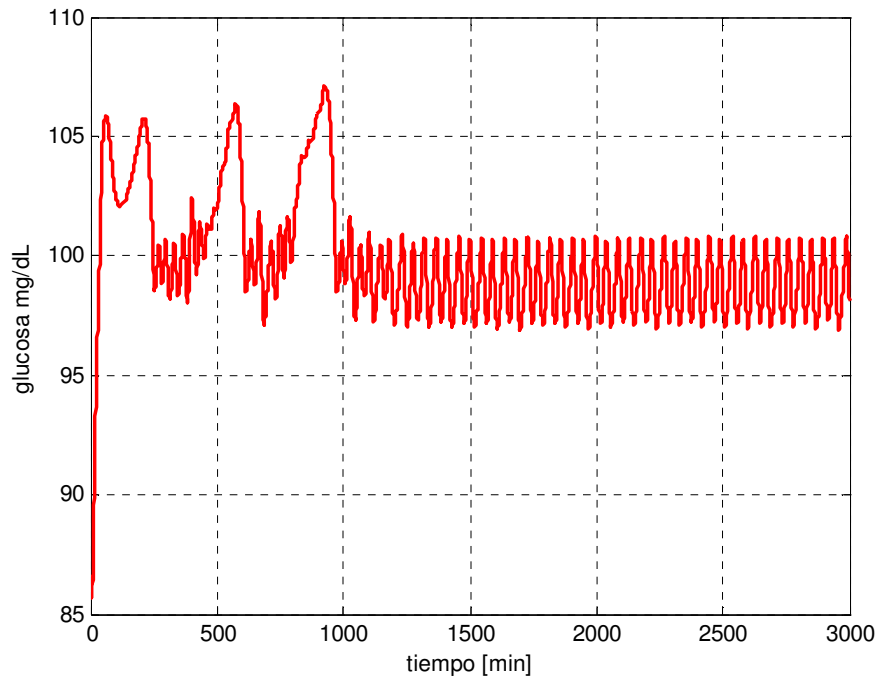
**Figura A. 60.** Insulina inyectada para el caso 20.



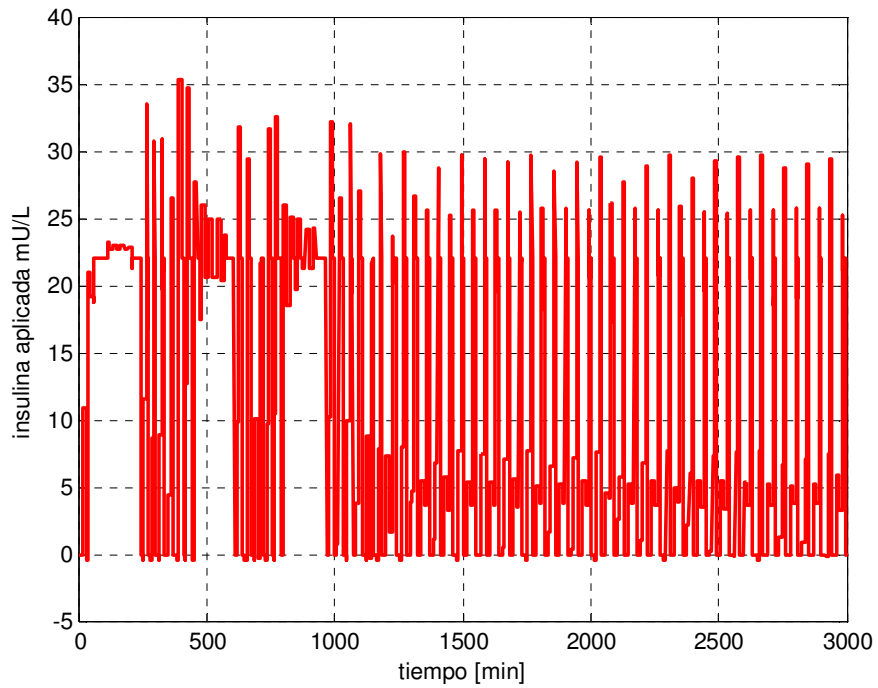
**Figura A. 61.** Error para el caso 20.

### **Caso número 21**

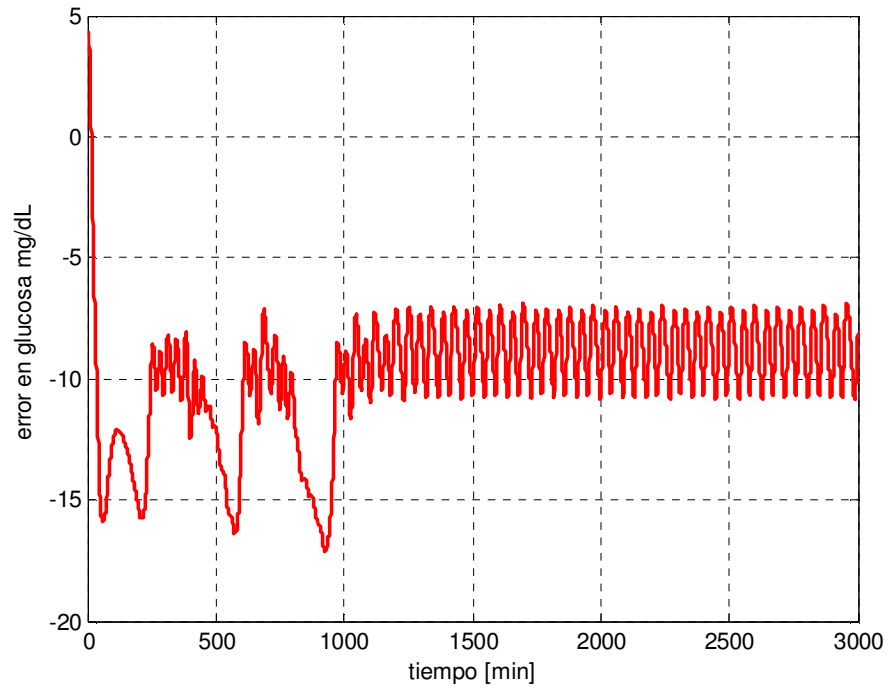
El caso número 21 está caracterizado por los parámetros  $pm1=3,492678$   $pm2=1,48$   $pm3=0,32$ . Las figuras A.62, A.63 y A.64 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 62.** Glucosa de salida para el caso 21.



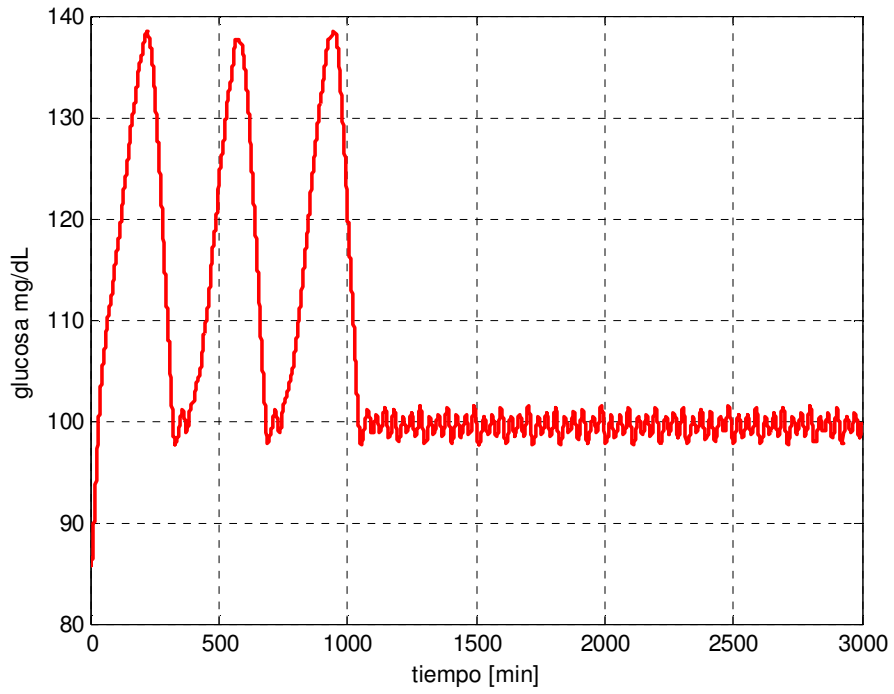
**Figura A. 63.** Insulina inyectada para el caso 21.



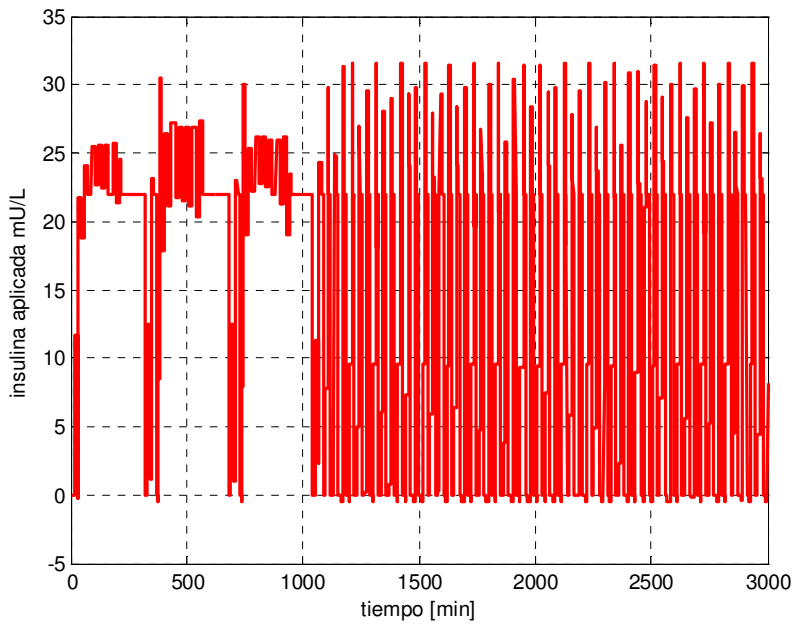
**Figura A. 64.** Error para el caso 21.

### **Caso número 22**

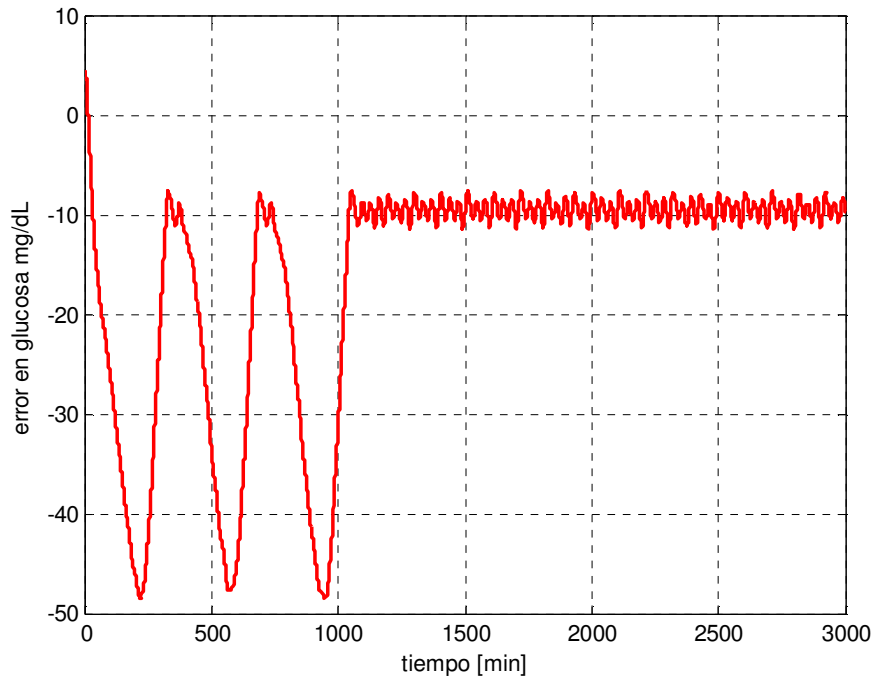
El caso número 22 está caracterizado por los parámetros  $pm1=3,492678$   $pm2=2,072$   $pm3=0,4$ . Las figuras A.65, A.66 y A.67 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 65.** Glucosa de salida para el caso 22.



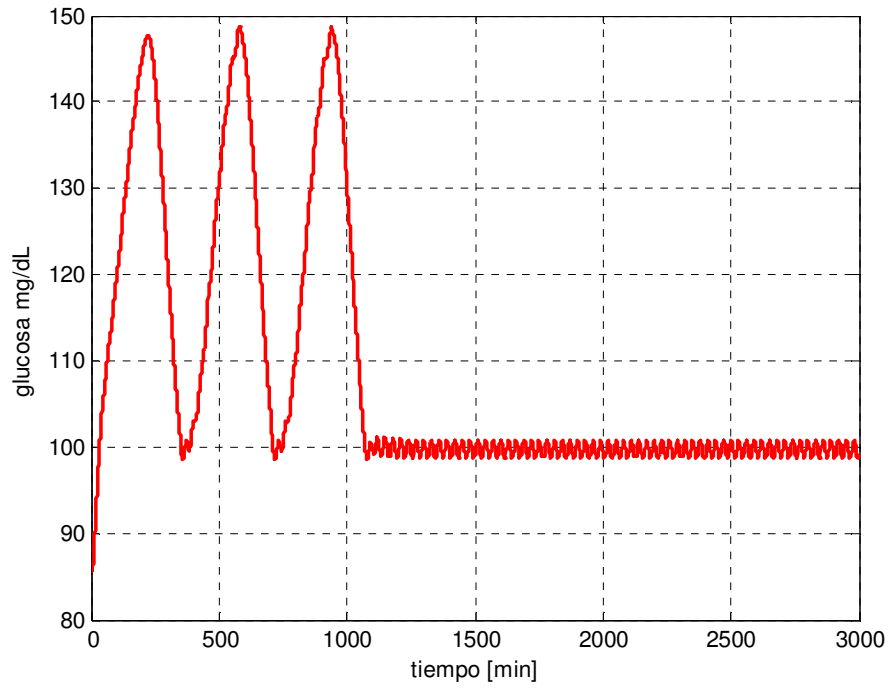
**Figura A. 66.** Insulina inyectada para el caso 22.



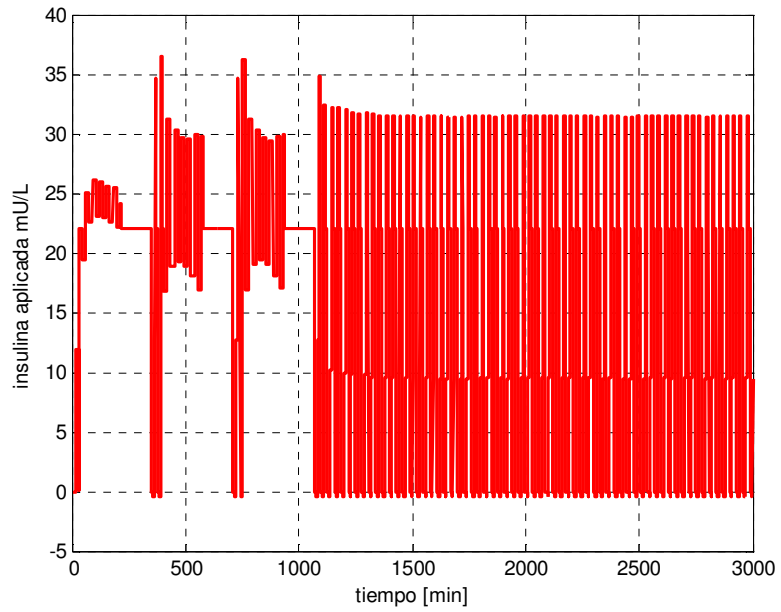
**Figura A. 67.** Error para el caso 22.

### **Caso número 23**

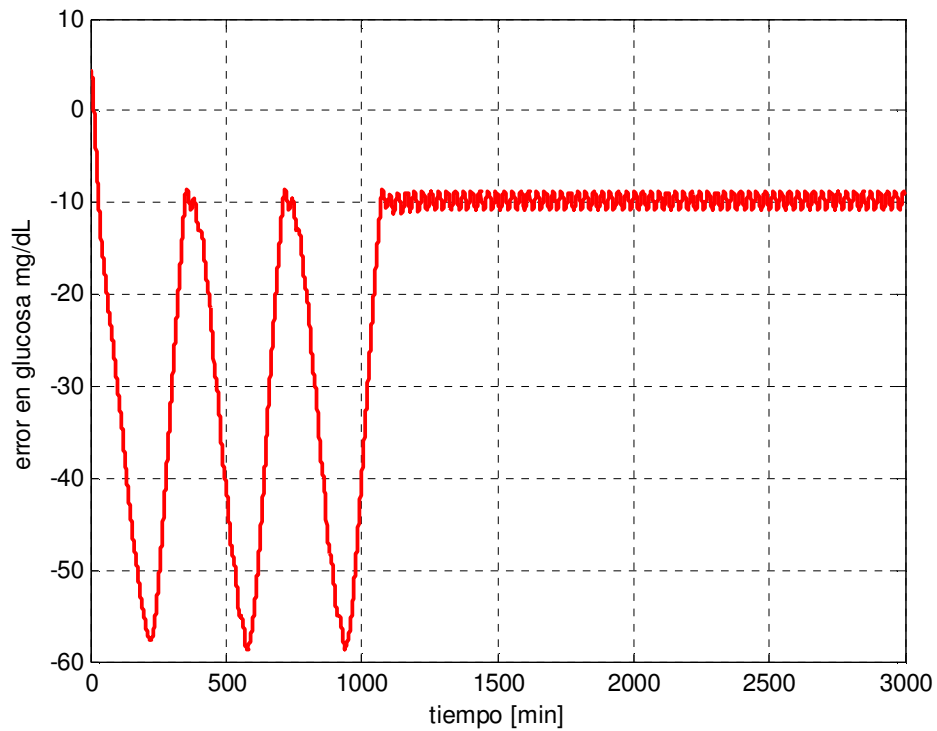
El caso número 23 está caracterizado por los parámetros  $pm1=3,492678$   $pm2=2,072$   $pm3=0,48$ . Las figuras A.68, A.69 y A.70 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 68.** Glucosa de salida para el caso 23.



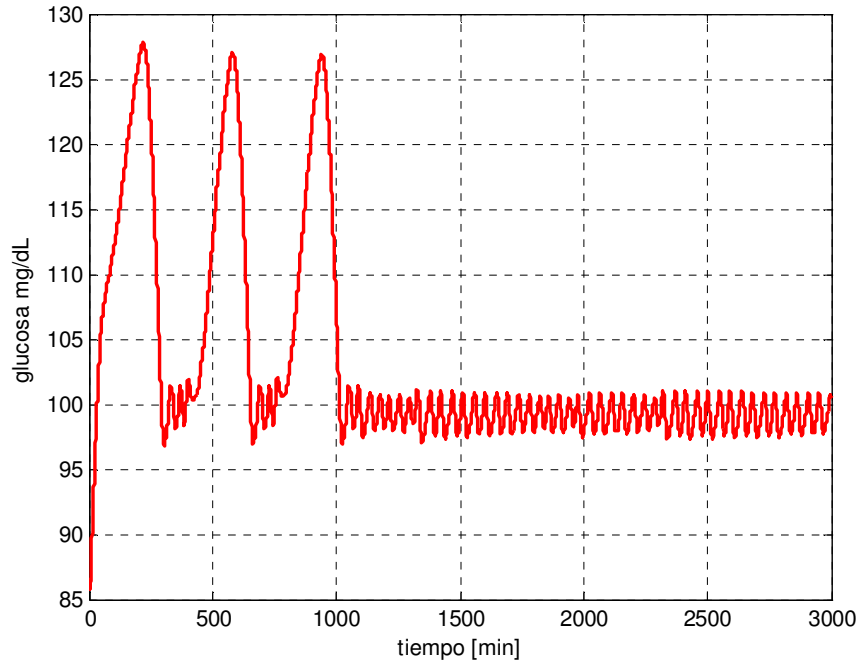
**Figura A. 69.** Insulina inyectada para el caso 23.



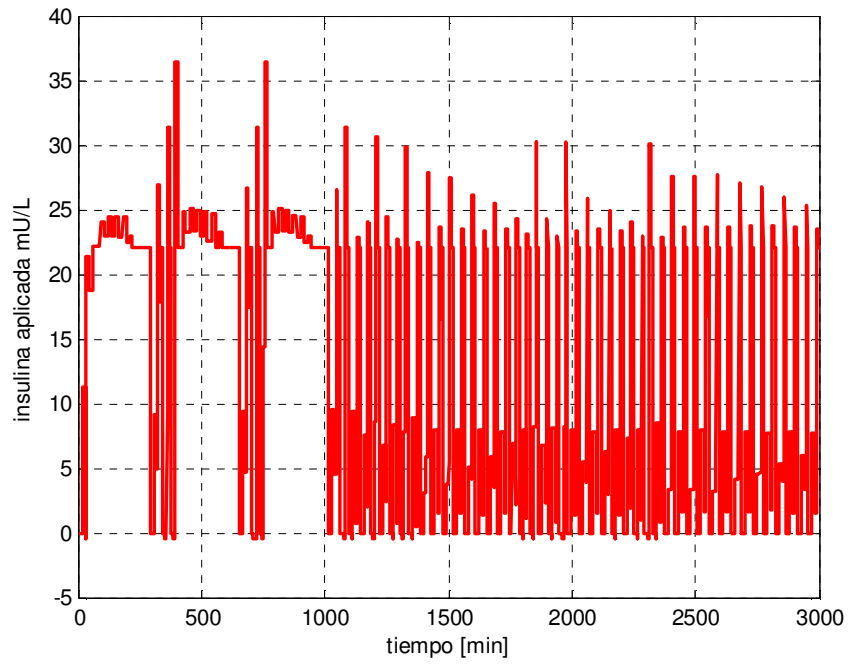
**Figura A. 70.** Error para el caso 23.

**Caso número 24**

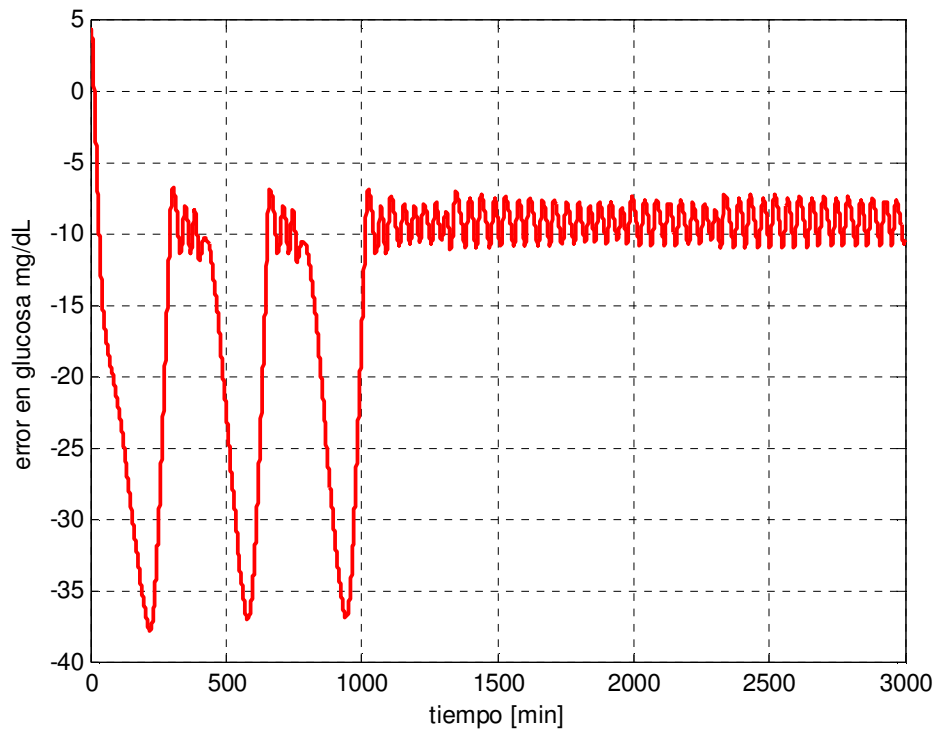
El caso número 24 está caracterizado por los parámetros  $pm1=3,492678$   $pm2=2,072$   $pm3=0,32$ . Las figuras A.71, A.72 y A.73 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 71.** Glucosa de salida para el caso 24.



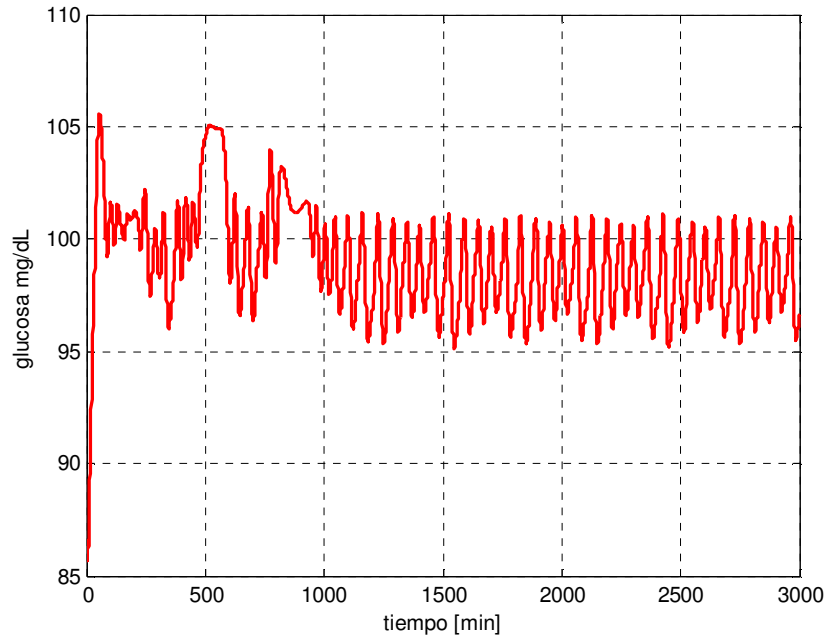
**Figura A. 72.** Insulina inyectada para el caso 24.



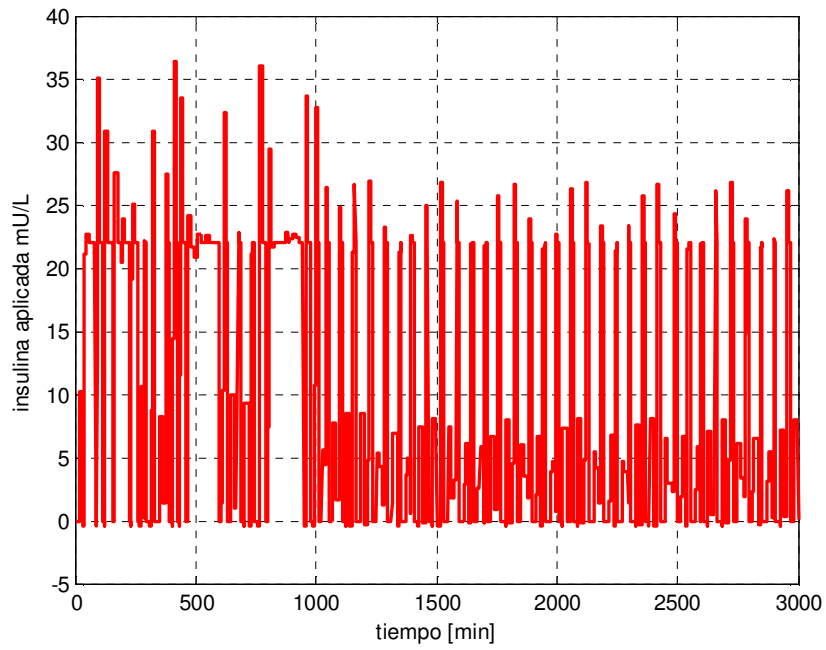
**Figura A. 73.** Error para el caso 24.

### **Caso número 25**

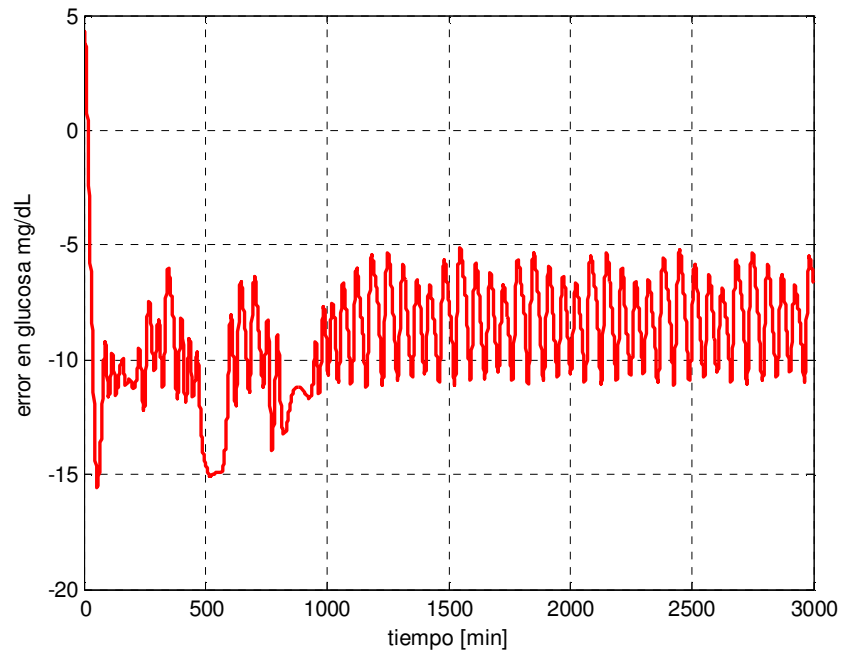
El caso número 25 está caracterizado por los parámetros  $pm1=3,492678$   $pm2=0,888$   $pm3=0,4$ . Las figuras A.74, A.75 y A.76 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 74.** Glucosa de salida para el caso 25.



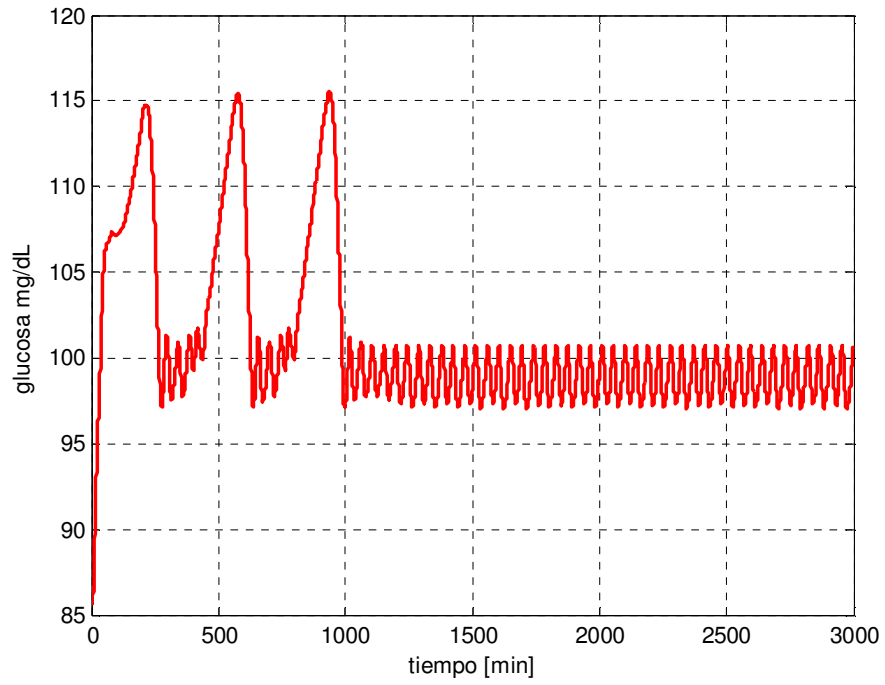
**Figura A. 75.** Insulina inyectada para el caso 25.



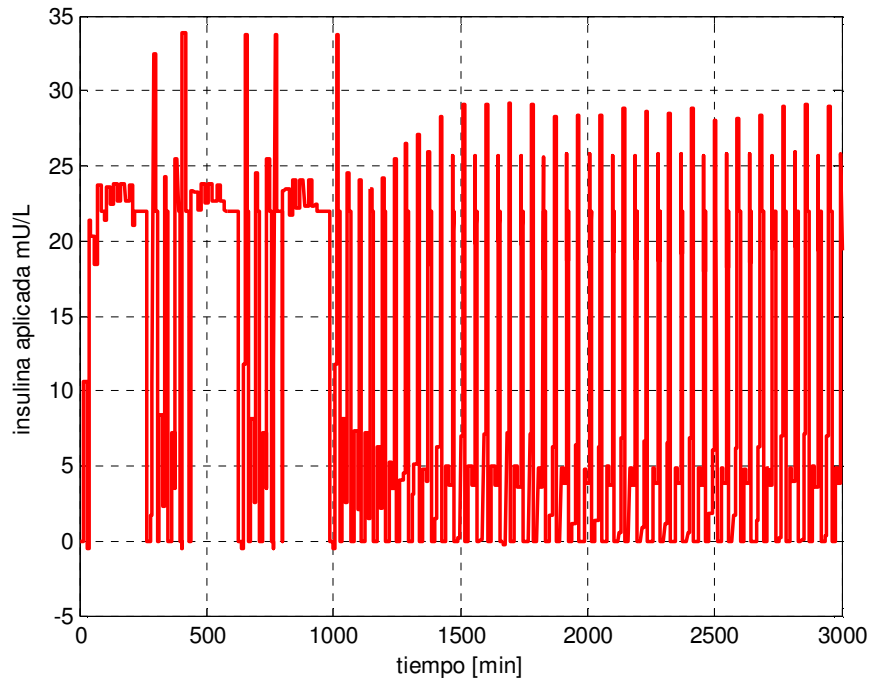
**Figura A. 76.** Error para el caso 25.

### **Caso número 26**

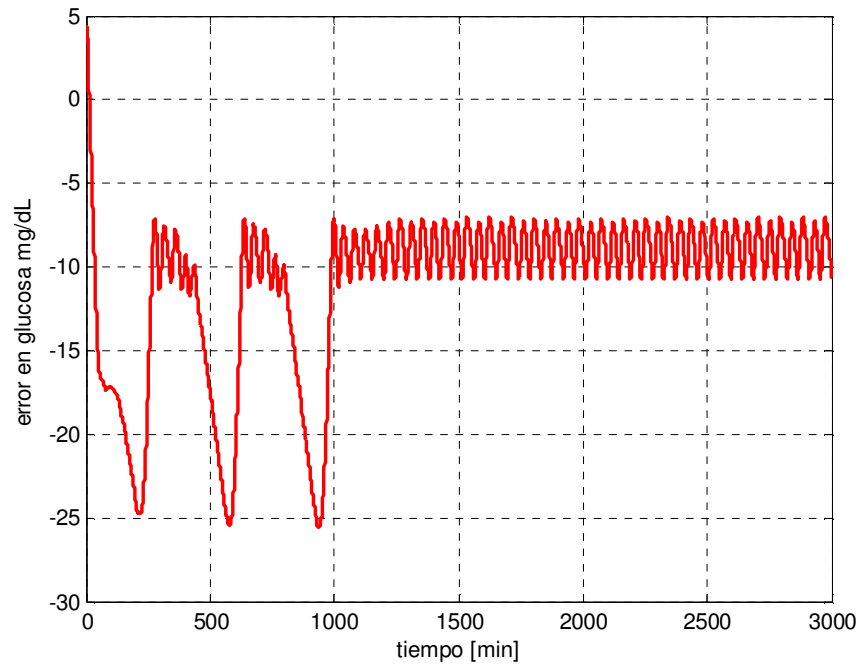
El caso número 26 está caracterizado por los parámetros  $pm1=3,492678$   $pm2=0,888$   $pm3=0,48$ . Las figuras A.77, A.78 y A.79 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 77.** Glucosa de salida para el caso 26.



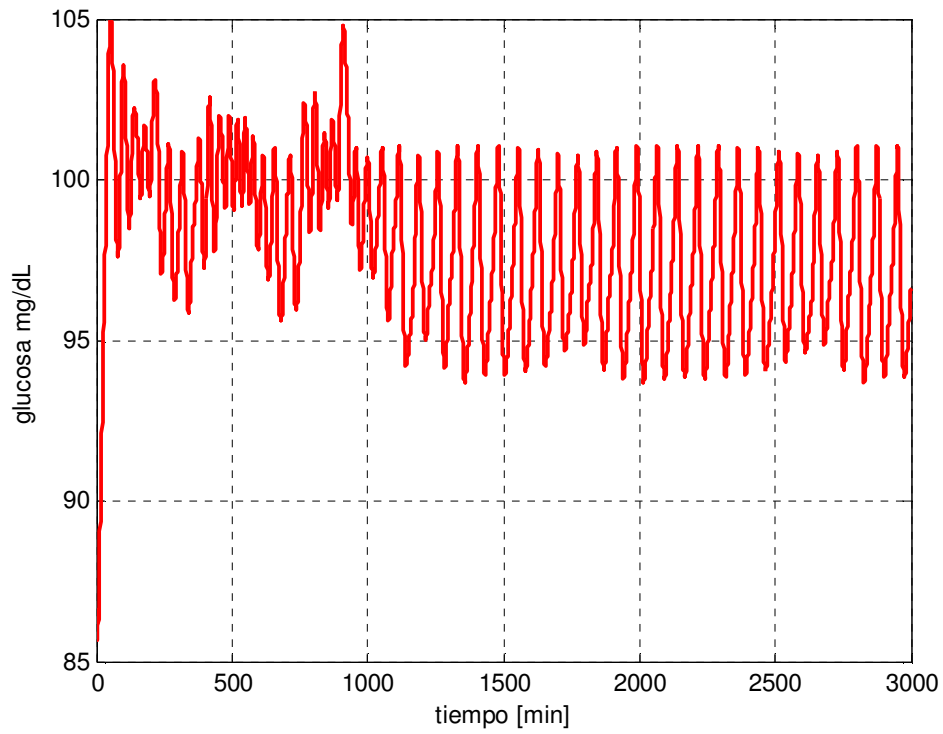
**Figura A. 78.** Insulina inyectada para el caso 26.



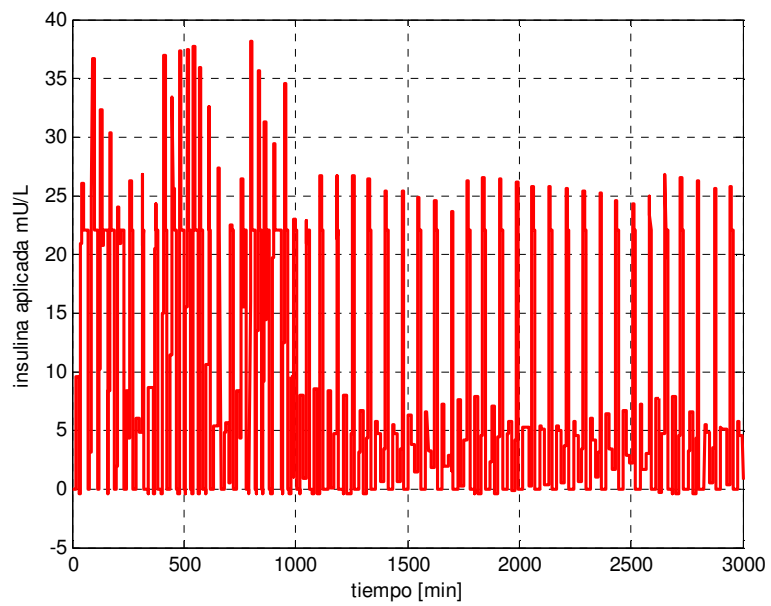
**Figura A. 79.** Error para el caso 26.

**Caso número 27**

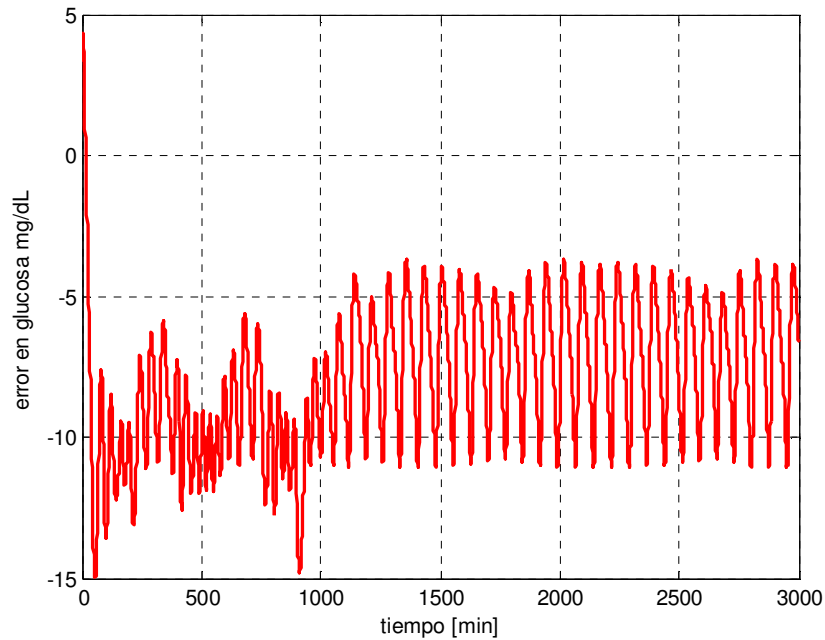
El caso número 27 está caracterizado por los parámetros  $pm1=3,492678$   $pm2=0,888$   $pm3=0,32$ . Las figuras A.80, A.81 y A.82 muestran la salida de glucosa, la insulina inyectada y el error respectivamente.



**Figura A. 80.** Glucosa de salida para el caso 27.



**Figura A. 81.** Insulina inyectada para el caso 27.



**Figura A. 82.** Error para el caso 27.

De manera general se puede observar que se logran conservar los niveles de la glucosa dentro de los límites normales a excepción de los pacientes 13 y 14 en los cuales se alcanzan picos superiores a 200 mg/dL aunque luego el sistema logra estabilizarse dentro de los niveles de normoglucemia.

Se observa además que esta configuración hace que en la mayoría de los pacientes se alcancen los valores de normoglucemia con oscilaciones en estado estable, esto hace que el controlador en estado estable mantenga la dosificación de insulina y no se estabilice en el nivel basal. Esto se debe a que cuando se detectan pendientes positivas en la glucosa haya acción del controlador.

## **ANEXO B. ESTADO DEL ARTE.**

A nivel mundial dejando de lado los avances en el área de la ingeniería genética y la química envuelta en el desarrollo de mejores y más potentes insulinas; se destacan los desarrollos de diversos modelos basados esencialmente en modelos de tipo compartimental. Este enfoque ha permitido simplificar la idea de la representación del sistema sin dejar de lado el riguroso aspecto matemático.

En el año 1961 se planteó un modelo con un sistema de ecuaciones diferenciales de segundo orden basado en el balance de masa de glucosa e insulina para un compartimiento [6]. En este trabajo se realizó un análisis de sensibilidad de coeficientes para determinar que características eran más predominantes en las curvas de tolerancia de glucosa e insulina normal. Se encontró de manera experimental con una serie de datos los coeficientes fisiológicos del modelo y se validó este usando una distribución de volumen de 17,5 litros de sangre para un adulto de 70 Kg. Posteriormente Ackerman [7] propuso un modelo de tolerancia y utilización de glucosa oral.

Lerner y Porte [8] mostraron que el comportamiento de la respuesta de la insulina se puede representar como un modelo con dos polos. Este resultado lo obtuvieron cuando a sujetos normales le administraron pulsos de glucosa de 5 g. distribuidas de la siguiente manera: se aplica la primera y 45 minutos después de comenzar una infusión de la glucosa de 300 mg/min la tercera durante la veintea hora y una hora después la infusión 4.

En el año de 1980 Bergman [9] realizó el modelo de la dinámica de la glucosa y la insulina basado en el modelo por compartimientos usando un solo compartimiento y analizando el balance de masa de la glucosa e insulina en ese compartimiento. en años posteriores mostraría otras variables a considerar y unas reflexiones acerca de este modelo [16,18,21,22]. Este modelo sería el que se conocería comúnmente en la literatura como modelo mínimo.

Después de estas publicaciones Sorensen publicó un modelo fisiológico del metabolismo de la dinámica de la glucosa [10], el modelo desarrollado consta de 19 ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden y están basadas en modelos por compartimientos divididas en tres subsistemas que representan la

dinámica de la glucosa, la insulina y el glucagón. Este modelo fue realizado con datos de una persona adulta de 70 Kg y sexo masculino, con lo cual el modelo serviría para pacientes diabéticos de estas características. Cabe resaltar que este modelo es dada su complejidad el más completo ya que brinda relaciones de balance de masa en los diferentes órganos que componen el proceso de generación y absorción de glucosa e insulina.

Posteriormente en una tesis doctoral Puckett [11] planteó un modelo basado en el modelo de Sorensen, pero adicionalmente incluyó unos submodelos entre los que se encuentran el submodelo de absorción gástrica de la glucosa y el submodelo de absorción de la insulina.

En el año 1991 Fisher [12] muestra los resultados de realizar un análisis teórico de los niveles de glucosa e insulina de manera individual basado en un modelo matemático de la relación de la insulina y la glucosa en la sangre. Optimizando esta ecuación realizó un programa para la infusión de insulina en pacientes diabéticos con el objeto de controlar los niveles de glucosa. Este algoritmo se basa en la toma de tres muestras por hora para determinar la cantidad de insulina a dosificar e incluye una inyección de esta por comida. Este mismo año Lehman y Deutsh [13] desarrollaron un modelo fisiológico de la interacción de la glucosa e insulina en pacientes diabéticos como método educativo. Este modelo permite hacer un perfil de glucosa por 24 horas y considera la perturbación de la comida en función de la sensibilidad del paciente a la insulina.

En años recientes las publicaciones se han enfocado en mostrar un poco más el diseño de controladores que la formulación de nuevos modelos. La gran mayoría de artículos y trabajos publicados hacen referencia a algunos de los modelos fisiológicos anteriores y se realizan ya la implementación de las primeras metodologías de regulación mediante software.

En 1996 Lehmann y Deutsch [14] realizaron una revisión del número de computadores que se habían usado hasta ese entonces para el tratamiento de la diabetes, ellos hablan de la experiencia del trabajo con este tipo de software para simulación de 24 horas de los perfiles de glucosa en la sangre de diferentes pacientes. Un año más tarde el mismo Lehmann en un artículo [15] indica la importancia de la aplicación de la tecnología de la información en el cuidado clínico de la diabetes.

En 1998 el mismo Lehmann realizó una revisión y una crítica de diferentes modelos por compartimientos para la predicción de la concentración de la glucosa en la sangre. Él concluye que este tipo de modelos no ofrecen grandes beneficios en aplicaciones clínico/terapéuticos debido a que estos han sido usado como elementos de investigación y a nivel educativo. En contraste el propone un algoritmo basado en telemedicina y aplicaciones de Internet [17]. Posteriormente anuncia el éxito de un software desarrollado conocido como AIDA [17] el cual puede ser descargado de manera gratuita y sirve como un simulador educacional. En el 2001 Cobelli y Edwards [18] editan un libro en el área de modelamiento de procesos fisiológicos, dentro del cual se citan algunos de los trabajos publicados por ellos en el área de la diabetes mellitus. Igualmente este mismo año Scholothauer [21] presentó un modelo de paciente que hace las veces de planta para la evaluación de técnicas de identificación. En este trabajo se propuso modificaciones al modelo clásico de Cobelli para considerar el caso de inyecciones múltiples de insulina y poder aplicarlo al estudio de la acción de las bombas de infusión continua de insulina. Se obtuvo una identificación del modelo del paciente mediante una red neuronal perceptrón multicapa (MLP) .

Luego Ibbini, Masdeh y Bani [22] en el 2003 plantearon un controlador fuzzy basados en la idea de la complejidad de los sistemas biológicos. Con el controlador fuzzy elaborado definen que es posible adaptarlo a un número mayor de pacientes dado que en el caso del modelo se necesitaría sintonizar cada paciente pero en este sentido la lógica fuzzy da una posible solución. Muestran adicionalmente la eficiencia del controlador al ser sometido a perturbaciones en datos con pacientes severos y lo comparan con el diseño de un controlador convencional. Stahl [23] usa técnicas de identificación para estimar el modelo de la dinámica de la glucosa y la insulina. El sistema es considerado en tres subsistemas: el subsistema de la insulina, el subsistema de la glucosa y la interacción que existe entre la glucosa y la insulina.

Doran en 2004 [24] desarrolló un modelo de dos compartimientos para infusiones intravenosas, que fue probado mediante pruebas clínicas en el departamento de cuidados intensivos en el Hospital Christchurch mostrando la validez del modelo, además presentó el desarrollo de un controlador PD para mantener los niveles de glucosa en su nivel basal.

En el año 2005 Griselda Quiroz Campeán en su trabajo de maestría con su director Ricardo Femat [25] realizaron un análisis geométrico y dinámico de controladores para conocer el comportamiento del modelo a utilizar y determinar si es una herramienta viable en la representación del metabolismo de la glucosa y la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I. En este trabajo también se muestra un análisis de sensibilidad paramétrica para determinar cuales inciden de mayor manera en el sistema. El análisis de sensibilidad se realizó partiendo del modelo de Sorensen. Este mismo año Campos [26] presentó un algoritmo de auto ajuste para la dosificación de insulina on-line en pacientes con diabetes mellitus tipo I en estado crónico. El algoritmo propuesto no necesita información de la dinámica de la glucosa-insulina del paciente. En este desarrollo se definió la dosificación de cinco dosis de insulina diarios. Estas dosis son una combinación de insulinas de diferente acción, tres de acción rápida y dos de acción intermedia. Estas dosis se suministran de forma subcutánea.

Igualmente en el 2005 Mougiakakou [27] presenta la simulación de un modelo basado en la combinación del modelado por compartimientos y redes neuronales. Este modelo se presenta como una alternativa para reconocer estados metabólicos peligrosos. Se usaron datos de pacientes con diabetes mellitus tipo I que contenían información acerca de los niveles de glucosa, dosis de insulina e ingesta de comida en el tiempo. Estos datos son introducidos al modelo y se produce la estimación de la dosificación de insulina de acción rápida, de acción intermedia y el efecto de la ingesta de carbohidratos en la glucosa en la sangre. Estas estimaciones son introducidas a la red neuronal para predecir los subsecuentes niveles de glucosa.

En el año 2006 Makroglou, Li y Kuan [28] realizan una revisión de los modelos matemáticos existentes en la literatura, pero adicionalmente incluye una revisión de los software que se han desarrollado en el área.

En este mismo año Campos-Delgado\*, M. Hernández-Ordoñez, R. Femat, and A. Gordillo-Moscoso [29] muestran un algoritmo de control para pacientes con diabetes mellitus tipo I en estado avanzado, es decir que requieren de un tratamiento diario de aplicación de inyecciones de insulina (MDIR). El algoritmo de control de glucosa en la sangre involucra un sistema experto sobre el tratamiento de la enfermedad usando controladores de Lógica Fuzzy

tipo Mandani. La estrategia de control general posee dos lazos de realimentación para manejar la dinámica de la glucosa-insulina en cada paciente. Un lazo interior provee el manejo de insulinas de tipo rápido y de acción media los cuales están formulados vía subcutánea para tres aplicaciones diarias antes de cada comida. El lazo exterior sirve como supervisor del lazo interno.

Este mismo año Owen publicó el desarrollo de un algoritmo *run to run* [30] para determinar los niveles de glucosa en un paciente virtual y la dosificación de insulina.

Igualmente en el 2006 Dua [31] presenta una estrategia de control para regular la glucosa en la sangre para pacientes con diabetes mellitus tipo I. La tasa de administración de insulina óptima se obtiene off-line como una función explícita de la concentración de glucosa en la sangre actual del paciente mediante el uso de nuevos algoritmos de programación paramétrica.

Este mismo año Wong [32] desarrolló un modelo de dos compartimientos para la rata de aparición de glucosa en la sangre. Un protocolo de control de modulación de infusión de insulina en bolo intravenoso y, con una velocidad entera de avance, que permite la regulación glucémica estricta y predictiva a los objetivos preestablecidos. El protocolo de control es adaptable a la resistencia a la insulina del paciente variante en el tiempo. El modelo y el protocolo de control fue verificado en siete pruebas clínicas de 10-h y una de 24-h.

Durante este mismo año Kovacs [33], [34], [35] trabajo con los modelos de Bergman y de Sorensen a través del software “Matemática” y realizó la linealización de estos modelos. En el caso del modelo de Bergman el realizó un control H infinito. El siguiente año se publicó un libro especializado en el control de glucosa [36] en donde se habla de los diferentes modelos existentes y se comenta sobre los avances tecnológicos en técnicas de medición y control.

En [37] Chengwei realiza análisis teóricos del control de los niveles de glucosa en la sangre utilizando el modelo de Bergman de la dinámica de la glucosa y la insulina. Uno de estos análisis consiste en un control a lazo abierto, que se basa en el modelo matemático de la curva de insulina. El otro es un control en bucle cerrado, que utiliza un controlador PID.

En el año 2008 Rollins [38] presenta una discusión sobre las posibles soluciones a problemas que se pueden presentar en el momento de la medición y la recopilación de datos para pacientes diabéticos, de igual manera se discute para el modelado de la dinámica de la glucosa e insulina de pacientes diabéticos tipo I y tipo II .

En este mismo año, Anaya [39],[40] presenta la descripción del modelo de Sorensen de la dinámica de la glucosa y la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I. Además de incluir la descripción y la implementación del modelo, presenta un análisis de sensibilidad paramétrica demostrando que es posible simplificar este modelo complejo.

Por su parte Tibaduiza en [41] y [42] presenta la descripción e implementación del modelo mínimo de Bergman. A este modelo además le realiza una linealización en la que se incluye la obtención de las funciones de transferencia del sistema para la glucosa y para la insulina y con esta reducción presenta el diseño de un controlador LQR para mantener los niveles de glucosa en su estado basal.

Lipton en [43] presenta el desarrollo de un sistema basado en web de soporte de decisiones para el control de la glucosa basado en la medición de los niveles de insulina en la sangre. El sistema cuenta con una vista de los pacientes y para cada valor de glucosa nuevo el sistema genera un protocolo que aconseja la dosis de insulina y hora para la próxima medición de la glucosa. Las tendencias temporales de la glucosa y los valores de insulina se muestran como una ayuda adicional. Una base de datos de evaluación se incluye en el diseño para proporcionar información a los usuarios sobre el cumplimiento del protocolo y el control de la glucosa.

Este mismo año Susanto [44] incluye el uso de la lógica Fuzzy para mejorar el uso de los controladores PID con lo cual involucra un controlador PID. Difuso y realiza la comparación con el solo controlador PID para demostrar la efectividad de esta solución.

En el año 2009 Izworski [45] presentó una revisión de la terapia de la diabetes asistida por computador introduciendo GIGISim (glucosa y la insulina índice glucémico Web Simulator) la cual es una herramienta *e-learning* basada en los niveles plasmáticos de glucosa e insulina y que usa algoritmos genéticos. El autor muestra las ventajas como herramienta educativa del sistema para los

pacientes que padecen esta enfermedad. Este mismo año Doodnath [46], muestra cómo la técnica de aprendizaje especializado puede ser aplicada para el desarrollo óptimo de un controlador que no requiere ajuste adicional en línea incluso cuando el modelo de proceso es complejo, como la glucosa en la sangre de un sistema de control de tipo I paciente diabético. El sistema fue modelado con el regulador lineal cuadrático (LQR) al igual que para la definición de un neuro-controlador a través de la técnica de aprendizaje especializado. El resultado obtenido fue un neuro-controlador óptimo que controla el nivel de la glucosa en la sangre en un paciente diabético de tipo I, incluso en presencia de perturbaciones de gran tamaño.

Ya en 2010 Lee [47] presenta un sistema experto difuso como sistema de soporte diagnóstico para la diabetes y enfermedades del corazón. Es detallado el diseño del controlador difuso y las reglas que componen la base de conocimiento para el diagnóstico.

Barakat [48] propuso este mismo año utilización de máquinas de soporte vectorial (SVM) para el diagnóstico de la diabetes. En este trabajo en particular, se utiliza un módulo de explicación adicional, que convierte al modelo de “caja negra” de una SVM en una representación inteligible de diagnóstico basado en las máquinas de soporte vectorial.

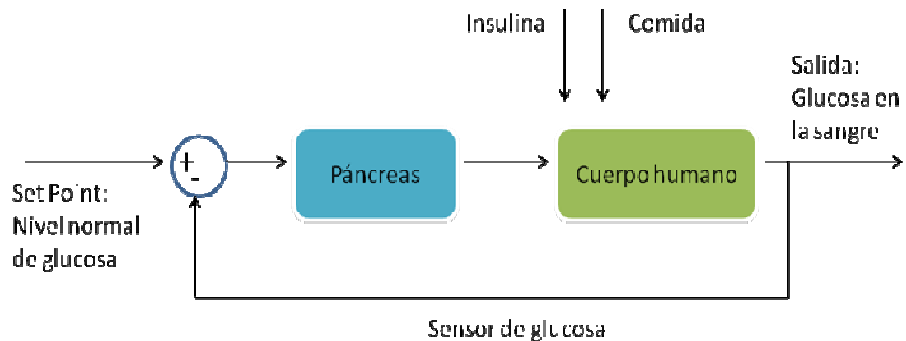
Finalmente en [49] Iancu, presenta un modelo de retraso de tiempo del sistema cardio-vascular implementado en una estructura de control predictivo para el control del nivel de glucosa en la sangre. En este trabajo se utilizó el predictor de Smith con el fin de sintetizar la ley de control.

## ANEXO C. OTROS MODELOS DINÁMICOS DE LA GLUCOSA Y LA INSULINA.

En los seres humanos el rango normal de glucosa se encuentra entre 70-110 mg/dl, valores de glucosa por encima de este rango puede resultar en daños de órganos y complicaciones aun mayores. Existen factores exógenos que pueden alterar los niveles de la glucosa en la sangre entre los cuales se encuentran la ingesta de comida, la rata de digestión, el ejercicio y el estado reproductivo. En un ser humano sano el páncreas se encarga de realizar la regulación de los niveles de la glucosa en la sangre para mantener los niveles normales mediante la liberación de una hormona conocida como insulina.

Visto desde el punto de vista de sistemas de control, se puede asegurar que este sistema corresponde a un sistema de control en lazo cerrado. El páncreas funciona como el controlador del sistema en el cual el *set point* es el nivel normal de glucosa y la planta es el cuerpo humano.

Una aproximación básica del diagrama de bloques de este sistema se puede representar de la siguiente manera (Figura C.1):



**Figura C. 1.** Diagrama de bloques del sistema de control de glucosa.

El páncreas posee dos hormonas endocrinas llamadas insulina y glucagón las cuales son sensibles a cualquier cambio en la concentración de los niveles de glucosa. Estas hormonas son secretadas por las células beta en el caso de la

insulina y las células alfa en el caso del glucagón, las cuales se encuentran unidas en los islotes pancreáticos.

Personas con niveles de glucosa por fuera del rango de normalidad son personas que sufren problemas de hiperglicemia en el caso de estar por encima del rango normal e hipoglucemia en caso contrario.

Como tal la diabetes mellitus es un desorden fisiológico que se presenta por la falla en la regulación de glucosa e insulina. En el caso de la diabetes Mellitus Tipo I que es la que corresponde en esta investigación, se tiene una no producción de insulina por parte del páncreas para lo cual los pacientes que padecen esta enfermedad deben inyectarse insulina mediante formula médica. Lo que se quiere minimizar con los modelos existentes es el riesgo que se puede producir al sintonizar de manera un poco empírica por parte de los médicos la dosis a suministrar ya que en este proceso el paciente puede sufrir cambios diferentes propios de su fisiología y de las costumbres diarias.

Modelar la glucosa en el cuerpo humano es un problema difícil de resolver ya que es necesario cuantizar los niveles de glucosa en partes del cuerpo en las cuales no se tiene acceso. Se utiliza medida de las concentraciones de glucosa e insulina en el plasma como método, pero dado que no se puede tener accesos a algunos sitios es necesario tener un modelo [18].

Los intentos por desarrollar la dinámica de la glucosa e insulina han dado lugar a la formulación de varios modelos matemáticos. Estos modelos van desde simples expresiones, a ecuaciones más complejas que describen el metabolismo de la glucosa y de la insulina. Los dos grupos generales de estos modelos matemáticos son los siguientes [18]:

- Modelos Lineales
- Modelos No-lineales

### **C.3.1 Modelos Lineales**

Desde el punto de vista de modelado y control es posible llamar a un modelo lineal, si es posible aplicar el principio de superposición. Este principio

básicamente se reduce a indicar que es posible expresar cada una de las salidas como la suma de las respuestas de cada una de las entradas con una salida específica. En el caso de la dinámica de la glucosa se pueden usar estos modelos cuando la dinámica intrínseca del metabolismo es esencialmente lineal. En estos modelos normalmente se realiza una descripción basados en ecuaciones de tipo LTI, expresados en variables de estados[35].

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \quad (C1)$$

$$y(t) = Cx(t) + Du(t); \quad t_0 < t < T \quad (C2)$$

En estas expresiones la variable de estado  $x(t)$  y su derivada aparecen en una relación únicamente lineal, y  $u(t)$  representa la entrada (o perturbación) del sistema.

Los modelos de la dinámica de glucosa-insulina han surgido utilizando una técnica conocida como “análisis por compartimientos”, la cual se explicará a continuación.

### **Modelado por Compartimientos:**

El análisis por compartimientos es un método de biomatemáticas que describe la transferencia de materiales en sistemas biológicos.

Esta metodología matemática estudia la relación entrada-salida para cada compartimiento como función del tiempo. Los modelos matemáticos consisten en ecuaciones matemáticas de balance de masa en cada compartimiento y las relaciones de transferencia de masa entre compartimientos [36].

$$\frac{dQ_{ij}}{dt} = \sum R_{ij} - \sum R_{ji} \quad (C3)$$

Donde:

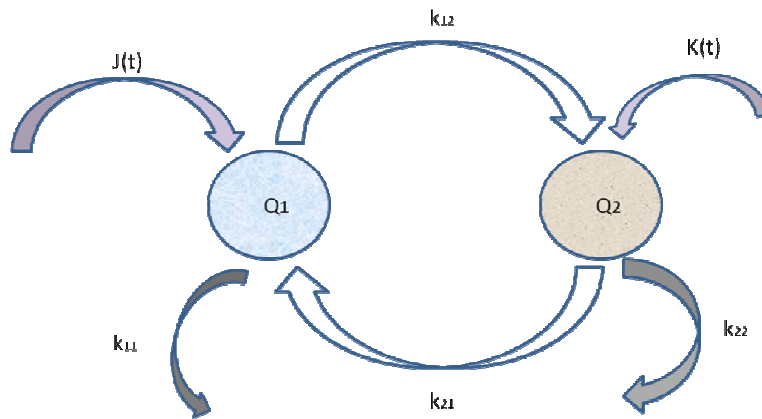
$Q_{ij}$  = Cantidad de sustancia en el compartimiento  $i$  que se intercambia con otros compartimientos.

$\sum R_{ij}$  = Sumatoria de las tasas de transferencias de masa entre el compartimiento  $i$  y los otros compartimientos.

$\sum R_{ji}$  = Sumatoria de las tasas de transferencia de masa del compartimiento  $i$  a otros compartimientos del sistema.

Un ejemplo del uso de este tipo de sistemas [35] se muestra a continuación:

Considere la posibilidad de dos compartimientos 1 y 2. La figura C.2 muestra el flujo de material entre los dos compartimientos.  $K_{ij}$  Indica las tasas a las que los materiales en  $i$  se transfieren al compartimiento  $j$ , y viceversa.



**Figura C. 2.** Análisis por compartimientos.

Fuente: Frederick Chee, Tyrone Fernando. Closed-Loop Control of Blood Glucose, Mathematics of Glucose Control, Chapter 4, pp. 70, 2007.

Dados  $Q_1$  y  $Q_2$  = cantidad de materiales en compartimientos 1 y 2, respectivamente, y  $J(t)$ ,  $K(t)$  = flujo de material procedente de fuentes exógenas, las ecuaciones del balance de masa pueden escribirse de la siguiente manera:

$$\frac{dQ_1}{dt} = -k_{11}Q_1 - k_{12}Q_1 + k_{21}Q_2 + J(t) \quad (C4)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = k_{12}Q_1 - k_{21}Q_2 - k_{22}Q_2 + K(t) \quad (C5)$$

Que puede simplificarse a:

$$\frac{dQ_1}{dt} = -m_1Q_1 + k_{21}Q_2 + J(t) \quad (C6)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = k_{12}Q_1 - m_3Q_2 + K(t) \quad (C7)$$

donde  $m_1 = (k_{11} + k_{12})$  y  $m_3 = (k_{21} + k_{22})$ .

### C.3.1.1 Modelo Lineal de Ackerman

Este modelo consta de dos ecuaciones diferenciales en las cuales los parámetros han sido acomodados en dos variables dependientes: G y H y cuatro ratas constantes.

$$\frac{dg}{dt} = -m_1g - m_2h + J \quad (C8)$$

$$\frac{dh}{dt} = -m_3h + m_4g + K \quad (C9)$$

En este modelo G corresponde a la concentración de glucosa,  $G_0$  es la concentración de glucosa en ayunas,  $g = G - G_0$ , H= concentración de insulina en la sangre.  $H_0$ =concentración hormonal en la sangre en ayunas,  $h = H - H_0$ .

Las ratas constantes son:

$m_1$  es la rata constante de remoción de glucosa sobre el nivel de ayuno inicial debido a su propio exceso sobre el nivel inicial. También es conocida como glucosa efectiva, su valor oscila entre 0.01-0.02/ min y puede variar en el caso de hiperglicemias crónicas debido a la toxicidad de la glucosa.

$m_2$  rata constante de remoción de glucosa sobre el nivel inicial debido a la concentración hormonal en la sangre sobre el valor inicial.

$m_3$  rata constante de remoción de hormona sobre el nivel de ayuno inicial debido a su propio exceso sobre el nivel inicial (duración de la acción de la insulina).

$m_4$  rata constante de remoción de hormona sobre el nivel inicial debido a la concentración hormonal en la sangre sobre el valor inicial.

### C.3.2 Modelos No-lineales

Los modelos no lineales expresan la interacción glucosa-insulina de una forma más compleja que los modelos lineales. Los sistemas biológicos dinámicos en la naturaleza frecuentemente son no lineales, los modelos de orden inferior no pueden describir adecuadamente el proceso real y, por tanto, podrían contener tanto niveles inaceptables de error en el modelado como desajustes significativos en el proceso del modelado [36]. Los modelos no lineales van desde algunos menos complejos (por ejemplo, el modelo de Bergman [7], [14], [16], [19] y [20] hasta otros más complejos (por ejemplo, el modelo de Cobelli [38], [39] y [40] y Sorensen [8]). Los modelos complejos se esfuerzan por juntar los conocimientos generales de la regulación metabólica, es decir, un modelo no lineal de orden superior, con un gran número de parámetros del modelo. Esto incluye el modelado de la distribución y metabolismo de la glucosa e insulina, balance de la glucosa hepática (es decir, la producción y eliminación de glucosa), la excreción renal, utilización de glucosa y la liberación y eliminación de insulina para describir el sistema a fondo ([25], [26], [29]. Incluso algunos investigadores tomaron el enfoque molecular, modelando de manera individual las células betas, y luego la población completa [36]. Los modelos complejos, en general, no pueden ser fácilmente identificados.

#### C.3.2.1 Modelo de Cobelli [35]

Este modelo consiste en una planta metabólica (glucosa), y dos hormonas reguladoras (insulina y glucagón)[25],[26],[29]. El subsistema de la glucosa se describe como un modelo con único compartimiento de la distribución y del metabolismo (fluidos extracelulares), con la participación neta equilibrada de la glucosa hepática (es decir, la diferencia entre la producción hepática de glucosa en el hígado y la absorción), la excreción renal de glucosa, la utilización de glucosa insulino-dependiente (principalmente en los músculos y el tejido adiposo), y la utilización de glucosa insulino-independiente (principalmente en el sistema nervioso central y los glóbulos rojos).

#### Subsistema de Glucosa

$$\dot{x}_1(t) = \text{NHGB}_{(x_1, u_{12}, u_2)} - F_3(x_1) - F_4(x_1, u_{13}) - F_5 + I_x(t), \quad x_1(0) = x_{10} \quad (\text{C10})$$

$$\dot{u}_{1p}(t) = -k_{21}u_{1p} + k_{12}u_{2p} + W(x_1), \quad u_{1p}(0) = u_{1p0} \quad (C11)$$

$$\dot{u}_{2p}(t) = k_{21}u_{1p} - (k_{12} + k_{02}(x_1))u_{2p}, \quad u_{2p}(0) = u_{2p0} \quad (C12)$$

En este modelo  $NGGB = F_1(x_1, u_{12}, u_2) - F_2(x_1, u_{12})$  corresponde al balance neto de glucosa hepática.

$F_1$  es la producción de glucosa en el hígado.

$F_2$  es la glucosa absorbida por el hígado

$F_3$  es la excreción renal

$F_4$  utilización de glucosa periférica insulina dependiente

$F_5$  utilización de glucosa periférica insulina independiente

$I_x(t)$  rata de glucosa exógena suministrada de manera intravenosa

$W(x_1)$  síntesis de la insulina controladas por la concentración de la glucosa en la sangre.

$x_1$  cantidad de glucosa en el plasma y los fluidos extracelulares medida en mg.

$u_{1p}$  Cantidad de insulina almacenada en el páncreas [ $\mu U$ ].

$u_{2p}$  Cantidad de insulina pancreática de pronta recarga [ $\mu U$ ].

Para un estado normal el modelo plantea las siguientes constantes:

$$k_{12} = 0.01, \quad k_{21} = 4.34 * 10^{-3}.$$

### Subsistema de la Insulina

Este subsistema esta descrito por cinco compartimientos que involucran la insulina pancreática almacenada, insulina en el hígado y plasma e insulina en el fluido intersticial.

$$\dot{u}_{11}(t) = -(m_{01} + m_{21} + m_{31})u_{11} + m_{12}u_{12} + m_{13}u_{13} + I_u(t), \quad u_{11}(0) = u_{110} \quad (C13)$$

$$\dot{u}_{12}(t) = -(m_{02} + m_{12})u_{12} + m_{21}u_{11} + k_{02}(x_1)u_{2p}, \quad u_{12}(0) = u_{120} \quad (C14)$$

$$\dot{u}_{13}(t) = -m_{13}u_{13} + m_{31}u_{11}, \quad u_{13}(0) = u_{130} \quad (C15)$$

Donde:

$u_{11}$  cantidad de insulina en el plasma [ $\mu U$ ].

$u_{12}$  cantidad de insulina en el hígado [ $\mu U$ ].

$u_{13}$  cantidad de insulina en el fluido intersticial [ $\mu U$ ].

$I_u(t)$  insulina en el punto de prueba.

Los términos  $m_i$  son constantes en el sistema y sus valores para estados normales son los siguientes:

$$m_{01} = 0.125, m_{02} = 0.185, m_{12} = 0.209, m_{13} = 0.02, m_{21} = 0.268, m_{31} = 0.042$$

Los términos  $k_{02}(x_1)u_{2p} = F_6(u_{2p}, x_1)$  representan la rata de secreción de insulina.

La síntesis de la insulina se modela mediante la siguiente ecuación:

$$W(x_1) = 0.5a_w\{1 + \tanh[b_w(e_x + e_w)]\} \quad (C16)$$

Los parámetros base para un estado normal son:

$$a_w = 0.287; b_w = 0.0151; c_w = -92.3.$$

La secreción de insulina se modela mediante la siguiente ecuación:

$$F_6(u_{2p}, x_1) = 0.5a_6\{1 + \tanh[b_6(e_x + c_6)]\}u_{2p} \quad (C17)$$

De igual manera que para la síntesis de insulina, existen unas constantes propias de un estado normal, las cuales se nombran a continuación.

$$a_6 = 1.3; b_6 = 0.0923; c_6 = -19.68.$$

### Subsistema del Glucagón

Este subsistema está descrito por un compartimiento. La ecuación de este compartimiento se muestra a continuación:

$$\dot{u}_2(t) = -h_{02}u_2 + F_7(x_1, u_{13}), \quad u_2(0) = u_{20} \quad (C18)$$

Donde:

$u_2$  es la cantidad de glucagón en el plasma y fluido intersticial [ng]

$F_7$  es la recarga de glucagón que depende de la glucosa en la sangre y de la insulina en el fluido intersticial.

$$h_{02} = 0.086$$

### Secreción del glucagón

$$F_7(x_1, u_{13}) = a_{71}H_7(u_{13})M_7(x_1) \quad (C19)$$

donde:

$$H_7(u_{13}) = 0.5\{1 - \tanh[b_{71}(e_{13} + c_{71})]\}$$

$$M_7(x_1) = 0.5\{1 - \tanh[b_{72}(e_x + c_{72})]\}$$

Los valores basales para un estado normal son:

$$\alpha_{71} = 2.35; b_{71} = 6.86 * 10^{-8}; b_{72} = 0.03; c_{71} = 99.2; c_{72} = 40.$$

### C.3.2.2 Modelo Mínimo

De acuerdo con Bergman [30], [31], [32] es posible modelar la glucosa y la insulina mediante ecuaciones diferenciales ordinarias en lo que se llamo el modelo mínimo. Este modelo fue motivado en modelar el test de tolerancia de glucosa intravenosa. Sobre este método se han realizado un sin número de artículos donde se ha utilizado el modelo ampliamente con buenos resultados.

Bergman en su estudio investigó siete modelos matemáticos. En cada modelo, la glucosa estaba representada como un valor absoluto y la insulina como una desviación del valor basal antes de la inyección. No se incluyó la desaparición de glucosa por excreción renal.

En el estudio se recolectaron trece juegos de datos de insulina y glucosa en VI test de tolerancia de glucosa en perros cruzados. El protocolo utilizado consistía en aplicar una inyección de glucosa en la vena yugular. Después se administró dosis de glucosa (100,200, ó 300 mg/Kg), la sangre fue muestreada y para tomar datos de glucosa e insulina. Nueve juegos de datos de dos animales fueron usados para la identificación de parámetros usando un procedimiento de estimación no lineal. Los otros cuatro juegos de ecuaciones de tres animales adicionales fueron usados en el análisis subsecuente. Para la estimación de parámetros propuesta se asumió que la insulina y la glucosa regresaban a sus valores basales en 120 minutos después de comenzar el test de tolerancia de glucosa.

Cada modelo fue evaluado en términos de confiabilidad de parámetros. En un estudio posterior se validó el modelo con 18 pacientes humanos no diabéticos en donde se encontraron los parámetros para cada sujeto.

El modelo plantea las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dG}{dt} = -P_1G - X(G + G_b) + D(t) \quad (C20)$$

$$\frac{dX}{dt} = -P_2X + P_3I \quad (C21)$$

$$\frac{dI}{dt} = -n(I + I_b) + \frac{U(t)}{V_I} \quad (C22)$$

donde los estados son las concentraciones de la glucosa en la sangre ( $G$  [mg/dl] ) sobre el nivel basal, una variables  $X$  [mU/L] que corresponde a un valor de insulina en un comportamiento remoto y la concentración de insulina en el plasma. La señal  $D(t)$  corresponde a la perturbación de la comida sus unidades son: [mg/dL/min) y la señal  $U$  hace referencia a la infusión de rata de insulina manipulada.

$G_b$  es la concentración de glucosa basal.

$G_b = 81$  mg/dL (4.5 mmol/L)

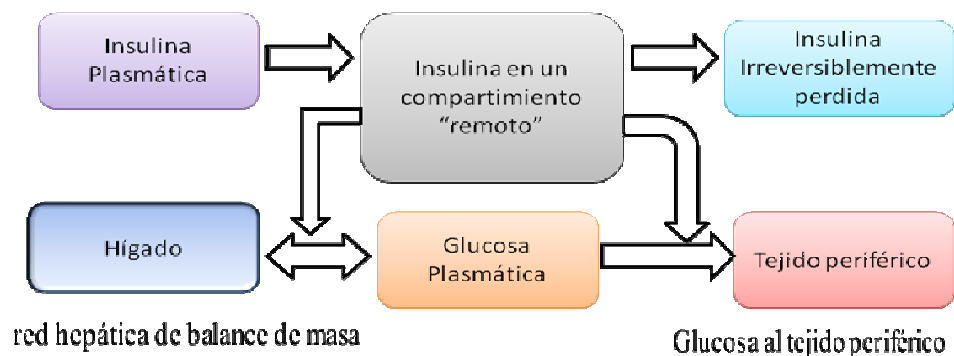
$I_b$  es la concentración de insulina basal

$I_b = 15$  mU/L

$V_I = 12$  L

$n = 5/54$  min<sup>-1</sup>

Una representación de los elementos involucrados en este modelo se muestra en la figura C.3.



**Figura C. 3.** Esquema fisiológico del modelo mínimo.

Con mayor cantidad de medidas de glucosa tomadas en la capa subcutánea, el modelo se ha aumentado con una cuarta ecuación que relaciona la

concentración de glucosa subcutánea con la concentración de glucosa en la sangre.

$$\frac{dG_{sc}}{dt} = \frac{G - G_{sc}}{5} - R_{ut \ln} \quad (C23)$$

Donde  $G_{sc}$  es la concentración de glucosa en la periferia o en la capa superficial (mg/dL).

### C.3.2.3 Modelo de perturbación de la Comida

Fisher[10] en 1991 planteó la función  $D(t)$  de la siguiente manera:

$$D(t) = A \exp(-0.005t) \quad (C24)$$

Donde  $t$  es en minutos y  $D(t)$  es en mg/dL/min.

Lehmann y Deutsch [12] definieron la rata de absorción de glucosa ingerida como:

$$RG_{abs} = K_{gabs} G_{gut} \quad (C25)$$

Donde  $RG_{abs}$  es la rata de absorción de glucosa ingerida (mg/min).  $G_{gut}$  es la cantidad en (mg) de glucosa ingerida en la ingestión de una comida y es definida por la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dG_{gut}}{dt} = RG_{empt} - K_{gabs} G_{gut} \quad (C26)$$

$RG_{empt}$  es la rata de vaciado gástrico que se modela con una función trapezoidal, saturándose en  $V_{max}$ , la rata de vaciado gástrico máxima.

$K_{gabs}$  es la rata constante de absorción de glucosa del intestino y es definida como  $1 \text{ h}^{-1}$ .

Al incluir esta perturbación oral en las anteriores ecuaciones se tiene:

$$D(t) = \frac{RG_{abs}}{V_I} \quad (C27)$$

En el anexo D se puede ver la simulación del modelo de Bergman realizada en Matlab.

## ANEXO D. MODELO MÍNIMO DE BERGMAN.

El cuerpo de un paciente sano tiene un sistema de regulación natural, donde los niveles de glucosa altos estimulan la producción de insulina desde el páncreas. Muchos modelos han sido desarrollados para describir este sistema glucosa-insulina humano; de estos el modelo de Bergman [1][2][3][4][5] presenta un modelo mínimo compuesto por tres ecuaciones diferenciales de primer orden, las cuales describen la dinámica del sistema.

$$\frac{dG}{dt} = -p_1G - X(G + G_B) + P(t)$$

(D1)

$$\frac{dX}{dt} = -p_2X + p_3I$$

(D2)

$$\frac{dI}{dt} = -n(I + I_B) + \frac{U(t)}{V_I}$$

(D3)

En este modelo los estados son:

$G(t)$  que representa la concentración de glucosa plasmática (mmol/L) por encima del valor basal,  $I(t)$  representa la concentración de insulina plasmática (mU/L) por encima del valor basal,  $X(t)$  es proporcional a la insulina en el compartimiento remoto (mU/L).

Las entradas del sistema son:

$P(t)$  es la rata de infusión de glucosa exógena y  $U(t)$  la rata de infusión de insulina exógena.

Los valores de los parámetros para un paciente diabético tipo I son[4]:

$$p_1=0 \text{ min}^{-1} \quad p_2=0.025 \text{ min}^{-1}$$

$$p_3=0.000013 \text{ mU/L} \quad V_I=12 \text{ L}$$

$$n=5/54 \text{ min}$$

Los valores basales de glucosa e insulina ( $G_B$  y  $I_B$ ) son 4.5 mmol/L y 15 mU/L respectivamente[4]. Para obtener las matrices de estado del sistema, fue necesario realizar la linealización del sistema, para esto se tomo como punto de operación el valor en estado estable:  $G=I=X=D=0$ ,  $U=16.667 \text{ mmU/min}$ .

Las matrices que definen este sistema son las siguientes:

$$A = \begin{bmatrix} 2,1684e-20 & -0,4511 & -0,0001358 \\ 1,3552e-21 & -0,025111, & 3014e-05 \\ 0 & 0 & -0,092724804 \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} 8,5934e-06 \\ -2,4890e-09 \\ 0,08347 \end{bmatrix}$$

$$C = [1 \quad 0 \quad 0]$$

$$D = 0$$

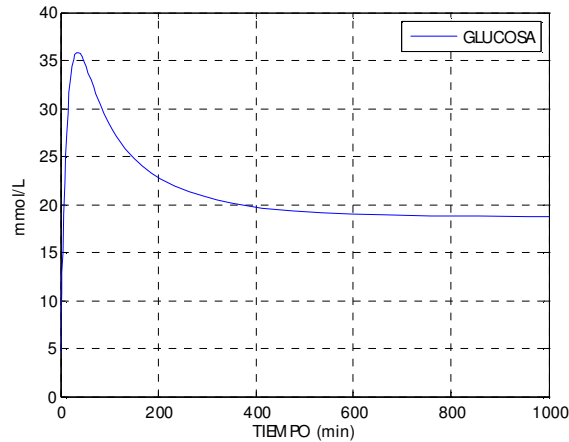
Cabe anotar que la entrada de glucosa o alimento al sistema se modela como una exponencial decreciente [9],[10] como se aprecia en la figura 2:

$$P(t) = 0.5 \exp(-0.05 * t)$$

(D4)

Sin embargo se trabaja con el paciente en estado estable, es decir no se tiene en cuenta la perturbación causada por la entrada de alimento al sistema en el diseño de los controladores.

En la figura 1 se puede observar la curva de glucosa en un individuo normal, la cual sirve de punto de referencia para los controladores a diseñar.

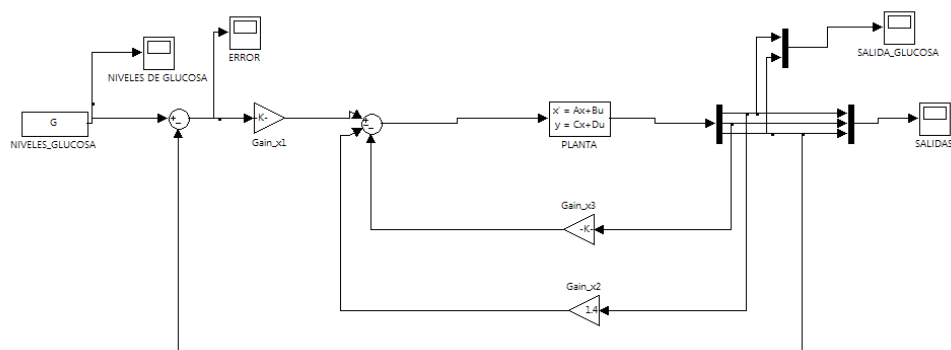


**Figura D. 1.** Curva de glucosa para un individuo normal.

### Diseño de Controlador

Es posible conseguir en la literatura diferentes estrategias de control aplicadas a este modelo para la regulación de la glucosa tales como MPC [6],[7], control fuzzy [8], control  $H^\infty$  [9], control robusto [10], control adaptativo [11]. Para este caso se presenta el diseño de un controlador LQR.

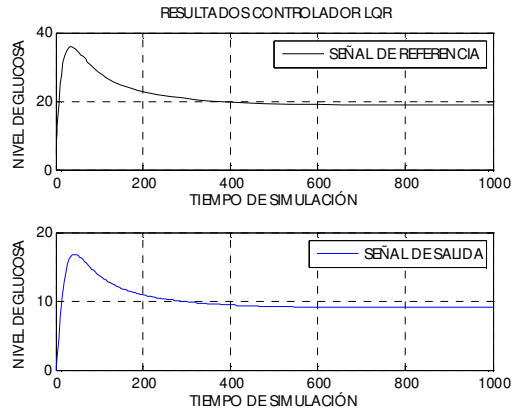
Una vez analizado el modelo matemático e interpretadas todas las variables del sistema, se realizó el diseño del controlador el software Matlab. En la figura 2 se observa la implementación en Simulink.



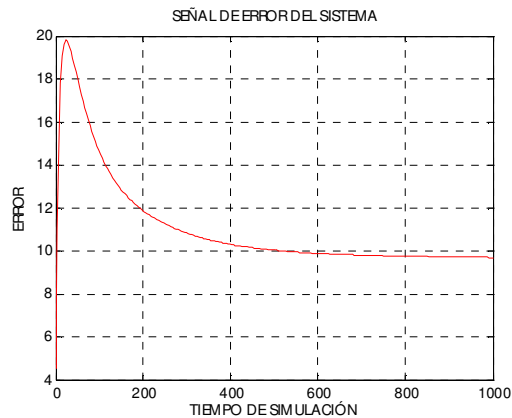
**Figura D. 2.** Simulación del control LQR.

Para este diseño se trabajaron diferentes valores en las matrices de ponderación usadas en Matlab, uno de estos resultados se puede apreciar en

la figura D.3 donde  $Q=\text{eye}(3)$  y  $R=[1]$ ; se observa que la salida del sistema tiende a seguir a la señal de referencia, sin embargo el error es considerable como se muestra en la figura D.4.



**Figura D. 3.** Salida del sistema usando el primer controlador lqr.

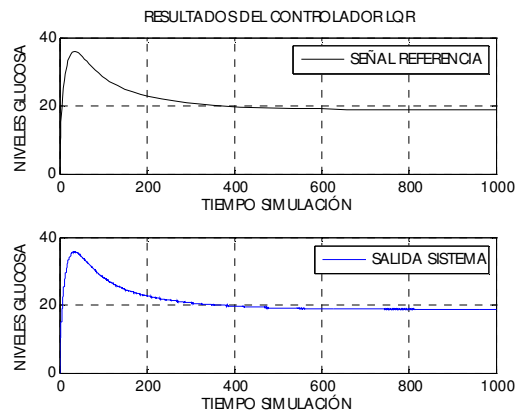


**Figura D. 4.** Señal de error, usando el primer controlador.

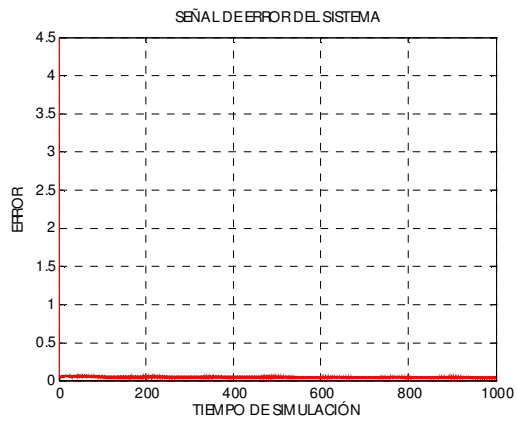
Debido a los resultados obtenidos anteriormente se plantea un nuevo controlador lqr donde las matrices de ponderación son:

$$Q = \begin{Bmatrix} 100 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{Bmatrix} \text{ y } R=0.0001 \quad (D5)$$

En la figura D.5 se muestra la señal de referencia y la salida del sistema aplicando el nuevo controlador, se puede observar como la salida sigue la entrada eliminándose el error en estado estacionario. Esto se puede apreciar en la figura D.6.



**Figura D. 5.** Comparación de la entrada y salida del sistema.



**Figura D. 6.** Señal de error, usando el segundo controlador

## REFERENCIAS

- [1] R.N. Bergman, C. Cobelli, Minimal modelling, partition analysis and the estimation of insulin sensitivity. *Federation Proc.* 39(1980)110-115.
- [2] R.N. Bergman. The minimal model: yesterday, today and tomorrow, in: R.N. Bergman, J.C. Lovejoy (Eds), *The minimal model approach and determination of Glucose tolerance*, LSU Press, 1997, pp 3-50.
- [3] R.N. Bergman. The minimal model of glucose regulation: a biography, in: J. Novotny, M. Green, R. Boston (Eds), *Mathematical modelling in nutrition and health*, Kluwer Academic/Plenum, 2001
- [4] R.N. Bergman. Pathogenesis and prediction on diabetes mellitus: lessons from integrative physiology, in: Irving L. Schaeartz Lecture, *Mount Sinai J. Medicine* 60 (2002) 280-290
- [5] R.N. Bergman, D.T. Finegood, S.E. Kahn. The evolution of Beta cells dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes, *Eur. J. Clin. Invest.* 32(suppl.3)(2002) 35-45.
- [6] S.M. Lynch, B. Wayne Bequette. Estimation-based Model Predictive Control of Blood Glucose in Type I Diabetics: A Simulation Study. *Proceedings of the IEEE 27<sup>th</sup> Annual Northeast Bioengineering Conference*. 2001
- [7] S.M. Lynch, B. Wayne Bequette. Model Predictive Control of Blood Glucose in Type I Diabetics Using Subcutaneous Glucose Measurements. *Proceedings of the American Control Conference Anchorage, AK May 8-10, 2002*.
- [8] Sanchez J.L., RUIZ D., Ferrandez P., García J.M., Soriano A. Modelización mediante lógica difusa del mecanismo biológico regulador de glucemia. Departamento de Tecnología Informática y Computación. Universidad de Alicante.
- [9] Kovacs, Levente Palncz, Bela Benyo, Balanz Torok, Lazlo Benyo, Zoltan. Robust Blood-Glucose control using Matemática. *Engineering in medicine and biology Society*, 2006. EMBS'06. 28<sup>th</sup> Annual International Conference of the IEEE

[10] Kovacs, Levente, Balzs Kulcsar, Benyo Zoltan. On The Use of Robust Servo Control in Diabetes under Intensive Care. 3rd Romanian-Hungarian Joint Symposium on Applied Computational Intelligence (SACI) to be held on May 25-26, 2006 in Timisoara, Romania.

[11] B. Candas, J. Radziuk. An adaptative Plasma Glucose Controller Based on a Nonlinear Insulin/Glucose Model. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol 41, No.2, February 1994.