

Estrategias de Control óptimo y no-lineal para seguimiento de trayectorias de glucosa postprandial en un paciente con diabetes mellitus tipo I, a partir de la estimación de la ingesta de glucosa

Edward Alfonso Rodríguez Moreno

Juliana Andrea Díaz Blanco

Trabajo de Grado para optar al título de Ingeniero Electrónico

Director

Rodolfo Villamizar Mejía

PhD. Tecnologías de la información

Co-Director

David Alberto Padilla Toloza

Ingeniero Electrónico

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ingenierías Fisicomecánicas

Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones

Bucaramanga

2019

Dedicatoria

*A mi madre **Patricia Blanco** por ser mi polo a tierra, porque no hubiera podido llegar tan lejos sin tu apoyo, sin tu amor y sin tu confianza en mí, porque cuando estuve a punto de rendirme creíste en mí y me convenciste de que podía lograr todo lo que me propusiera. No tengo suficientes palabras para agradecerte todo lo que has hecho por mí, porque gracias ti, soy la mujer que soy hoy.*

*A mi padre **Juan Carlos Díaz** por tus consejos que me ayudan a tomar las decisiones correctas, porque me enseñaste a superar las dificultades de la vida y a ser cada día más fuerte, porque no importa la sangre soy tu hija y quiero que te sientas orgulloso de mí.*

*A mi madrina **Carmen Tarazona** por tu apoyo desinteresado y motivación a lo largo de mi carrera universitaria. Gracias infinitas por toda tu ayuda y buena voluntad.*

*A mi hermano **Ethan** y a mi nona **Hermelinda** por todo su amor, comprensión y apoyo. Pero sobre todo gracias infinitas por la paciencia que me han tenido.*

Juliana Andrea Díaz Blanco

*Es mi deseo como sencillo gesto de agradecimiento, dedicarle mi trabajo de grado a mis padres **Luis Alfonso Rodriguez, Eddy Moreno** y demás **familiares** por su apoyo, contribuyendo incondicionalmente a lograr las metas y objetivos propuestos.*

Edward Alfonso Rodriguez Moreno

Agradecimientos

A el Director, el Doctor Rodolfo Villamizar Mejía por su confianza, apoyo y dedicación permanente al presente trabajo de investigación, así como sus sugerencias y observaciones siempre oportunas.

A el Co-Director, el ingeniero David Alberto Padilla Toloza por su dedicación y asesoramiento. Quien con su experiencia, conocimiento y motivación nos oriento en la investigación.

Tabla de Contenido

Introducción	16
1 Objetivos	18
2 Marco conceptual	19
2.1 Antecedentes	19
2.2 Modelo UVA/PADOVA	21
2.3 Filtro Kalman Extendido	31
2.4 Estimador de perturbaciones	34
2.5 Regulación lineal cuadrática	35
2.6 Backstepping	38
2.7 Simulador metabólico de diabetes tipo I	41
2.8 Análisis de cuadrícula de variabilidad de control	42
3 Esquema de control propuesto	46
4 Sintonización de los sistemas de control	48
4.1 Sintonización del estimador de perturbaciones	48
4.1.1 Generación de referencia	49
4.2 Sintonización del observador de estados	50

CONTROL DE NIVELES DE GLUCOSA	8
4.3 Sintonización de los controladores	52
4.3.1 Sintonización del controlador LQR	52
4.3.2 Sintonización del controlador Backstepping	54
4.3.3 Restricciones	61
5 Validación <i>in silico</i> del esquema de control	62
5.1 Estimador de perturbaciones y observador de estados	62
5.2 Controlador LQR y Backstepping	66
5.3 Comparación de controladores LQR y Backstepping contra PID	70
5.3.1 Referencia constante	70
5.3.2 Referencia variable	72
6 Evaluación de desempeño de los controladores	75
7 Conclusiones	78
Referencias Bibliográficas	80
Apéndices	83

Lista de Figuras

Figura 1	Modelo UVA/PADOVA	22
Figura 2	Esquema del subsistema de glucosa	23
Figura 3	Esquema del subsistema de insulina	24
Figura 4	Esquema del subsistema de la tasa de aparición de glucosa	25
Figura 5	Esquema del subsistema de la cinética de insulina subcutánea	28
Figura 6	Esquema del subsistema de cinética y secreción del glucagón	29
Figura 7	Esquema del subsistema de cinética del glucagón subcutáneo	30
Figura 8	Modelo de glucosa-insulina de UVA/PADOVA reducido	31
Figura 9	Simulador y Parámetros T1DMS de UVA/PADOVA	42
Figura 10	Ejemplo de matriz cvga	43
Figura 11	Esquema de control	46
Figura 12	Representación en diagramas de bloque del estimador de perturbaciones en Simulink	49
Figura 13	Comparación entre perturbación real y estimada	63
Figura 14	Comparación entre trayectorias de referencia con perturbación real y estimada	64
Figura 15	Comparación entre curva de glucosa real y estimada por el Filtro kalman Extendido	65

Figura 16	Comparación: LQR vs Backstepping	67
Figura 17	Tasa de infusión de insulina utilizada por controladores LQR y Backstepping	67
Figura 18	Comparación de tasas de insulina suministradas por los controladores LQR y Backstepping respecto al bolo óptimo	68
Figura 19	Respuestas del sistema a partir de controladores LQR, Backstepping y bolo óptimo	69
Figura 20	Respuesta de controladores ante una referencia constante	71
Figura 21	Tasas de insulina para controladores LQR, Backstepping y PID ante referencia constante	71
Figura 22	Respuesta de controladores ante una referencia variable	73
Figura 23	Tasas de insulina para controladores LQR, Backstepping y PID ante referencia variable	73
Figura 24	CVGA para controlador LQR	75
Figura 25	CVGA para controlador Backstepping	76

Lista de Tablas

Tabla 1	Valores de K_q y k_r para las matrices de peso de los pacientes	53
Tabla 2	Ganancias del controlador usando la técnica LQR	54
Tabla 3	Ganancias del controlador usando la técnica Backstepping	60
Tabla 4	Protocolo de ingesta de alimentos	62
Tabla 5	Error en medición de estados usando filtro Kalman extendido	66
Tabla 6	Volumen diario de insulina aplicado por los controladores LQR, Backstepping y bolo óptimo sobre el adulto1	69
Tabla 7	Volumen diario de insulina aplicado por los controladores LQR, Backstepping y PID sobre el adulto1 ante referencia constante	72
Tabla 8	Volumen diario de insulina aplicado por los controladores LQR, Backstepping y PID sobre el adulto1 ante referencia variable	74
Tabla 9	Resultados de representación CVGA para LQR y Backstepping sobre el paciente: adulto1 ante un perfil de referencia variable	77
Tabla 10	Parámetros del modelo para Adulto 1	85
Tabla 11	Parámetros del modelo para Adulto 2	85
Tabla 12	Parámetros del modelo para Adulto 3	86
Tabla 13	Parámetros del modelo para Adulto 4	86

Tabla 14	Parámetros del modelo para Adulto 5	87
Tabla 15	Parámetros del modelo para Adulto 6	87
Tabla 16	Parámetros del modelo para Adulto 7	88
Tabla 17	Parámetros del modelo para Adulto 8	88
Tabla 18	Parámetros del modelo para Adulto 9	89
Tabla 19	Parámetros del modelo para Adulto 10	89
Tabla 20	Valores basales de los estados e insulina	90
Tabla 21	Volumen diario de insulina aplicado por los controladores LQR, Backstepping y PID sobre pacientes ante referencias constantes	105
Tabla 22	Parámetros de los controladores PID	106

Lista de Apéndices

	pág.	
Apéndice A	Entradas, salidas y parámetros metabólicos de pacientes adultos	83
Apéndice B	Valores basales de la entrada y estados	90
Apéndice C	Función <i>c2d</i> de MATLAB	91
Apéndice D	Modelos linealizados	92
Apéndice E	Modelo reducido	103
Apéndice F	Variables de estado asociadas con el sistema de espacio de estados	104
Apéndice G	Volumen de insulina diaria aplicada sobre cada paciente para los controladores LQR, Backstepping y PID	105
Apéndice H	Parámetros de controladores PID	106

Resumen

Título: Estrategias de Control óptimo y no-lineal para seguimiento de trayectorias de glucosa postprandiales en un paciente con diabetes mellitus tipo I, a partir de la estimación de la ingesta de glucosa. *

Autor: Edward Alfonso Rodríguez Moreno, Juliana Andrea Díaz Blanco **

Palabras Clave: Backstepping, control, glucosa, LQR, T1DM.

Descripción: Según la Organización Mundial de la Salud (OMS (2016)) la diabetes Mellitus Tipo I (T1DM) se caracteriza por la producción insuficiente de insulina en el organismo. Las personas con esta enfermedad necesitan inyecciones diarias de insulina para regular la glucemia. Por lo tanto, se hace necesario desarrollar nueva tecnología que imite el comportamiento de un paciente sano. A nivel de literatura se enfocan en el desarrollo de un páncreas artificial que consta de un CGM, una bomba de insulina y una unidad central que gestiona la entrega de insulina. La mayoría de las investigaciones, siguen una referencia de glucosa constante dentro de la banda de un estado de glucemia normal. Por tanto, el objetivo principal de este trabajo fue abordar el problema desde enfoques tanto lineal, como no lineal para no llevar la glucosa en estado postprandrial a una referencia constante, sino imitar el comportamiento de un sujeto sano mediante un esquema de control de lazo cerrado. Donde, para definir el perfil de glucosa se usó un estimador de ingesta de glucosa. Adicionalmente, dado que la única variable medida es la glucosa en sangre, los demás estados del modelo se estimarán a partir de un EFK. La validación de la estrategia de control considerando las dos técnicas propuestas, se validó en modelos de pacientes T1DM adultos presentados en el simulador metabólico T1DMS de UVA/PADOVA, el cual ha sido aceptado por la FDA como validador de pruebas in silico.

* Trabajo de grado.

** Facultad de Ingeniería Fisicomecánicas. Escuela de Ingenierías Eléctrica, Electrónica y Telecomunicaciones. Director: Rodolfo Villamizar Mejía, Doctor en Tecnologías de la información, Co-Director: David Alberto Padilla, Ingeniero Electrónico.

Abstract

Title: Optimal and non-linear control strategies for monitoring postprandial glucose trajectories in a patient with type I diabetes mellitus, based on the estimation of glucose intake. *

Author: Edward Alfonso Rodríguez Moreno, Juliana Andrea Díaz Blanco. **

Keywords: Backstepping, control, glucose, LQR, T1DM.

Description: According to the World Health Organization (OMS (2016)), type I diabetes Mellitus (T1DM) is characterized by insufficient production of insulin in the body. People with this disease need daily insulin injections to regulate blood glucose. Therefore, it is necessary to develop new technology that mimics the behavior of a healthy patient. One level of literature focuses on the development of an artificial pancreas consisting of a CGM, an insulin pump and a central unit that manages the delivery of insulin. Most investigations follow a constant glucose reference within the band of a normal blood glucose state. Therefore, the main objective of this work was to address the problem from both linear and non-linear approaches so as not to bring glucose in a postprandial state to a constant reference, but to mimic the behavior of a healthy subject through a closed loop control scheme. Where, to define the glucose profile, use a glucose intake estimator. In addition, since the only variable measured is blood glucose, the other states of the model will be estimated from an EKF. The validation of the control strategy recognized the two proposed techniques, it was validated in models of adult T1DM patients specified in the UVA / PADOVA T1DMS metabolic simulator, which has been accepted by the FDA as a validator of silico tests

* Bachelor Thesis.

** Faculty of Engineering and Physical Sciences. School of Electronic and Electrical Engineering. Director: Rodolfo Villamizar Mejía, PhD in Information Technology. Co-Director: David Alberto Padilla Toloza, Electronic Engineer.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) según la OMS (2016) es una enfermedad crónica que indica altos niveles de glucosa en la sangre. Asimismo, la diabetes mellitus tipo I (T1DM) se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células β , encargadas de producir la hormona de la insulina. Con el tiempo, no controlar los niveles de glucosa en la sangre provoca a largo plazo enfermedades cardíacas, neuropatía, deterioro visual y nefropatía.

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF, 2019) hay 463 millones de personas con diabetes en el mundo y se estima que para el 2045 habrá 700 millones de personas con esta enfermedad. También, calculó que en el periodo 2019-2045 la diabetes incrementará en un 55% en América Central y del Sur, pasando a ser la cuarta tasa más alta en todo el mundo. La prevalencia nacional de diabetes en América Latina varía notoriamente entre países, siendo Perú el que registra la cifra más baja (6,6%) y Puerto Rico la más alta (13,7%). En el caso de Argentina, Colombia, Chile y México, los porcentajes son del 5,9%, 7,4%, 8,6%, y el 13,5%, respectivamente.

En efecto, la presente investigación se realizó con el interés de estudiar el desempeño dinámico de controladores óptimos tipo LQG (Regulación Lineal Cuadrática Gaussiana) y no lineales tipo Backstepping, para el seguimiento postprandial de un perfil de glucosa en pacientes adultos con T1DM (diabetes mellitus tipo I). Para el diseño de estos controladores se utilizó el modelo metabólico de glucosa-insulina de UVA/PADOVA que, entre otras cosas, se identifica por ser de carácter no lineal y con un alto número de estados. Por esa razón, para definir el perfil de glucosa a ser seguido, se usó un estimador de ingesta de glucosa. Adicionalmente, dado que la única va-

riable medida es la glucosa intersticial, los demás estados del modelo fueron estimados a partir de un filtro Kalman extendido. Se debe recordar que una incorrecta estimación de la misma podría generar una referencia distinta a la esperada esto podría comprometer la salud del paciente. Luego, se validaron los controladores diseñados usando modelos de pacientes *in silico* obtenidos del simulador UVA/PADOVA aprobado por la FDA (U.S. Food and Drug Administration). Finalmente, para medir el desempeño de los controladores propuestos, se usaron cronogramas de ingesta de comida diaria recomendadas por la American Diabetes Association (ADA) y los reportes de Control Variability Grid Analysis (CVGA).

Se concluye de manera concisa que es satisfactorio el desempeño del estimador de perturbaciones y del filtro de kalman extendido, lo que se garantiza de manera precisa y completa el funcionamiento de los controladores. Además, en esta investigación el LQR se establece como la mejor acción de control con respecto al Backstepping manteniéndose en los niveles de glucosa en sangre aceptables para un paciente con T1DM.

1. Objetivos

Objetivo general

Estudiar el desempeño dinámico de controladores óptimos tipo LQG y no lineales tipo Backstepping, en el seguimiento postprandrial de un perfil de glucosa en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo I, usando modelos *in silico* del simulador UVA/PADOVA aprobado por la FDA.

Objetivos específicos

Diseñar un estimador de perturbaciones para representar la ingesta de carbohidratos en pacientes y un filtro Kalman extendido para la estimación de estados;

Diseñar las leyes de control óptimo (LQR) y no lineal (Backstepping) para el seguimiento de una referencia de glucosa en estado postprandrial de pacientes T1DM;

Validar las dos estrategias de control propuestas en pacientes adultos *in silico* del simulador metabólico UVA/PADOVA, aceptado por la FDA en reemplazo de pruebas en animales;

Medir el desempeño dinámico de las dos estrategias de control propuestas usando mediciones tipo reportados en la literatura, tales como cronogramas de ingesta de comida diaria recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y reportes de Análisis de Cuadrícula de Variabilidad de control (CVGA).

2. Marco conceptual

2.1. Antecedentes

La regulación de niveles de glucosa en pacientes con diabetes ha sido un campo de estudio de gran importancia desde el punto de vista de los sistemas de control. En la literatura, este problema de regulación ha sido abordado desde distintos enfoques en función del tipo de referencia deseada para el paciente: fija y variable.

En trabajos de investigación como Colmegna *et al.* (2018) se diseña un sistema de control que busca mantener los niveles de glucosa en valores constantes dadas las concentraciones de glucosa basales de cada paciente pese a las distintas perturbaciones causadas por la ingesta de alimento que pueden elevar considerablemente los niveles de glicemia en función del paciente. No obstante, este método puede ser algo conservador y conduce a altas dosis de insulina que terminan en estados hipoglicémicos del paciente.

La investigación realizada por Babar *et al.* (2019) propone utilizar el modelo mínimo extendido de Bergman (EBMM) para el diseño de tres tipos de controladores no lineales: Integral Backstepping (IBS), Backstepping (BS), controlador Fuzzy Logic (FLC), para mantener los niveles de glucosa en la sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo I. A partir del análisis matemático por medio de la teoría de Lyapunov, concluyeron que la unión del control IBS y BS disminuye el error en estado estacionario, cumpliendo con los criterios de estabilidad.

Por otra parte Padilla y Greyeb (2014) abordan el problema de control de glicemia en pacientes con diabetes mellitus tipo I a través del modelo mínimo de Bergman. Por medio de un controlador

predictivo se logra calcular la cantidad de insulina adecuada para ser suministrada a los pacientes mientras que por medio del sistema de inferencia difusa se entrena una red neuronal para estimar las perturbaciones y así poder generar curvas de glucosa como referencia para cada paciente.

Usando Matlab, Colmegna PH (2016) diseña un control LPV utilizando el modelo característico de glucosa de pacientes a priori. De acuerdo con los protocolos de carbohidratos y usando la base de pacientes entregados por simulador de UVA/PADOVA, confirman mediante el CVGA que el 96% de los pacientes se encuentran en la zona B, esto quiere decir que la estructura de control produce mejoras tangibles para disminuir los riesgos de hiper e hipoglucemia.

La variabilidad entre los pacientes con T1D hace que la definición de un solo controlador no sea la adecuada para cualquier paciente. Messori *et al.* (2018) diseña un control de modelo predictivo (MPC) de manera robusta basado en un modelo lineal promedio de glucosa insulina de un sujeto promedio. Dando como resultado una ley de control segura y efectiva frente los retrasos inherente del proceso.

Arias y Tarazona (2018) logran generar curvas de glucosa similares a los de un sujeto sano, utilizando nuevamente un controlador predictivo, aunque esta vez, por medio del simulador T1DMS, simulador el cual presenta un modelo más exacto que incluye las dinámicas de la insulina, glucosa y glucagón. En esta ocasión, implementando un estimador de perturbaciones ideal.

Kovács *et al.* (2019) presenta el diseño de un controlador robusto, en los que incluye la variación de parámetros lineales, la desigualdad de matriz lineal, la transformación del modelo de producto tensorial y el filtro de Kalman extendido, utilizando el modelo mínimo de glucosa-insulina. Al validar los datos de ingesta de glucosa aleatoria durante 30 días, determinaron que la acción de

control adecuada evita la hipoglucemia, satisfaciendo los requisitos propuestos.

Sánchez-Peña (2018) evalúa la viabilidad de un algoritmo (ARG) que mitige las excursiones de glucosa en pacientes con T1DM, para validar este algoritmo, realizó un estudio piloto en cinco sujetos con T1DM, donde cada sujeto llevaba un monitor continuo de glucosa subcutánea y una bomba de insulina. La insulina se administraba mediante el algoritmo ARG. Sin reportar eventos graves, el algoritmo ARG fue validado con éxito en un ensayo clínico piloto.

2.2. Modelo UVA/PADOVA

Según Man C. (2014) el modelo UVA/PADOVA consiste en una serie de ecuaciones diferenciales (lineales y no lineales) donde cada una de estas describen el comportamiento dinámico de las principales variables que intervienen en el perfil de glucosa-insulina en pacientes con diabetes tipo I. Del mismo modo, el simulador asociado a este modelo: El simulador metabólico de diabetes tipo I (T1DMS) de UVA/PADOVA entrega la simulación de una población de 10 adultos, 10 adolescentes y 10 niños. Estas poblaciones de T1DM se han generado mediante la extracción aleatoria, a partir de distribuciones de parámetros conjuntas, de diferentes realizaciones del vector de parámetros, es decir, el vector que incluye todo el conjunto de parámetros del modelo. Como su representación esquemática se muestra en la figura 1.

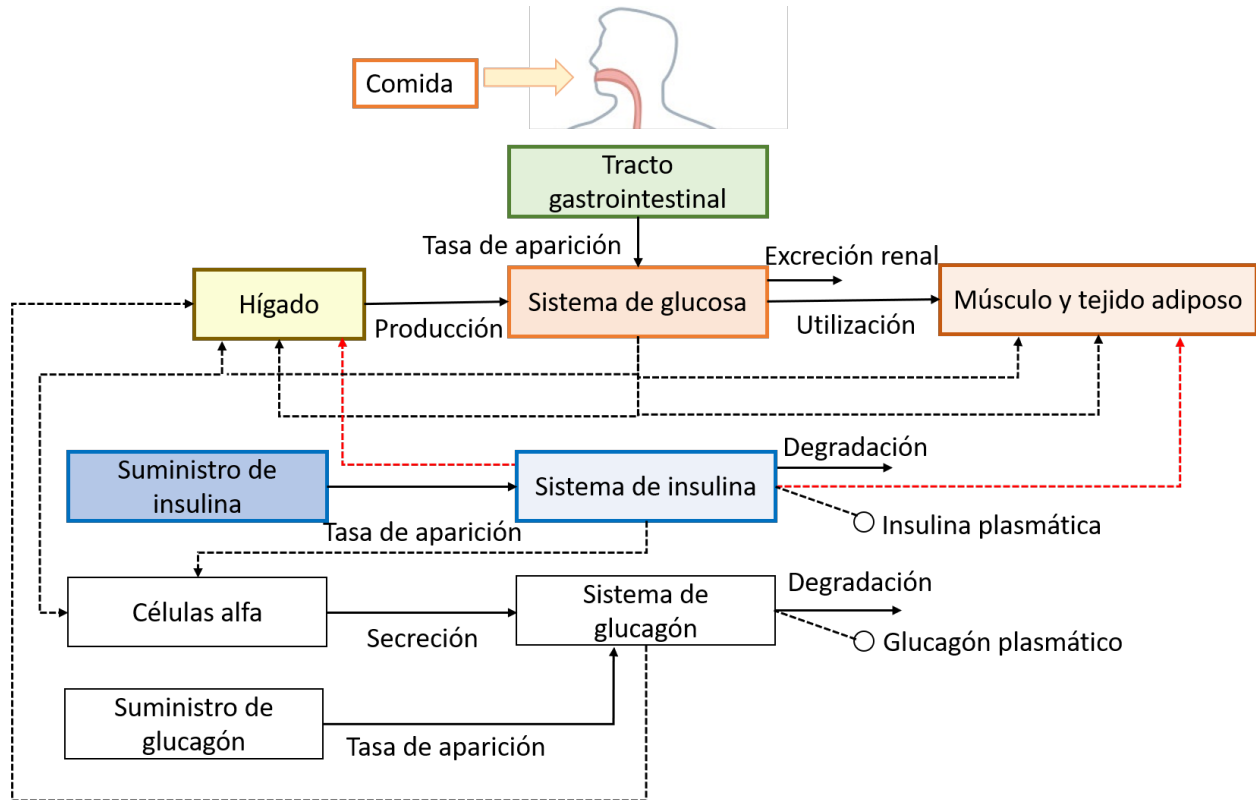


Figura 1. Modelo UVA/PADOVA

Subsistema de glucosa. Este subsistema describe las dinámicas de la glucosa (G) dividida por dos compartimentos: *glucosa en plasma* (G_p), y *glucosa en el tejido* (G_t) descritos en la ecuación 1.

$$\dot{G}_p(t) = EGP + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t) \quad G_p(0) = G_{pb} \quad (1)$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) \quad G_t(0) = G_{pb} \frac{k_1}{k_2} \quad (2)$$

$$G(t) = \frac{G_p}{v_g} \quad G(0) = G_b \quad (3)$$

Las anteriores ecuaciones se representa en el siguiente esquema propuesto en la figura 2.

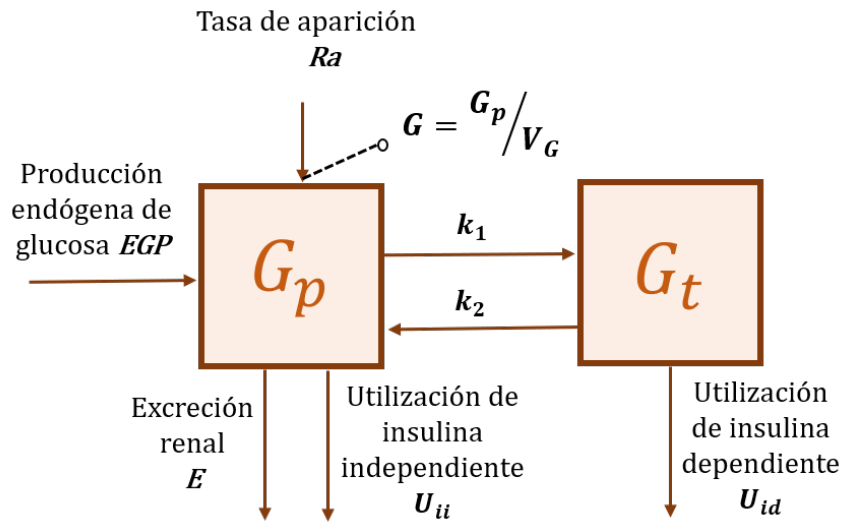


Figura 2. Esquema del subsistema de glucosa

Subsistema de insulina. Describe la concentración de insulina (I) en dos ecuaciones: una para la *insulina en el hígado* y otra para la *insulina en plasma*.

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1I_l(t) + R_{ai}(t) \quad I_l(0) = I_{lb} \quad (4)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_l} \quad I_p(0) = I_{pb} \quad (5)$$

Esto se puede representar mediante el siguiente esquema puesto en la fig.3.

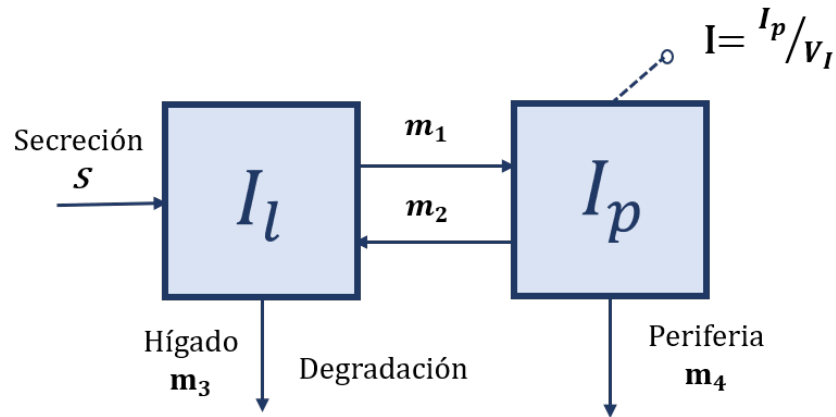


Figura 3. Esquema del subsistema de insulina

Tasa de aparición de glucosa. Modela el paso de alimento a través del estómago hasta el intestino. Una vez llega al estómago, el alimento se descompone y es transferido al intestino a una velocidad determinada por la constante de vaciado gástrico (ver fig.4).

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \quad Q_{sto}(0) = 0 \quad (6)$$

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri}Q_{sto1}(t) + D \cdot \delta(t) \quad Q_{sto1}(0) = 0 \quad (7)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) + k_{gri}Q_{sto1}(t) \quad Q_{sto2}(0) = 0 \quad (8)$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs}Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) \quad Q_{gut}(0) = 0 \quad (9)$$

$$Ra(t) = \frac{k_{abs}fQ_{gut}(t)}{bw} \quad Ra(0) = 0 \quad (10)$$

Con:

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{ \tanh[\alpha(Q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[\beta(Q_{sto} - c \cdot D)] + 2 \} \quad (11)$$

Representado por el siguiente esquema:

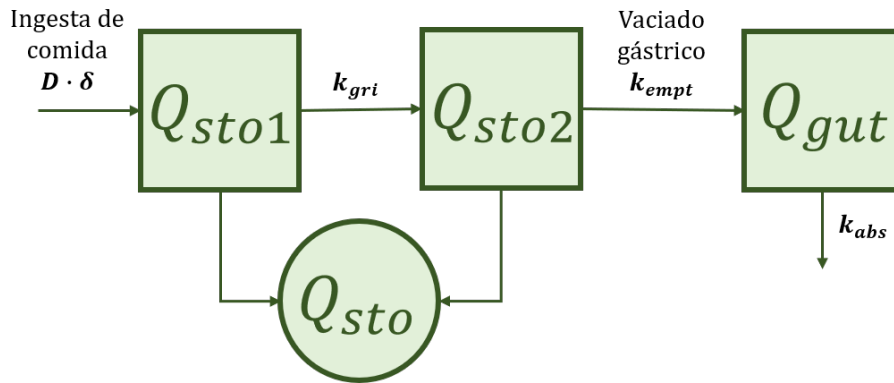


Figura 4. Esquema del subsistema de la tasa de aparición de glucosa

Producción endógena de glucosa. A diferencia de la tasa de aparición de glucosa la cual es debida principalmente al consumo de alimentos, este subsistema que muestra la ecuación 12 determina cuanta cantidad de glucosa es producida teniendo en cuenta, entre otras cosas la secreción de glucagón.

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

$$\dot{X}^L(t) = -k_i[X^L(t) - I'(t)] \quad X^L(0) = I_b \quad (13)$$

$$\dot{I}'(t) = -k_i[I'(t) - I(t)] \quad I'(0) = I_b \quad (14)$$

$$\dot{X}^H(t) = -k_H X^H(t) + k_H \max[H(t) - H_b, 0] \quad X^H(0) = 0 \quad (15)$$

Utilización de glucosa. Define dos tipos de uso o consumo de glucosa por parte del organismo: la *insulino-independiente* (U_{ii}) y la *insulino-dependiente* (U_{id}). La primera propone un consumo constante por parte de órganos como el cerebro, mientras que, la segunda supone un consumo no lineal dependiendo de la glucosa en los tejidos (ver figura 2). Por lo tanto, se encuentran representadas por la ecuación 16.

$$\begin{aligned} U_{ii}(t) &= f_{cns} \\ U_{ii}(t) &= \frac{[v_{m0} + v_{mx}(1 + r_1 risk)X(t)]G_t(t)}{K_{m0} + G_t(t)} \end{aligned} \quad (16)$$

Con:

$$\begin{aligned} \dot{X}(t) &= -p_{2U}X(t) + p_{2U}[I(t) - I_b] \quad X(0) = 0 \\ f(G) &= \log\left(\frac{G}{G_b}\right)^{r_2} \\ risk &= \begin{cases} 0 & \text{if } G \geq G_b \\ 10[f(G)]^2 & \text{if } G_{th} \leq G < G_b \\ 10[f(G_{th})]^2 & \text{if } G < G_{th} \end{cases} \end{aligned} \quad (17)$$

Excreción renal. Cantidad de glucosa que no es aprovechada por el cuerpo. Por lo tanto, si la glucosa excede cierto umbral ésta aparece en la excreción ($E(t)$). De lo contrario, este valor

es cero.

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1}[G_p(t) - k_{e2}] & \text{if } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{if } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (18)$$

Cinética de insulina subcutánea. Este subsistema (ver ec. 19) define la tasa de aparición de insulina, cuyo aporte será tenido en cuenta en el subsistema de insulina. Es definida como la suma de dos dinámicas más, dependientes de dos variables de insulina en los tejidos subcutáneos e insulina inyectada al paciente (ver figura 5).

$$R_{ai}(t) = k_{a1}I_{sc1}(t) + k_{a2}I_{sc2}(t) \quad (19)$$

con:

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1})I_{sc1}(t) + IIR(t) \quad I_{sc1}(0) = I_{sc1ss} \quad (20)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d I_{sc1}(t) - k_{a2}I_{sc2}(t) \quad I_{sc2}(0) = I_{sc2ss} \quad (21)$$

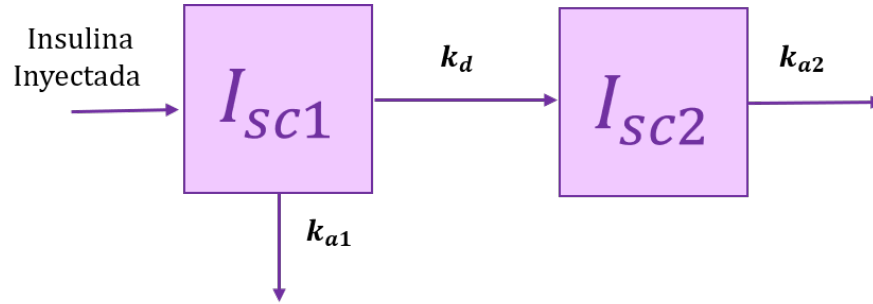


Figura 5. Esquema del subsistema de la cinética de insulina subcutánea

Cinética de la glucosa subcutánea. Obedece a una dinámica de la glucosa que es medida por el sensor y cuyo comportamiento depende adicionalmente de la glucosa plasmática. La glucosa subcutánea representará la salida del sistema como se puede ver en la ecuación 22.

$$\dot{G}_s(t) = -\frac{1}{t_s}G_s(t) + \frac{1}{t_s}G(t) \quad G_s(0) = G_b \quad (22)$$

Cinética y secreción del glucagon. La secreción de glucagón depende del nivel de insulina en las células alfa (efecto paracrino), no en la circulación (ver fig.6). Como se muestra en la ecuación 23:

$$\dot{H}(t) = -nH(t) + SR_H(t) + Ra_H(t) \quad H(0) = H_b \quad (23)$$

Con:

$$SR_H(t) = SR_H^S(t) + SR_H^d(t) \quad (24)$$

Donde:

$$SR_H^S(t) = \begin{cases} -\rho [SR_H^S(t) - \max(\sigma_2[G_{th} - G(t)] + SR_H^b, 0)] & \text{if } G(t) \geq G_b \\ -\rho [SR_H^S(t) - \max(\frac{\sigma_2[G_{th} - G(t)]}{I(t)+1} + SR_H^b, 0)] & \text{if } G(t) < G_b \end{cases} \quad (25)$$

$$SR_H^d(t) = \delta \max\left(\frac{dG(t)}{dt}, 0\right)$$

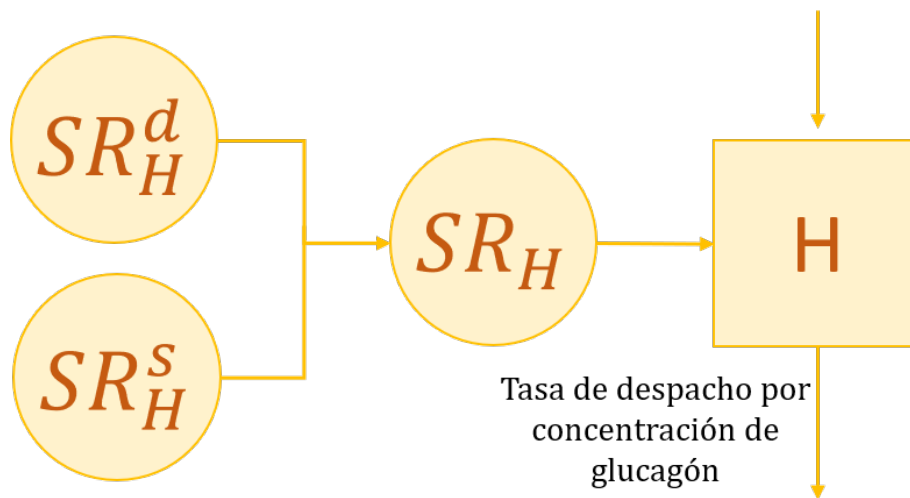


Figura 6. Esquema del subsistema de cinética y secreción del glucagón

Cinética del glucagón subcutáneo. Dá lugar a la tasa de aparición de glucagón (ver figura

7). Igualmente describe el tránsito subcutáneo del glucagón con un modelo de 2 compartimentos

descritos por la siguiente ecuación:

$$\dot{H}_{sc1}(t) = -(k_{h1} + k_{h2})H_{sc1}(t) \quad H_{sc1}(0) = I_{sc1b} \quad (26)$$

$$\dot{H}_{sc2}(t) = k_{h1}H_{sc1}(t) - k_{h3} \cdot H_{sc2}(t) \quad H_{sc2}(0) = H_{sc2b} \quad (27)$$

$$Ra_H(t) = k_{h3}H_{sc2}(t) \quad (28)$$

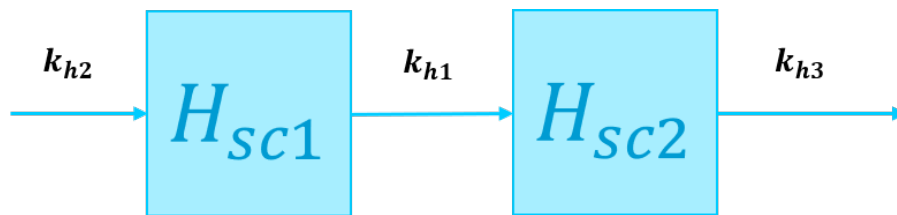


Figura 7. Esquema del subsistema de cinética del glucacón subcutáneo

Simplificación del modelo T1DMS. Si bien el modelo UVA/PADOVA está compuesto por cada uno de los subsistemas anteriores y sus respectivas ecuaciones diferenciales se tomó en consideración excluir las dinámicas asociadas a la cinética y secreción de glucagón, así como también la cinética del glucagón subcutáneo, esto debido a que no se considerarán casos de hipoglucemia en los pacientes. El modelo final es presentado en el apéndice E, Ver figura 8.

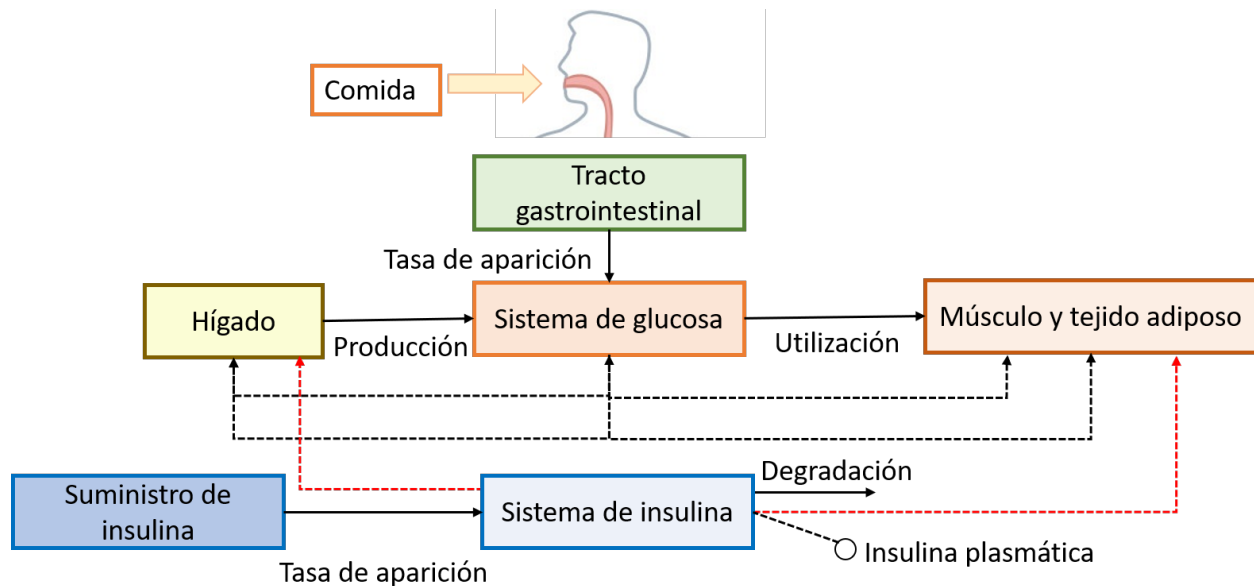


Figura 8. Modelo de glucosa-insulina de UVA/PADOVA reducido

2.3. Filtro Kalman Extendido

En los sistemas de control se conoce por Kalman (1960) como filtro Kalman a una serie de algoritmos que se emplean generalmente sobre sistemas discretos con el objetivo de proporcionar una estimación de los estados no medibles del sistema. A diferencia de los estimadores de estado convencionales, el filtro Kalman se caracteriza por considerar errores de modelado del proceso así como ruido en las variables medibles. Para llevar a cabo esta estimación este cuenta con dos algoritmos: predicción y corrección.

En función del tipo de sistema -lineal o no lineal- es posible distinguir por lo menos dos categorías: el filtro Kalman y el filtro Kalman extendido. Teniendo en cuenta que el modelo UVA/PADOVA cuenta con ciertas no linealidades se empleó este último. Sea un sistema discreto

no lineal de la forma:

$$x_k = f(x_{k-1}, u_{k-1}, w_{k-1}) \quad (29)$$

Con su ecuación de salida como:

$$y_k = h(x_k, u_k, k) \quad (30)$$

Mientras que la salida con ruido se representa como:

$$\tilde{y}_k = y_k + v_k \quad (31)$$

Siendo x, u, z vectores de estados, entradas, salidas del sistema respectivamente, w, v como variables gaussianas de media cero, covarianzas Q_k, R_k que representan el ruido del proceso y la medición respectivamente.

- Predicción:** También llamada estimación *a priori*, comprende la fase inicial del algoritmo que se encarga de hacer una primer estimación tanto de las variables del sistema así como de la covarianza del mismo. Esta primer fase hace una estimación ideal, es decir, considera que no existen errores de proceso ni ruido por lo cual las ecuaciones resultantes son las siguientes:

$$\begin{aligned} \tilde{x}_k^- &= f(x_{k-1}, u_k, k) \\ P_k^- &= F_{k-1} \cdot P_{k-1} \cdot F_{k-1}^T + Q_k \end{aligned} \quad (32)$$

Con:

$$F_k = \frac{\partial f}{\partial x} \Big|_{(\tilde{x}, u_k, k)} \quad (33)$$

$$H_k = \frac{\partial h}{\partial x} \Big|_{(\tilde{x}, u_k, k)} \quad (34)$$

- **Corrección:** Una vez calculadas las covarianzas y salida del sistema en el paso anterior se realiza la corrección o estimación *a posteriori* en donde a partir de la medición con ruido de la señal de salida se calcula una ganancia la cual corregirá el error de estimación y por ende, proporcionará una medición más exacta. Finalmente, se calcula la nueva covarianza del proceso y se retorna a la primer fase. Las ecuaciones asociadas a la fase de corrección se muestran a continuación:

$$K_k = P_k^- \cdot H_k^T \cdot (H_k \cdot P_k^- \cdot H_k^T + R_k)^{-1}$$

$$\tilde{x}_k = \tilde{x}_k^- + K_k \cdot (\tilde{y}_k - h(\tilde{x}_k^-, u_k, k)) \quad (35)$$

$$P_k = (I - K_k \cdot H_k) \cdot P_k^-$$

El filtro Kalman presentado en este proyecto de investigación es parte una investigación realizada por el estudiante de maestría y también Co-director de este trabajo David Alberto Padilla. "Diseño de filtro de Kalman Extendido"(D. Padilla, comunicación personal, 28 de noviembre de 2019).

2.4. Estimador de perturbaciones

Las perturbaciones asociadas al modelo definen la referencia del sistema. Como consecuencia de esto, es necesario contar con un estimador de perturbaciones que determine con la mayor exactitud y rapidez las perturbaciones del sistema. Considere un sistema de la forma:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= A \cdot x + B \cdot u + B_d \cdot d \\ y &= C \cdot x\end{aligned}\tag{36}$$

Donde $x \in R^n$, $u \in R^m$, $d \in R^m$ e $y \in R^l$ representan los estados, señal de control, perturbación y vector de salidas mientras que A, B, C representan matrices del sistema con dimensiones de $n \times n$, $n \times m$ y $l \times n$, respectivamente.

Por motivo de simplicidad, asuma que las perturbaciones y sus derivadas están acotadas y tienden a un valor constante en un tiempo infinito, es decir, $\lim_{t \rightarrow \infty}(\dot{d}(t)) = 0$ o $\lim_{t \rightarrow \infty}(d(t)) = d_s$ con d_s como un vector constante. El siguiente observador en el dominio del tiempo puede ser empleado para estimar las perturbaciones en el sistema:

$$\begin{aligned}\dot{z} &= -L \cdot B_d \cdot (z + L \cdot x) - L \cdot (A \cdot x + B \cdot u) \\ d_{est} &= z + L \cdot x\end{aligned}\tag{37}$$

Donde d_{est} , z y L son la perturbación estimada, la variable interna del observador y la ganancia del observador respectivamente. Si se define el error de estimación de la perturbación como:

$$e_d = d_{est} - d \quad (38)$$

Se tiene que:

$$\dot{e}_d = -L \cdot B_d \cdot e_d - \dot{d} \quad (39)$$

Por lo cual la estabilidad del observador será garantizada si y solo si $-L \cdot B_d$ es Hurwitz de Li *et al.* (2014).

2.5. Regulación lineal cuadrática

La tarea de regulación o regulación automática puede definirse como aquella parte del control que se encarga de mantener los estados del sistema bajo el mismo punto de operación sin importar cualquier señal externa que perturbe su comportamiento estacionario según Rodríguez *et al.* (1997). Del mismo modo, un *regulador* lineal cuadrático se encargará de la misma tarea, con la diferencia de que, para lograrlo, al tratarse de una técnica de control óptimo, empleará un índice de desempeño *cuadrático* para finalmente encontrar una ley de control óptima y *lineal*. Adicionalmente, es posible distinguir cuatro categorías dentro del control LQR: continuos y discretos de horizonte finito o infinito.

Control LQR discreto de horizonte infinito.

Sea un sistema en tiempo discreto de la forma:

$$x_{k+1} = A \cdot x_k + B \cdot u_k \quad (40)$$

Se define un índice de performance representado por:

$$J = \frac{1}{2} * x_N^T \cdot S \cdot x_N + \frac{1}{2} * \sum_{k=0}^{N-1} x_k^T \cdot Q \cdot x_k + u_k^T \cdot R \cdot u_k \quad (41)$$

Donde Q , R y S son matrices reales, simétricas constantes y definidas positivas las cuales representan penalizaciones o pesos sobre la desviación de los estados, la señal de control y el valor final de los estados respectivamente. Una vez finalizado el proceso de optimización de 41 se obtiene una ley de control de la forma:

$$u_k^* = -K_k \cdot x_k \quad (42)$$

Con:

$$K_k = (R + B^T \cdot S_{K+1} \cdot B)^{-1} \cdot B^T \cdot S_{k+1} \cdot A \quad (43)$$

$$S_k = (A - B \cdot K_k)^T \cdot S_{K+1} \cdot (A - B \cdot K_k) + Q + K_k^T \cdot R \cdot K_k \quad (44)$$

Esta última ecuación (ver ec.44) se conoce como la ecuación matricial en diferencias de Riccati. A continuación si se asume que luego de un tiempo considerablemente grande la solución de la ecuación algebraica de Riccati tiende a una solución constante de forma que $S_k = S$ de forma

que las ecuaciones (ec.43) y (ec.44) se transforman en:

$$\begin{aligned}
 S &= A^T \cdot S \cdot A - A^T \cdot S \cdot B \cdot (R + B^T \cdot S \cdot B)^{-1} \cdot B^T \cdot S \cdot A + Q \\
 K &= (R + B^T \cdot S \cdot B)^{-1} \cdot B^T \cdot S \cdot A
 \end{aligned}
 \tag{45}$$

El resultado final de la estrategia de control LQR es determinar un conjunto de ganancias tales que estas son producto de resolver un problema de optimización cuadrático en el cual se definen matrices de ponderación para penalizar desviaciones en los estados (matriz Q) respecto a su punto de operación y otra para restringir el esfuerzo de control (matriz R), por ello, se comienza definiendo estas matrices (Mantz, 2003).

- Definición de la matriz Q y R

A pesar de la naturaleza intuitiva y en ocasiones empírica de la selección de la matriz Q y R, deben cumplirse ciertas condiciones.

Primero, la matriz Q es cuadrada y debe ser de dimensiones $n \times n$ donde n corresponde con el número de estados del sistema, el cual, y considerando que el modelo a trabajar será el modelo reducido encontrado en el apéndice D, se tiene que $n = 13$.

El segundo requisito sobre la matriz Q a tener en consideración es que esta matriz debe ser definida o semidefinida positiva, lo cual, entre diversas definiciones existentes, significa que todos sus valores propios deberán ser mayores o iguales a cero.

Finalmente, y aunque no constituye por si mismo un requisito de forma alguna, ha de tenerse en cuenta que cada valor de esta matriz tiene cierto significado, por ejemplo, mientras que

los elementos de la diagonal principal de la matriz representan penalizaciones directamente sobre los estados, los otros elementos representarán penalizaciones entre diferentes combinaciones de los mismos. Asignar valores a elementos que no sean de la diagonal principal de la matriz no suele ser recomendado a menos que se tenga cierto grado de experiencia con el modelo, por ello, se pueden definir los elementos de la matriz Q únicamente en su diagonal principal. Finalmente, los valores para cada elemento de la diagonal se pueden escoger de tal forma que correspondan al inverso del cuadrado del valor basal obtenido en simulación para cada estado con el objetivo de normalizar los pesos.

La matriz R por su parte tampoco tiene un criterio dado que permita definir sus pesos, esta dependerá del número de entradas del sistema y su definición también dependerá del modelo y criterio del diseñador. Una buena práctica consiste en iniciar con un valor de 1, dependiendo de los resultados obtenidos se puede aumentar o disminuir este valor si se desea una menor o mayor velocidad del sistema a un costo de menor o mayor esfuerzo de control.

2.6. Backstepping

Para sistemas no lineales son escasos los métodos para el diseño de control. Por lo tanto, la técnica de control no-lineal Backstepping se emplea para el desarrollo del control de glucosa en la sangre en el modelo no lineal de UVA/PADOVA(ver Fig1). “El Backstepping es un diseño de control no lineal basado en funciones de Lyapunov”(Ding, 2013,p.141).

En esta investigación se utilizó el *Backstepping iterativo* que presenta (Ding (2013)), este consi-

dera el siguiente sistema no lineal (ver eq.46).

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= x_2 + \phi_1(x_1) \\
 \dot{x}_2 &= x_3 + \phi_2(x_1, x_2) \\
 &\dots \\
 \dot{x}_{n-1} &= x_n + \phi_{n-1}(x_1, x_2, \dots, x_{n-1}) \\
 \dot{x}_n &= u + \phi_n(x_1, x_2, \dots, x_n)
 \end{aligned} \tag{46}$$

Donde x_i son los estados variables y u como entrada de control.

$$x_i \in \mathbb{R} \text{ para } i = 1, \dots, n$$

$$u \in \mathbb{R}$$

Para el sistema anterior de n pasos (ver ec.46) se presenta el siguiente diseño iterativo donde en cada intervalo, se escoge una función de Lyapunov (ver ec47) para establecer la estabilidad local.

$$v_i = \frac{1}{2} z_i^2, \text{ para } i=2, \dots, n, \tag{47}$$

Con,

$$\begin{aligned}
 z_1 &= x_1 \\
 z_i &= x_i - \alpha_{i-1}(x_1, \dots, x_{i-1}), \text{ para } i=2, \dots, n,
 \end{aligned} \tag{48}$$

Donde α_{i-1} para $i = 2, \dots, n$, son funciones de estabilización (control virtual) obtenidas a partir del

diseño iterativo de Backstepping.

Paso 1. Se suma y resta α_1 en la ec.(46) y se reemplaza z_1 .

$$\begin{aligned} \dot{z}_1 &= (x_2 - \alpha_1) + \alpha_1 + \phi_1(x_1) \\ &= z_2 + \alpha_1 + \phi_1(x_1) \end{aligned} \quad (49)$$

Se despeja α_1 de la ecuación (65). Dando como resultado el control intermedio del sistema.

$$\alpha_1 = -c_1 z_1 - \phi_1(x_1) \quad (50)$$

Por consiguiente, se reemplaza la ec.(66) en ec.(65).

$$\dot{z}_1 = -c_1 z_1 + z_2 \quad (51)$$

Paso 2. Se obtiene la dinámica z_2 como:

$$\begin{aligned} \dot{z}_2 &= \dot{x}_2 - \dot{\alpha}_1 \\ &= x_3 + \alpha_2(x_1, x_2) - \frac{\partial \alpha_1}{\partial x_1}(x_2 + \alpha_1(x_1)) \\ &= z_3 + \alpha_2 + \phi_2(x_1, x_2) - \frac{\partial \alpha_1}{\partial x_1}(x_2 + \alpha_1(x_1)) \end{aligned} \quad (52)$$

Finalmente, se diseña α_2 como:

$$\alpha_2 = -z_1 - c_1 - z_2 - \phi_2(x_1, x_2) + \frac{\partial \alpha_1}{\partial x_1}(x_2 + \phi_1(x_1)) \quad (53)$$

Por lo tanto, la dinámica z_2 esta dada por la ecuación 54,

$$\dot{z}_2 = -z_1 - c_2 z_2 + z_3 \quad (54)$$

Se cancelan los términos no lineales en α_2 para estabilizar la dinámica z_2 y hallar La ecuación resultante de Lyapunov,

$$\begin{aligned} v_1 &= v_1 + v_2 \\ \dot{v}_1 &= \dot{v}_1 + \dot{v}_2 \\ \dot{v}_1 &= -c_1 z_1 - c_2 z_2 \end{aligned} \quad (55)$$

Finalmente para asegurar la estabilidad del sistema se definen las constante c_1 y c_2 positivamente.

2.7. Simulador metabólico de diabetes tipo I

Según las universidades de Padua y Virginia el sistema UVA / Padova T1DMS utiliza el conocimiento cuantitativo del metabolismo de glucosa-insulina para crear un modelo cinético del mismo (UVA / Padova). Esto con el fin de proporcionar estimaciones de los principales flujos de glucosa insulina. Dichos parámetros son empleados para que a partir del sistema el simulador metabólico de diabetes tipo I (T1DMS) simule el metabolismo de la glucosa y su regulación por la insulina durante una comida a nivel de órganos y tejidos.

Este simulador T1DMS se encuentra implementado por Simulink/MATLAB (ver fig.9) por medio de una interfaz gráfica que permite diseñar un experimento que optimiza los algoritmos de control para la precisión e identificación rastros individuales de glucosa en tiempo real. Como dato

importante el T1DMS ha sido aceptado por la FDA como sustituto de los estudios preclínicos en animales para varios escenarios del sistema de control de glucosa según El Grupo Epsilon (TEG).

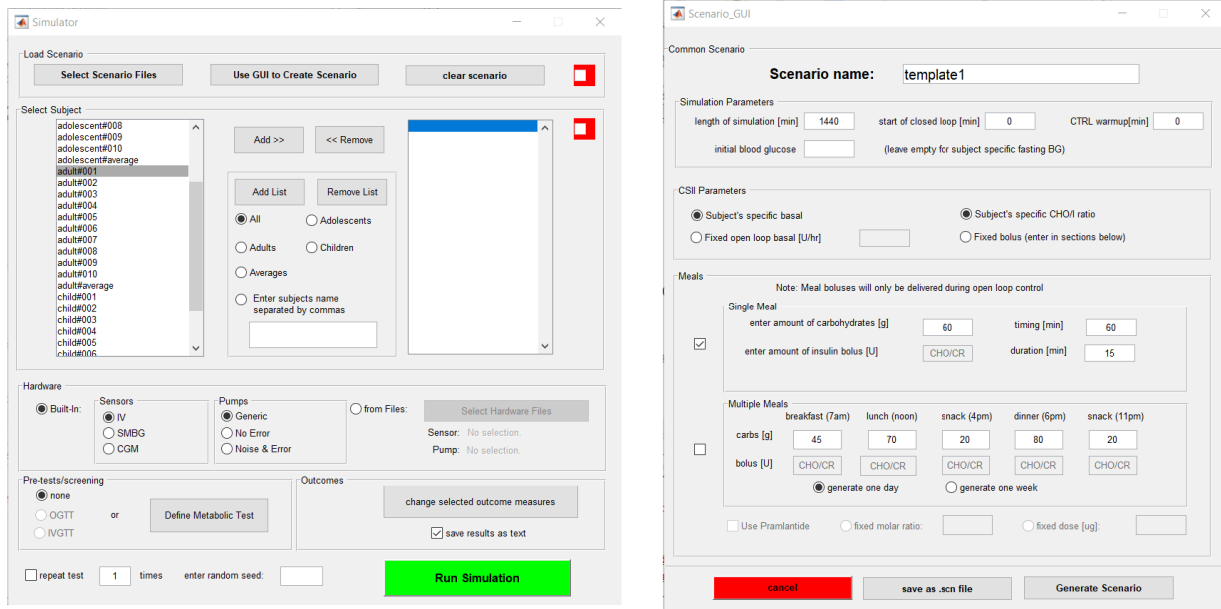


Figura 9. Simulador y Parámetros T1DMS de UVA/PADOVA

2.8. Análisis de cuadrícula de variabilidad de control

El Análisis de cuadrícula de variabilidad de control (CVGA) según Magni *et al.* (2008) consta de una representación gráfica compuesta de nueve regiones en los cuales es clasificado el nivel de desempeño del controlador. Estos cuadrantes están asociados a los valores máximos y mínimos de los niveles de glucosa en la sangre presentados por un paciente en un determinado periodo de tiempo.

El procedimiento para obtener el CVGA de un paciente inicia de la siguiente forma: dado un tiempo específico de monitoreo en el paciente, se calculan los valores máximos y mínimos de glucosa en la sangre de tal forma que este dato pueda ser representado en un plano XY; El eje X estará

asociado al valor mínimo de glucosa registrado mientras que el Y corresponderá al valor máximo. A su vez, cada transición entre regiones estará dada cada 20 mg/dl comenzando desde 110 mg/dl y descendiendo hasta 50 mg/dl mientras que los valores sobre el eje Y estarán comprendidos entre 110 mg/dl y 400 mg/dl como lo muestra la figura 10.

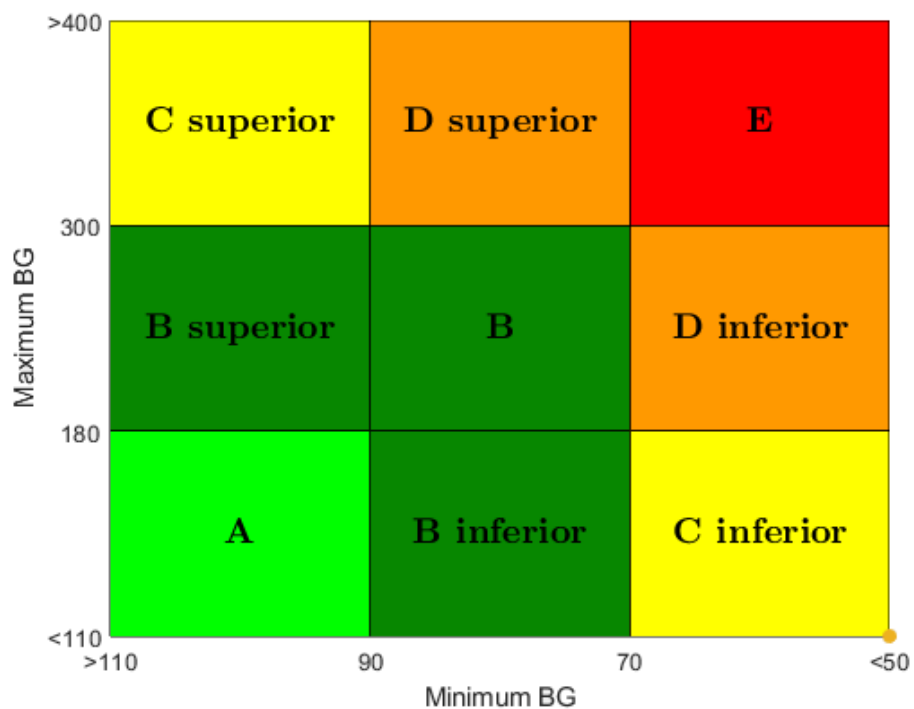


Figura 10. Ejemplo de matriz cvga

De acuerdo a los valores máximos y mínimos es posible ubicar el desempeño del controlador en determinada región, cada una de estas mostrará cierta característica en particular sobre los resultados obtenidos con la estrategia de control permitiendo clasificarlo como un control aceptable, con desviaciones aceptables, no aceptables o finalmente como una estrategia de control no apropiada. De acuerdo a la figura TAL las clasificaciones comprenden principalmente las regiones A (*accura-*

te control), B (*benign deviations*), C (*over-correction*), D (*failure to deal*) y E (*erroneous control*), algunas con ciertas subcategorías. (Magni *et al.* (2008))

- **A:** Comprende niveles mínimos de glucosa entre 110-90 mg/dl y máximos entre 110-180 mg/dl.
- **B inferior:** Comprende niveles mínimos de glucosa entre 90-70 mg/dl y máximos 110-180 mg/dl. Caracterizada también por pequeñas desviaciones benignas llevando a cuadros de hipoglicemia.
- **B:** Comprende niveles mínimos de glucosa entre 90-70 mg/dl y máximos 180-300 mg/dl.
- **B superior:** Comprende niveles mínimos de glucosa entre 110-90 mg/dl y máximos 180-300 mg/dl. Caracterizada también por pequeñas desviaciones benignas llevando a cuadros de hiperglicemia.
- **C inferior:** Comprende niveles mínimos de glucosa por debajo de 70 mg/dl y máximos 110-180 mg/dl. Se caracteriza por una sobre corrección de hiperglicemia.
- **C superior:** Comprende niveles mínimos de glucosa entre 110-90 mg/dl y máximos mayores a 300 mg/dl. Se caracteriza por una sobre corrección de hipoglicemia.
- **D inferior:** Comprende niveles mínimos de glucosa por debajo de 70 mg/dl y máximos 180-300 mg/dl. Se caracteriza por el fracaso en el tratamiento de la hipoglicemia.
- **D superior:** Comprende niveles mínimos de glucosa entre 90-70 mg/dl y máximos mayores a 300 mg/dl. Se caracteriza por el fracaso en el tratamiento contra la hiperglicemia.

- **E:** Comprende niveles mínimos de glucosa menores a 70 mg/dl y máximos a 300 mg/dl. Esta última región evidencia fallas en el controlador considerando que no es posible evitar que se presenten casos de hipoglicemia como de hiperglicemia.

3. Esquema de control propuesto

El esquema de control propuesto en este proyecto consiste en realizar un control realimentado con estados estimados, estimar la ingesta de glucosa con el fin de generar referencias con perfiles similares a las curvas de glucosa de un sujeto sano. El esquema se divide en 5 bloques: estimador de perturbaciones, generador de referencia, estimador de estados, modelo del paciente y el controlador (en el que se diseña dos tipos de controladores: LQR o Backstepping).

Este esquema se valida inicialmente en el paciente conocido como adulto1 del modelo UVA/PADOVA y luego los resultados son ampliados a los demás pacientes cuyos parámetros pueden ser encontrados en el apéndice A. El esquema de control planteado se observa en la figura 11.

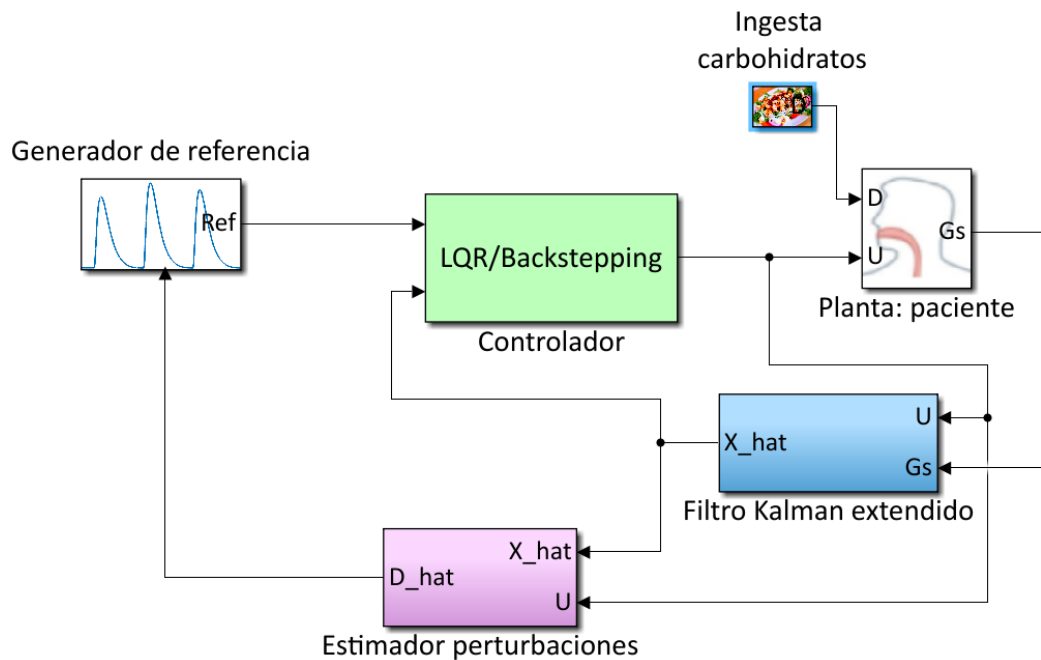


Figura 11. Esquema de control

A continuación se describe cada uno de los bloques.

Estimador de perturbaciones

Este bloque se encarga de estimar los carbohidratos ingeridos por el paciente, de tal forma que sea posible a partir de dicha estimación, generar una trayectoria de glucosa como referencia.

Generador de referencia

La forma de obtener esta trayectoria consiste en aplicar un filtro a la ingesta de carbohidratos estimada. Este filtro está representado por una función de transferencia que depende de cada paciente y es obtenida a través del TIDMS.

Estimador de Estados

El estimador de estados consiste en un Filtro Kalman Extendido (EKF) que se encarga de estimar todos los estados del modelo a partir de la medición de la glucosa intersticial. La razón para usar un EKF en lugar de uno Filtro Kalman Básico es por la no linealidad del proceso.

Modelo del Paciente

Este bloque contiene el modelo no lineal del pacientes representado por diecisiete (17) estados y dos (2) entradas (señal de control y perturbación).

Controlador

Este bloque comprende las estrategias de control estudiadas en este proyecto: LQR y Backstepping.

Ambas estrategias contemplan el uso de un valor de insulina basal que dependerá del paciente.

4. Sintonización de los sistemas de control

4.1. Sintonización del estimador de perturbaciones

Para sintonizar este estimador discreto se usa el modelo del paciente linealizado en sus condición basal y se usa el comando *c2d* de MATLAB para generar la versión discreta de las matrices A , B y B_d . De tal forma se obtienen sus equivalentes en el dominio discreto G , H y H_d . Donde:

$$H_d = \begin{bmatrix} 9.0e-08 & 1.056e-09 & 0 & 0 & 0.98 & 0.017 & 0.00019 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 8.83e-09 \end{bmatrix}^T$$

De acuerdo con (ec.39) se debe escoger una ganancia L de tal forma que $-L \cdot H_d$ sea Hurwitz. Es decir, tenga sus autovalores dentro del círculo unitario. Escogiendo un valor de:

$$L = 0.005 \cdot \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

Se tiene:

$$-L \cdot B_d = -0.0050$$

Finalmente, se describe este observador en Simulink. La representación cuenta con un bloque denominado "*observador_perturbaciones*" (ver fig12) cuyas entradas corresponden a la señal de control y a los estados estimados por el filtro kalman extendido. Por último, la salida representa la ingesta de carbohidratos estimada que es utilizada para generar la trayectoria de referencia del

sistema una vez se le aplica un filtro.

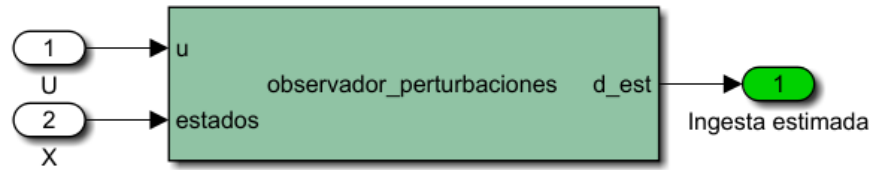


Figura 12. Representación en diagramas de bloques del estimador de perturbaciones en Simulink

4.1.1. Generación de referencia.

Las funciones de transferencia dadas por el simulador T1DMS descrito por Man C. (2014) se utilizan para generar las referencias de cada uno de los pacientes, estas son:

$$tf_1 = z^{-11} \frac{5.97e-5 \cdot z^{-1}}{1 - 1.957 \cdot z^{-1} + 0.957 \cdot z^{-2}}$$

$$tf_2 = z^{-9} \frac{2.014e-5 \cdot z^{-1} - 2.014e-5 \cdot z^{-2}}{1 - 3.73 \cdot z^{-1} + 5.221 \cdot z^{-2} - 3.24 \cdot z^{-3} + 0.75 \cdot z^{-4}}$$

$$tf_3 = z^{-12} \frac{4.7e-5 \cdot z^{-1}}{1 - 1.949 \cdot z^{-1} + 0.9493 \cdot z^{-2}}$$

$$tf_4 = z^{-7} \frac{4.85e-5 \cdot z^{-1}}{1 - 0.987 \cdot z^{-1} - 0.994 \cdot z^{-2} + 0.982 \cdot z^{-3}}$$

$$tf_5 = \frac{4.093e-5 \cdot z^{-1}}{1 - 0.9893 \cdot z^{-1} - 0.9919 \cdot z^{-2} + 0.9816 \cdot z^{-3}}$$

$$tf_6 = z^{-12} \frac{5.519e-5 \cdot z^{-1}}{1 - 9.72 \cdot z^{-1} + 0.9721 \cdot z^{-2}}$$

$$tf_7 = z^{-2} \frac{2.454e-5 \cdot z^{-1}}{1 - 2.381 \cdot z^{-1} + 1.775 \cdot z^{-2} - 0.3935 \cdot z^{-3}}$$

$$tf_8 = z^{-12} \frac{2.45e-5 \cdot z^{-1}}{1 - 1.9686 \cdot z^{-1} + 0.9861 \cdot z^{-2}}$$

$$tf_9 = z^{-9} \frac{3.67e-5 \cdot z^{-1}}{1 - 1.981 \cdot z^{-1} + 0.9812 \cdot z^{-2}}$$

$$tf_{10} = z^{-12} \frac{4.01e-5 \cdot z^{-1}}{1 - 1.965 \cdot z^{-1} + 0.9651 \cdot z^{-2}}$$

4.2. Sintonización del observador de estados

- Cálculo del jacobiano

Se calculan F_k y H_k de acuerdo con las (ec.33) y (ec.34). Para el caso de F_k se obtiene una matriz \mathbf{F} de dimensiones 13x13 cuyas componentes $\mathbf{F} [i,j]$ diferentes de cero son:

$$\begin{aligned}
\mathbf{F}[1,1] &= -k1 - kp2 & \mathbf{F}[2,1] &= k1 \\
\mathbf{F}[13,1] &= \frac{1}{ts \cdot vg} & \mathbf{F}[1,2] &= k2 \\
\mathbf{F}[2,2] &= \frac{gt \cdot (vmo + vmx \cdot x)}{(gt + kmo)^2} - \frac{vmo + vmx \cdot x}{gt + kmo} - k2 & \mathbf{F}[3,3] &= -m2 - m4 \\
\mathbf{F}[4,3] &= m2 & \mathbf{F}[9,3] &= \frac{ki}{vi} \\
\mathbf{F}[10,3] &= \frac{p2u}{vi} & \mathbf{F}[3,4] &= m1 \\
\mathbf{F}[4,4] &= -m1 - m3 & \mathbf{F}[5,5] &= -kqri \\
\mathbf{F}[1,7] &= \frac{f \cdot kabs}{bw} & \mathbf{F}[7,7] &= -kabs \\
\mathbf{F}[1,8] &= -kp3 & \mathbf{F}[8,8] &= -ki \\
\mathbf{F}[8,9] &= ki & \mathbf{F}[9,9] &= -ki \\
\mathbf{F}[2,10] &= \frac{-gt \cdot vmx}{gt + kmo} & \mathbf{F}[10,10] &= -p2u \\
\mathbf{F}[3,11] &= ka1 & \mathbf{F}[11,11] &= -ka1 - kd \\
\mathbf{F}[12,11] &= kd & \mathbf{F}[3,12] &= ka2 \\
\mathbf{F}[12,12] &= -ka2 & \mathbf{F}[13,13] &= \frac{-1}{ts}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\mathbf{F}[6,5] &= kqri + qsto2 \cdot (\alpha \cdot (\tanh(\alpha \cdot (qsto1 + qsto2 - D \cdot b))^2 - 1) - \\
&\quad \beta \cdot (\tanh(\beta \cdot (qsto1 + qsto2 - D \cdot c))^2 - 1) \cdot \left(\frac{kmax}{2} - \frac{kmin}{2}\right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\mathbf{F}[7,5] &= -qsto2 \cdot (\alpha \cdot (\tanh(\alpha \cdot (qsto1 + qsto2 - D \cdot b))^2 - 1) - \\
&\quad \beta \cdot (\tanh(\beta \cdot (qsto1 + qsto2 - D \cdot c))^2 - 1) \cdot \left(\frac{kmax}{2} - \frac{kmin}{2}\right)
\end{aligned}$$

$$\mathbf{F} [6,6] = qsto2 \cdot (\alpha \cdot (B^2 - 1) - \beta \cdot (A^2 - 1)) \cdot \left(\frac{kmax}{2} - \frac{kmin}{2}\right) -$$

$$\left(\frac{kmax}{2} - \frac{kmin}{2}\right) \cdot (B - A + 2) - kmin$$

$$\mathbf{F} [7,6] = kmin + \left(\frac{kmax}{2} - \frac{kmin}{2}\right) \cdot (B - A + 2) - qsto2 \cdot \alpha \cdot (B^2 - 1) -$$

$$\beta \cdot (A^2 - 1)) \cdot \left(\frac{kmax}{2} - \frac{kmin}{2}\right)$$

Con:

$$A = \tanh(\beta \cdot (qsto1 + qsto2 - D \cdot c))$$

$$B = \tanh(\alpha \cdot (qsto1 + qsto2 - D \cdot b))$$

Mientras que para H_k :

$$H_k = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

4.3. Sintonización de los controladores

4.3.1. Sintonización del controlador LQR. Se diseña la matriz Q como una matriz

diagonal cuyos pesos corresponden al inverso de los valores basales de los estados, es decir:

$$Q = \text{diag} \left\{ \frac{1}{g_{pb}}, \frac{1}{g_{1b}}, \frac{1}{I_{pb}}, \frac{1}{I_{Lb}}, \frac{1}{Q_{sto1b}}, \frac{1}{Q_{sto2b}}, \frac{1}{Q_{gutb}}, \frac{1}{X_{Lb}}, \frac{1}{I_b}, \frac{1}{X_b}, \frac{1}{I_{sc1b}}, \frac{1}{I_{sc2b}}, \frac{k_q}{G_{sb}} \right\}$$

Mientras que R se define como el inverso de los valores basales de tasa de infusión de insulina (IIR) para cada adulto, es decir:

$$R = \frac{k_r}{IIR}$$

Mientras que k_q y k_r son parámetros variables que se determinan empíricamente dependiendo del paciente.

Tabla 1

Valores de K_q y k_r para las matrices de peso de los pacientes

Adulto#	valor K_q	valor K_r
1	21000	1.5
2	21000	1.5
3	15000	1.5
4	17000	1
5	50000	10
6	17000	80
7	13600	180
8	25000	300
9	19000	15
10	35000	0.5

Con las matrices de peso definidas anteriormente de acuerdo a los valores basales de los estados e insulina encontrados en el apéndice B se obtienen las respectivas ganancias:

Tabla 2
Ganancias del controlador usando la técnica LQR

Adulto#	Ganancias
1	[-1.14,-1.04,40.89,13.00,-0.0099,-0.012,-0.0134,0.66,0.368,16.96,0.5371,2.408,-6.836e-05]
2	[-0.78, -0.75, 29.0, 8.9, -6.8e-3, -8.3e-3, -9.0e-3, 0.44, 0.27, 20.0, 0.59, 2.6, -8.7e-5]
3	[-0.961,-0.886,29.35,10.49,-0.0089,-0.011,-0.0125,0.426,0.323,23.75,0.496,1.92,-3.36e-05]
4	[-0.724,-0.704,49.60,13.94,-0.0088,-0.0094,-0.0099,0.52,0.35,20.79,0.59,2.238,-3.59e-05]
5	[-0.704,-0.69,21.08,6.63,-0.0087,-0.0091,-0.0095,0.2609,0.175,6.48,0.46,1.7,-2.51e-05]
6	[-0.10731,-0.1,6.66,2.59,-0.0010,-0.00127,-0.0014,0.0136,0.01,3.57,0.244,0.955,-1.82e-06]
7	[-0.204, -0.2, 5.34, 1.99, -0.003, -0.0038, -0.004, 0.036, 0.03, 1.87, 0.24, 0.963, -2.81e-6]
8	[-0.08, -0.07, 4.41, 1.65, -6.73e-4, -7.04e-4, -7.26e-4, 0.01, 0.0135, 1, 0.2, 0.736, -6.2e-7]
9	[-0.27, -0.27, 15.0, 4.6, -3.1e-3, -3.5e-3, -3.7e-3, 0.08, 0.06, 6.0, 0.39, 1.3, -1.2e-5]
10	[-1.4, -1.3, 52.0, 14.0, -0.013, -0.015, -0.017, 1.9, 1.0, 28.0, 0.69, 2.5, -1.7e-4]

4.3.2. Sintonización del controlador Backstepping. La técnica de control no lineal Backstepping con su diseño recursivo de controles intermedios, busca resolver los problemas de estabilización de la glucosa en sangre, pese a la ingesta de carbohidratos tomada como perturbación.

A continuación se presenta el procedimiento del diseño del controlador Backstepping definido paso

a paso. Primero, para simplificar el proceso, se considera el sistema no lineal de trece estados del modelo reducido de UVA/PADOVA encontrado en el apéndice D. Acto seguido, se reorganizan y se representan los trece estados de manera comprensible (ver ec.56)(ver apéndice F). Igualmente, se considera como entrada de control la insulina subcutánea $IIR(t)$, la perturbación de la ingesta como $D \cdot \delta(t)$.

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= -(1/t_s)x_1 + ((1/t_s)/v_g)x_2 \\
\dot{x}_2 &= -(k_{p2} + k_1)x_2 - k_{p3}x_7 + ((k_{abs}f)/(bw))x_4 + k_2x_3 + (k_{p1} - f_{cns}) \\
\dot{x}_3 &= -k_2x_3 + k_1x_2 - (((v_{m0} + v_{mx}x_{10})x_3)/(k_{m0} + x_3)) \\
\dot{x}_4 &= -k_{abs}x_4 + k_{max}x_5 \\
\dot{x}_5 &= -k_{max}x_5 + k_{gri}x_6 \\
\dot{x}_6 &= -k_{gri}x_6 + D \cdot \delta(t) \\
\dot{x}_7 &= -k_ix_7 + k_ix_8 \\
\dot{x}_8 &= -k_ix_8 + (k_i/v_i)x_{11} \\
\dot{x}_9 &= -(m_1 + m_3)x_9 + m_2x_{11} \\
\dot{x}_{10} &= -p_{2u}x_{10} + (p_{2u}/v_i)x_{11} - (p_{2u}\dot{b}) \\
\dot{x}_{11} &= -(m_2 + m_4)x_{11} + m_1x_9 + k_{a1}x_{13} + k_{a2}x_{12} \\
\dot{x}_{12} &= -k_{a2}x_{12} + k_dx_{13} \\
\dot{x}_{13} &= -(k_d + k_{a1})x_{13} + IIR(t)
\end{aligned} \tag{56}$$

Se escoge la función de Lyapunov (v_1) (ver ec.57).

$$v_1 = \left(\frac{1}{2}\right) z_1^2 \tag{57}$$

Se deriva la ecuación 57:

$$\dot{v}_1 = z_1 \dot{z}_1 \quad (58)$$

Se elige una variable z_1 de tal manera que a medida que z_1 se acerca a cero, x_1 se acerca a x_{1ref} es decir,

$$z_1 = x_{1ref} - x_1 \quad (59)$$

$$\dot{z}_1 = \dot{x}_{1ref} - \dot{x}_1 \quad (60)$$

$$\dot{x}_1 = -(1/t_s)x_1 + ((1/t_s)/v_g)x_2$$

De esta forma el controlador propuesto debe tener la capacidad de rastrear los puntos de ajuste en presencia de no linealidades y perturbaciones desajustadas en el sistema.

En la ecuación 60 se aplica una entrada de control virtual α_1 en lugar de x_2 . La diferencia entre estos se expresa mediante la dinámica z_2 como se ver a continuación:

$$z_2 = x_2 - \alpha_1 \quad (61)$$

Para determinar α_1 en términos de las variables de estados, se reemplaza $x_2 = z_2 + \alpha_1$ en (ec.60)

$$\dot{z}_1 = \dot{x}_{1ref} + (1/t_s)x_1 - ((1/t_s)/v_g)(z_2 + \alpha_1) \quad (62)$$

Se reemplaza (ec.62) en (ec.58),

$$\dot{v}_1 = z_1 \cdot (x_1 \dot{x}_{ref} + (1/t_s)x_1 - ((1/t_s)/v_g)(z_2 + \alpha_1)) \quad (63)$$

α_1 se selecciona de esta manera:

$$\alpha_1 = t_s v_g (x_1 \dot{x}_{ref} + c_1 z_1 + x_1/t_s) \quad (64)$$

Se reemplaza (ec.64) en (ec.63),

$$\dot{v}_1 = -c_1 z_1^2 - (1/t_s)(1/v_g)z_1 z_2 \quad (65)$$

El proceso anterior se repite de la siguiente manera:

$$v_2 = v_1 + \left(\frac{1}{2}\right) z_2^2 \quad (66)$$

$$\dot{v}_2 = \dot{v}_1 + z_2 \dot{z}_2 \quad (67)$$

La (ec.61) se deriva y se reemplaza $x_7 = z_3 + \alpha_2$ como lo muestra la siguiente ecuación:

$$\dot{z}_2 = \dot{x}_2 - \dot{\alpha}_1$$

$$\dot{x}_2 = -(k_{p2} + k_1)x_2 - k_{p3}(z_3 + \alpha_2) + ((k_{abs}f)/(bw))x_4 + k_2 x_3 + (k_{p1} - f_{cns}) \quad (68)$$

$$\dot{\alpha}_1 = -v_g(x_1/t_s - x_2/(t_s v_g))$$

Luego, la (ec.68) y la (ec.65) se reemplaza en (ec.67).

$$\begin{aligned} \dot{v}_2 &= -c_1 z_1^2 - (1/t_s)(1/v_g)z_1 z_2 + z_2 \dot{z}_2 \\ \dot{v}_2 &= -c_1 z_1^2 + z_2 \cdot (- (1/t_s)(1/v_g)z_1 + \dot{z}_2) \end{aligned} \quad (69)$$

$$\begin{aligned} \dot{v}_2 &= -c_1 z_1^2 + z_2 \cdot (- (1/t_s)(1/v_g)z_1 - (k_{p2} + k_1)x_2 - k_{p3}(z_3 + \alpha_2) + ((k_{abs}f)/(bw))x_4 \\ &\quad + k_2 x_3 + (k_{p1} - f_{cns}) - (-v_g(x_1/t_s - x_2/(t_s v_g)))) \end{aligned} \quad (70)$$

α_2 se despeja de la (ec.70),

$$\begin{aligned} \alpha_2 &= (k_{p1} - f_{cns} - (k_1 + k_{p2})x_2 + c_2 z_2 + k_2 x_3 + v_g(x_1/t_s - x_2/(t_s v_g)) \\ &\quad + z_1/(t_s v_g) + (k_{abs}f x_4)/bw)/k_{p3} \end{aligned} \quad (71)$$

Se reemplaza (ec.71) en (ec.70) para hallar \dot{v}_2 ,

$$\dot{v}_2 = -c_1 z_1^2 - c_2 z_2^2 - k_{p3} z_2 z_3 \quad (72)$$

Se realiza de manera iterativa el procedimiento anterior con los errores entre los estados y los controles intermedios siguientes:

$$z_4 = x_8 - \alpha_3$$

$$z_5 = x_{11} - \alpha_4$$

$$z_6 = x_{12} - \alpha_5$$

Siguiendo paso por paso hasta que finalmente se obtiene la ley de control real $IIR(t)$. Una vez encontrado el control real, la ecuación final de Lyapunov queda de la siguiente manera,

$$\dot{v}_6 = -c_1z_1^2 - c_2z_2^2 - c_3z_3^2 - c_4z_4^2 - c_5z_5^2 - c_6z_6^2 \quad (73)$$

Para determinar si \dot{v}_6 es definida negativamente, las ganancias $c_1, c_2, c_3, c_4, c_5, c_6$ se definen de manera positiva para garantizar que el sistema sea asintóticamente estable según el teorema de Lyapunov.

Con el fin de optimizar el sistema, los valores de las ganancias varían dependiendo de los parámetros que corresponde a cada paciente como se puede ver en la tabla siguiente tabla 9.

Tabla 3
Ganancias del controlador usando la técnica Backstepping

Adulto#	Ganancias
	$c_1, c_2, c_3, c_4, c_5, c_6, c_7, c_8$
1	[0.0101, 0.0101, 0.0101, 0.0101, 0.0101, 0.039991108189, 0.101, 0.5899]
2	[0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.0001, 0.0385122364, 0.135429667729691, 1]
3	[0.00012344, 0.00012344, 0.00012344, 0.00012344, 0.00012344, 0.0218669, 0.1412355, 0.1412355]
4	[0.002344, 0.002344, 0.002344, 0.002344, 0.002344, 0.02585158955622, 0.0810691965, 1]
5	[0.100822288575096, 0.100822288575096, 0.0994472116210083, 0.100822288575096, 0.101076479537195, 0.00713888880119192, 0.0777340227585642, 0.9900]
6	[0.14684312, 0.14684312, 0.14684312, 0.14684312, 0.14684312, 0.10181, 0.0510151, 0.99]
7	[0.0184684312, 0.0184684312, 0.0184684312, 0.0184684312, 0.0184684312 0.050181, 0.0812465, 1]
8	[0.00101, 0.00101, 0.00101, 0.00101, 0.001101, 0.0700, 1.1411, 0.9900]
9	[0.200823254624939, 0.153782650602576, 0.197199364577732, 0.209181163828521, 0.0482848004912063, 0.0080, 0.2050, 1]
10	[0.00101, 0.00101, 0.00101, 0.00101, 0.00101, 0.0100, 0.0280, 0.9900]

4.3.3. Restricciones. Se establecen las siguientes condiciones para los controladores LQR y Backstepping:

- Dada la naturaleza física de la señal de control no es posible obtener una tasa de infusión de insulina negativa, por ende, se restringe a un valor de cero si en cierto instante la ley de control calculada es menor a este valor.
- La ley de control se lleva a cero si la derivada en la glucosa subcutánea es negativa.
- La cantidad de insulina total administrada a un paciente no podrá superar un valor diario equivalente a la mitad de la masa corporal del paciente unidades, si esto sucede, la ley de control se fuerza a cero.

5. Validación *in silico* del esquema de control

Se sintonizaron los controladores para un conjunto de pacientes cuyos parámetros se encuentran en los apéndices A y D. Los resultados mostrados a continuación corresponden al paciente conocido como adulto1. Para validar el desempeño del esquema de control se ha simulado mediante el siguiente protocolo.

Tabla 4
Protocolo de ingesta de alimentos

Desayuno		Almuerzo		Comida	
Tiempo	gCHO	Tiempo	gCHO	Tiempo	gCHO
6 A.M	50	2 P.M	60	10 P.M	55

5.1. Estimador de perturbaciones y observador de estados

El desempeño alcanzado por parte del estimador de perturbaciones se comparó entre la ingesta real respecto a la obtenida por el estimador previamente diseñado.

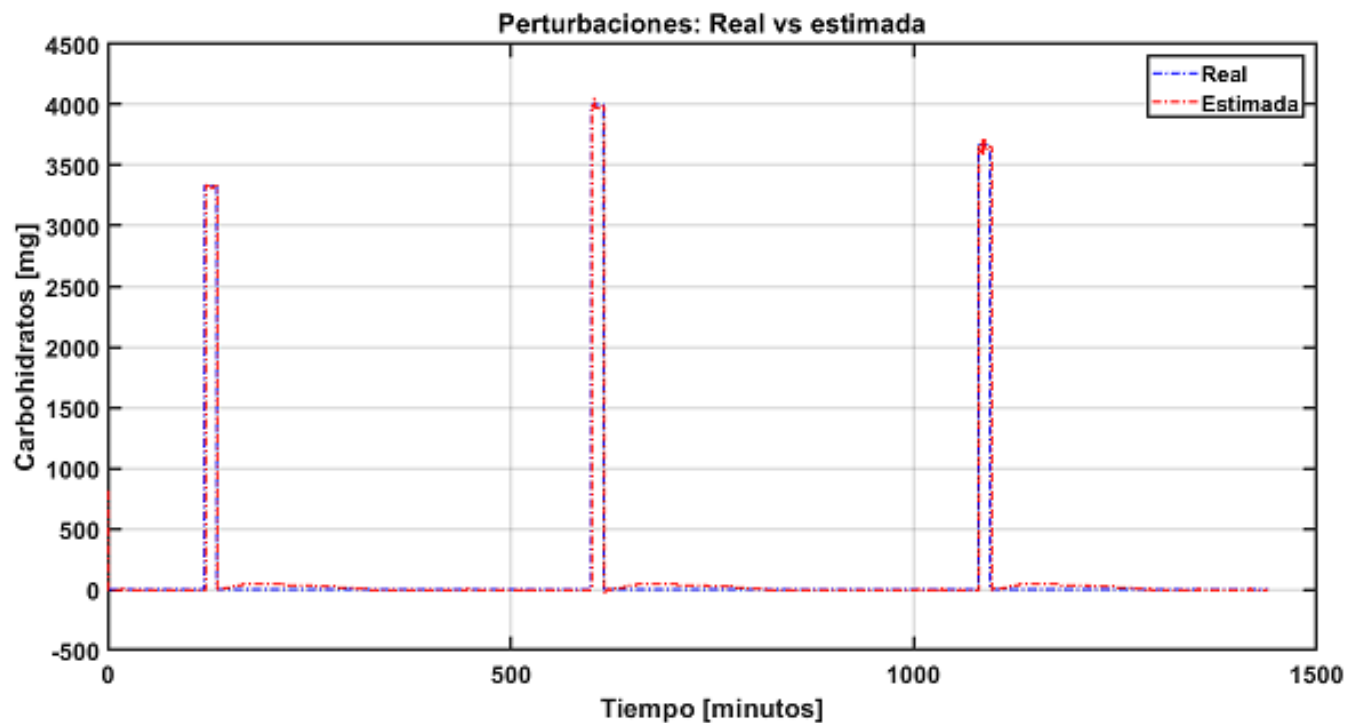


Figura 13. Comparación entre perturbación real y estimada

El protocolo permite comparar el estimador de perturbaciones con la perturbación real para el adulto1. Esto permite establecer de manera visual que el error en la estimación es mínimo. No obstante, para cuantizar el error porcentual en la estimación se llevó a cabo otra prueba con un total de 9 ingestas de carbohidratos llevando a un error del 8.67%.

Por otra parte, la comparación entre la estimación de la ingesta de alimento también permite contrastar las trayectorias de referencia para el paciente bajo dos escenarios: el primero, en el cual la estimación de la perturbación es ideal, y la segunda, el caso contrario. Para esto se tomaron las dos perturbaciones -real y estimada- y se les aplicó el filtro tf_1 de la sección 4.1.1. El resultado se muestra en la figura 14.

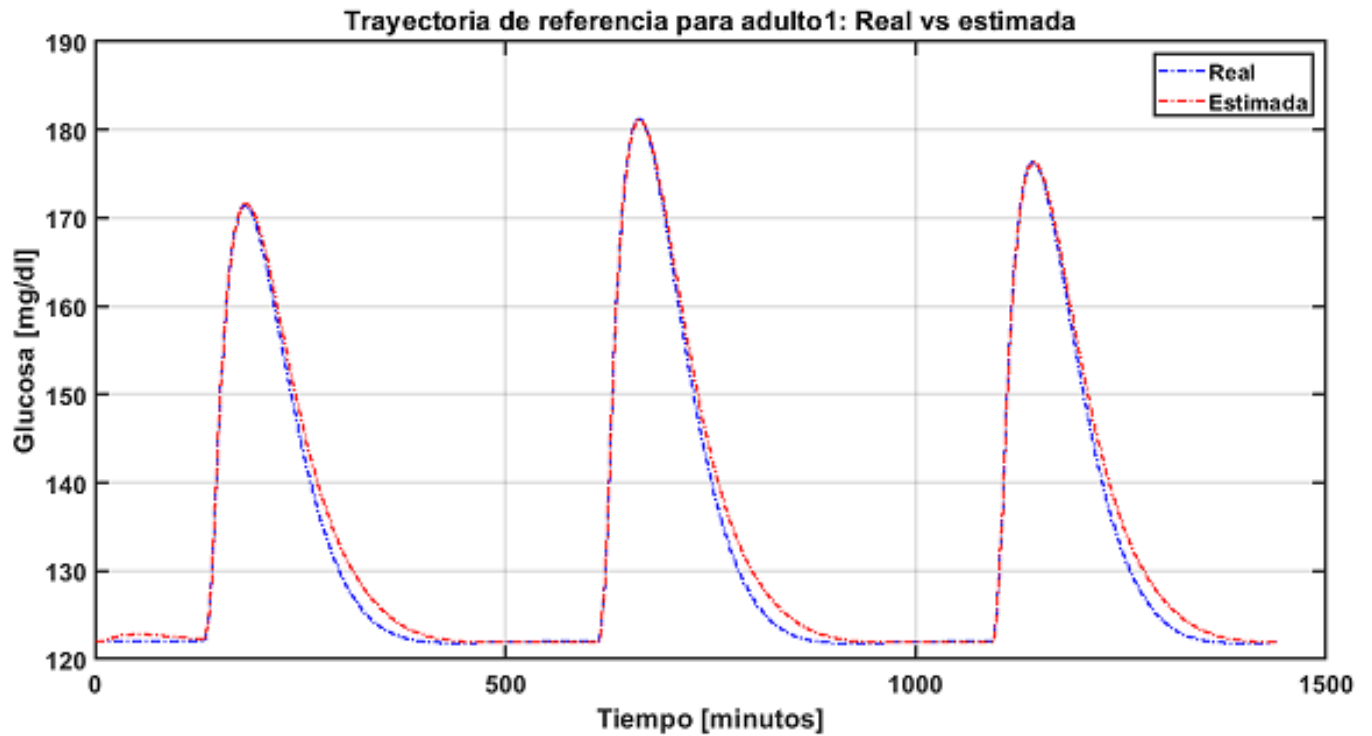


Figura 14. Comparación entre trayectorias de referencia con perturbación real y estimada

El resultado de esta comparación continúa reflejando el buen desempeño del estimador de perturbaciones que, pese a tener una estimación errónea en el primer instante de simulación, debido posiblemente a condiciones iniciales además de tener ligeros retardos luego de la ingesta de cada comida, esto no supone variaciones considerables en la trayectoria de referencia final.

Por otra parte, con el objetivo de medir el desempeño del observador de estados, se comparó la medida real de glucosa subcutánea frente a la estimada por el Filtro Kalman Extendido.

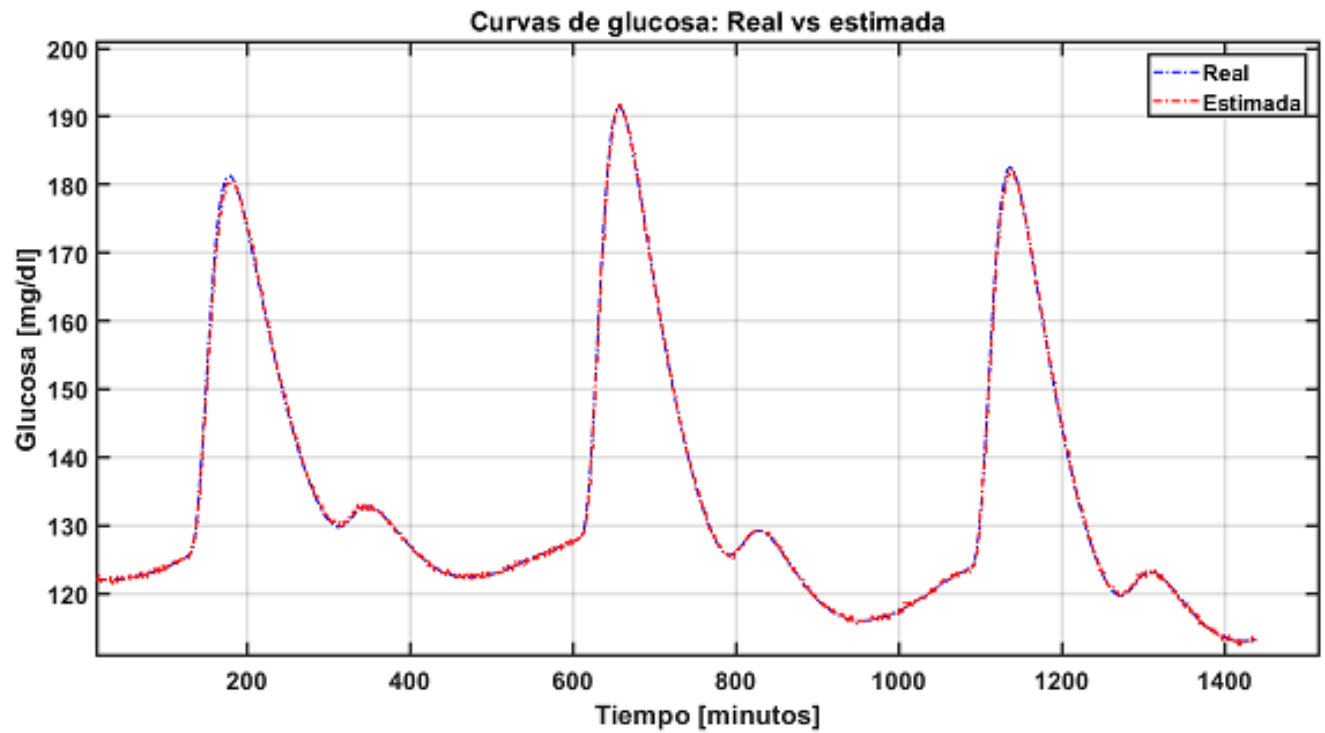


Figura 15. Comparación entre curva de glucosa real y estimada por el Filtro kalman Extendido

Al observar la comparación entre ambas curvas de glucosa subcutánea, real y estimada, se considera que el filtro Kalman extendido está sintonizado de manera óptima.

Finalmente, se elaboró una tabla con los errores de medición de todos los estados del paciente: adulto1.

Tabla 5

Error en medición de estados usando filtro Kalman extendido

Estado	Error IAE	Error promedio %
G_p	1187	0.2848
G_t	508.4	0.3583
I_p	27.5	0.1457
I_L	13.04	0.1455
Q_{sto1}	1.275e+05	1.763
Q_{sto2}	5.56e+05	4.274
Q_{gut}	7.37e+04	5.898
X^L	133.9	0.050616
I	225.9	0.0814
X	415.8	1.44
I_{sc1}	851.4	0.2897
I_{sc2}	359	0.1451
G_s	506.1	0.1608

Con los resultados de la tabla 5 se confirma el funcionamiento óptimo del filtro de Kalman Extendido, al observar por estados que el error IAE y el error promedio muestran valores considerablemente bajos.

5.2. Controlador LQR y Backstepping

Una vez diseñados los controladores LQR y Backstepping se comparan las curvas de glucosa obtenidas respecto a la trayectoria de referencia estimada del adulto1 (ver fig. 16).

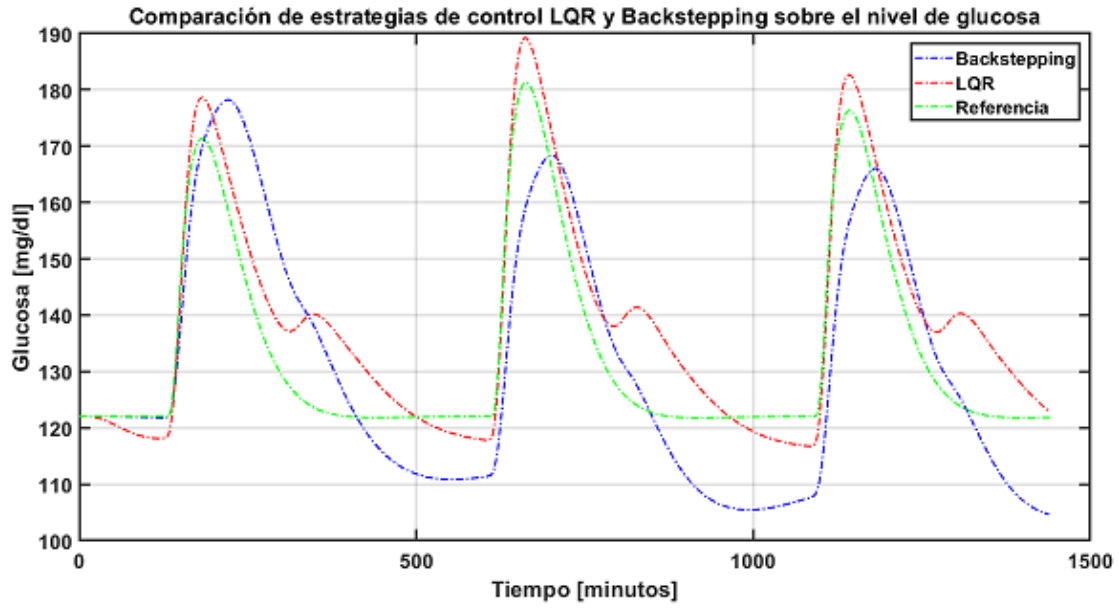


Figura 16. Comparación: LQR vs Backstepping

Las tasas de infusión de insulina obtenidas son mostradas en la figura 17,

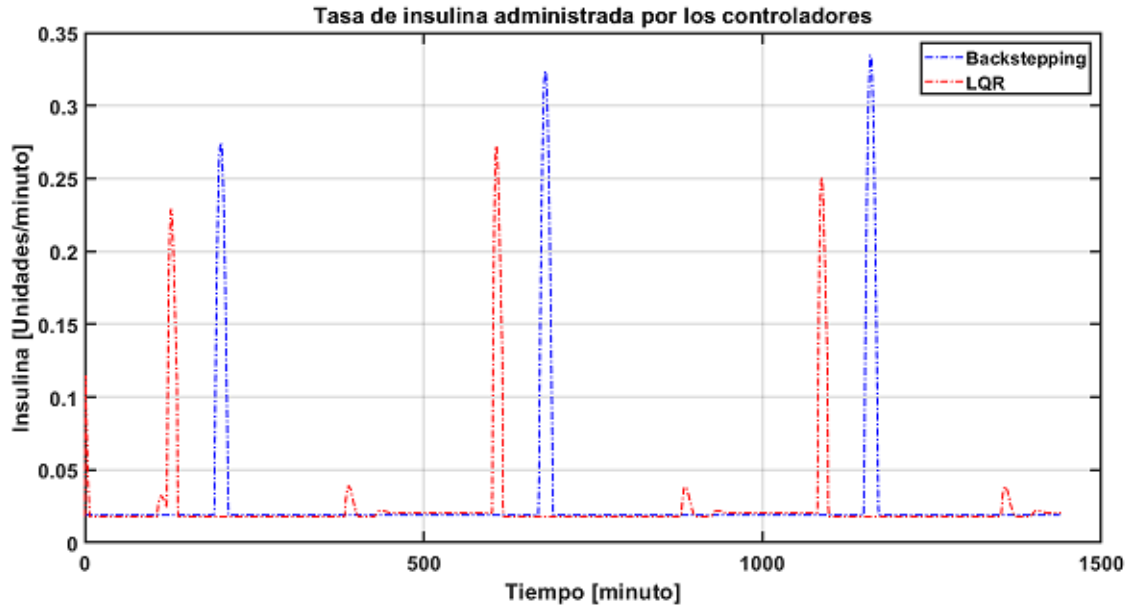


Figura 17. Tasa de infusión de insulina utilizada por controladores LQR y Backstepping

Los resultados encontrados a partir de la figura 16 evidencian una clara similitud en seguimiento respecto a la trayectoria de referencia, por ello, se encuentra que los controladores han sido sintonizados de forma adecuada.

Por otra parte, los resultados presentados en la figura 17 muestran una tendencia de los controladores a suministrar insulina de la forma en como lo hace la estrategia de control en lazo abierto conocida como bolo óptimo: estrategia en la cual se aplica una cantidad considerable insulina en un espacio de tiempo reducido previo a ingestas de alimento. La figura 18 ilustra una comparación respecto al bolo óptimo.

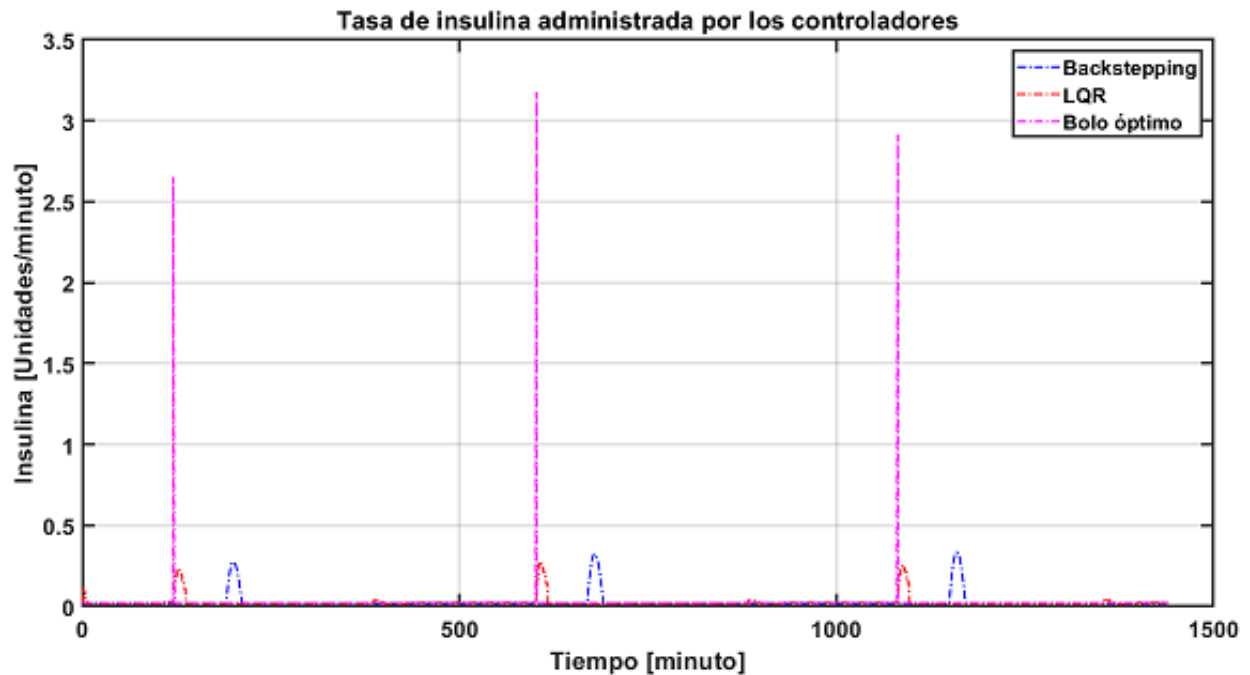


Figura 18. Comparación de tasas de insulina suministradas por los controladores LQR y Backstepping respecto al bolo óptimo

Adicionalmente los detalles acerca del volumen de insulina aplicada por los controladores al paciente son mencionados en la tabla 6 mientras que una nueva comparación entre las técnicas LQR,

Backstepping y la estrategia del bolo óptimo es presentada en la figura 19.

Tabla 6

Volumen diario de insulina aplicado por los controladores LQR, Backstepping y bolo óptimo sobre el adulto1

Paciente	Masa	LQR	Backstepping	Bolo óptimo
Adulto1	79.79 kg	35.69u	45.98u	38.05u

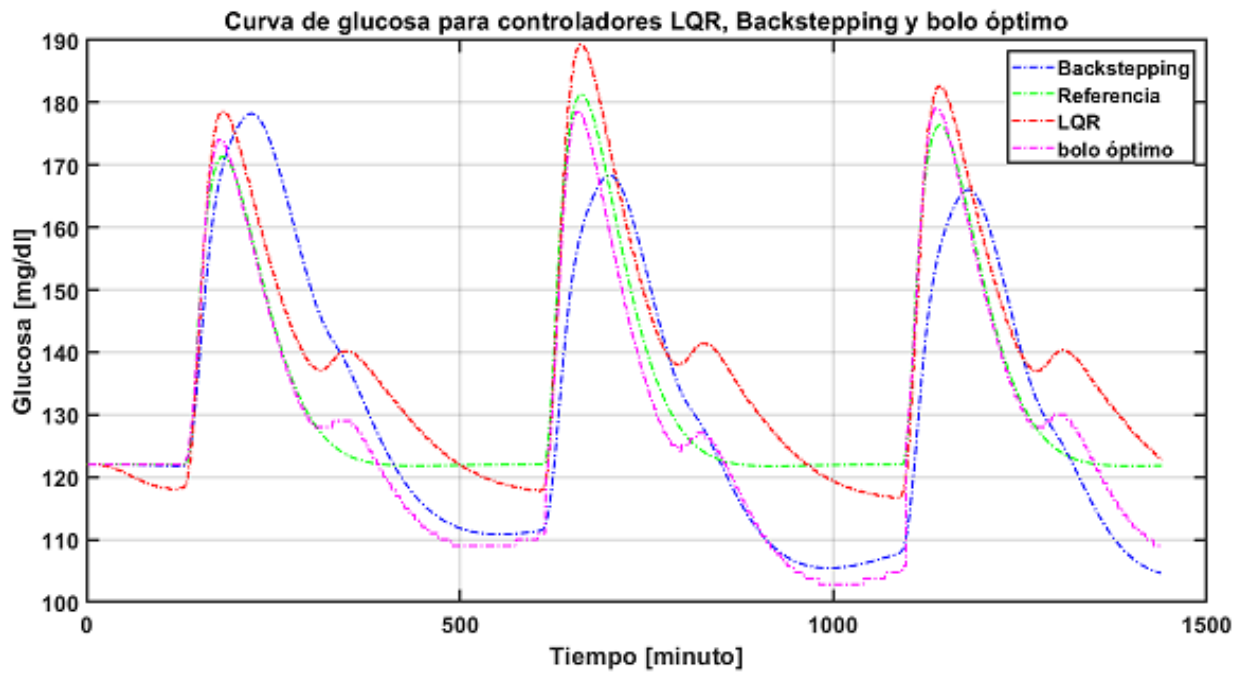


Figura 19. Respuestas del sistema a partir de controladores LQR, Backstepping y bolo óptimo

Se concluyen estas comparaciones resaltando que a pesar de las similitudes entre las respuestas de los controladores, el LQR disminuye en menor proporción los niveles de glucosa respecto a los valores basales y además requiere de un menor esfuerzo de control.

5.3. Comparación de controladores LQR y Backstepping contra PID

5.3.1. Referencia constante. El problema del control de niveles de glucosa ha sido abordado de diferentes formas en la literatura, destacándose especialmente aquellos sistemas de control los cuales cuentan con perfiles de glucosa constantes. A pesar de ser el enfoque más usado, este resulta un poco conservador y en ocasiones poco conveniente pues está sujeto a acciones de control agresivas que desencadenan estados de hipoglicemia e hiperglicemia en los pacientes.

Con el propósito de hacer una comparación respecto a este enfoque, se calculó el esfuerzo de control diario requerido por los controladores LQR, Backstepping y PID para regular los niveles de glucosa subcutánea ante una trayectoria de referencia constante cuyo valor es equivalente a la glucosa basal del paciente. La figura 20 presenta los resultados de la validación de los controladores ante una referencia constante para el adulto1 mientras que la figura 21 muestra las tasas de insulina calculadas por los controladores.

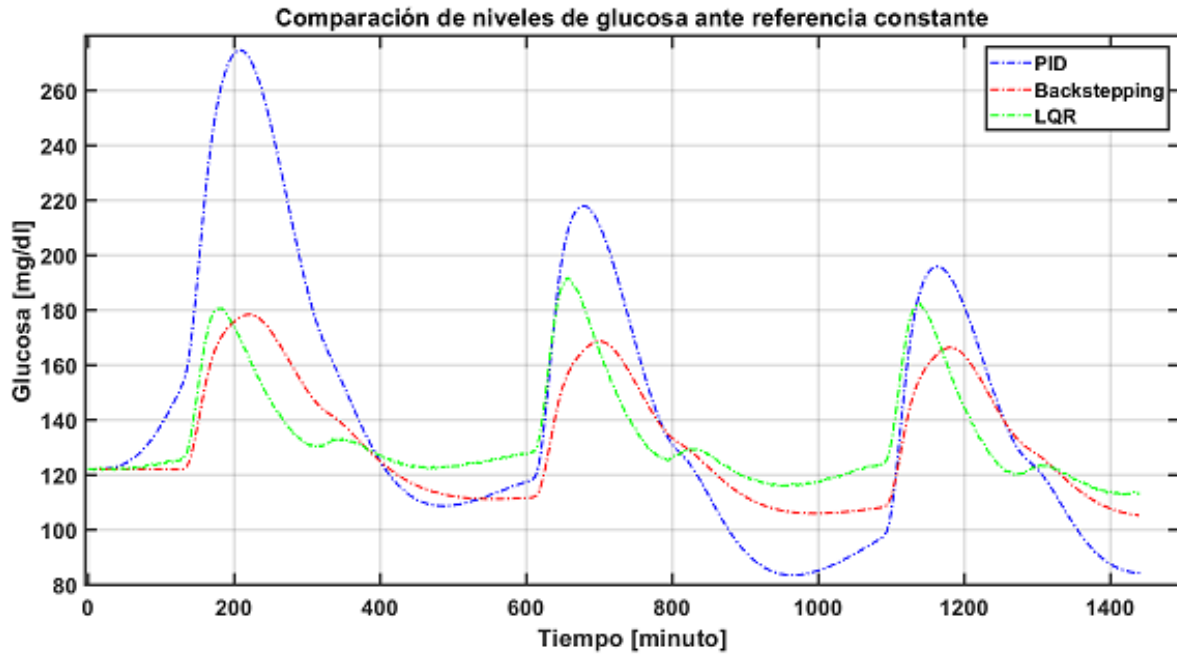


Figura 20. Respuesta de controladores ante una referencia constante

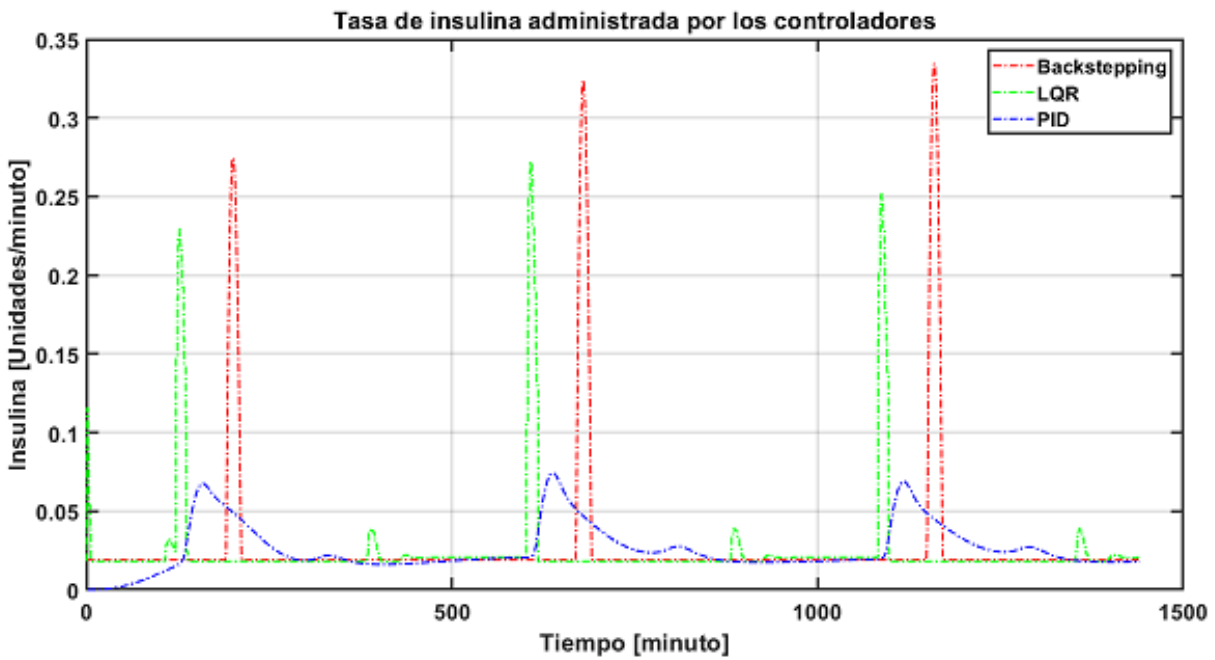


Figura 21. Tasas de insulina para controladores LQR, Backstepping y PID ante referencia constante

De acuerdo con los resultados de la figura 21, se obtuvieron los volúmenes de insulina total inyectados, presentados en la tabla 7. Al analizar estos datos se evidencia un menor consumo de insulina por parte del controlador LQR respecto al Backstepping y PID. También resulta evidente el problema de seguimiento en el controlador PID.

Tabla 7

Volumen diario de insulina aplicado por los controladores LQR, Backstepping y PID sobre el adulto1 ante referencia constante

Paciente	Masa	Insulina diaria:	Insulina diaria:	Insulina diaria:
		LQR	Backstepping	PID
Adulto1	79.79 kg	35.9u	45.93u	36.95u

De igual forma, se llevó a cabo este procedimiento con los demás pacientes y los resultados, así como los parámetros del controlador PID se muestran en los apéndices G y H.

5.3.2. Referencia variable. Se realizó a manera de comparación la simulación de los controladores LQR, Backstepping y PID ante una referencia variable.

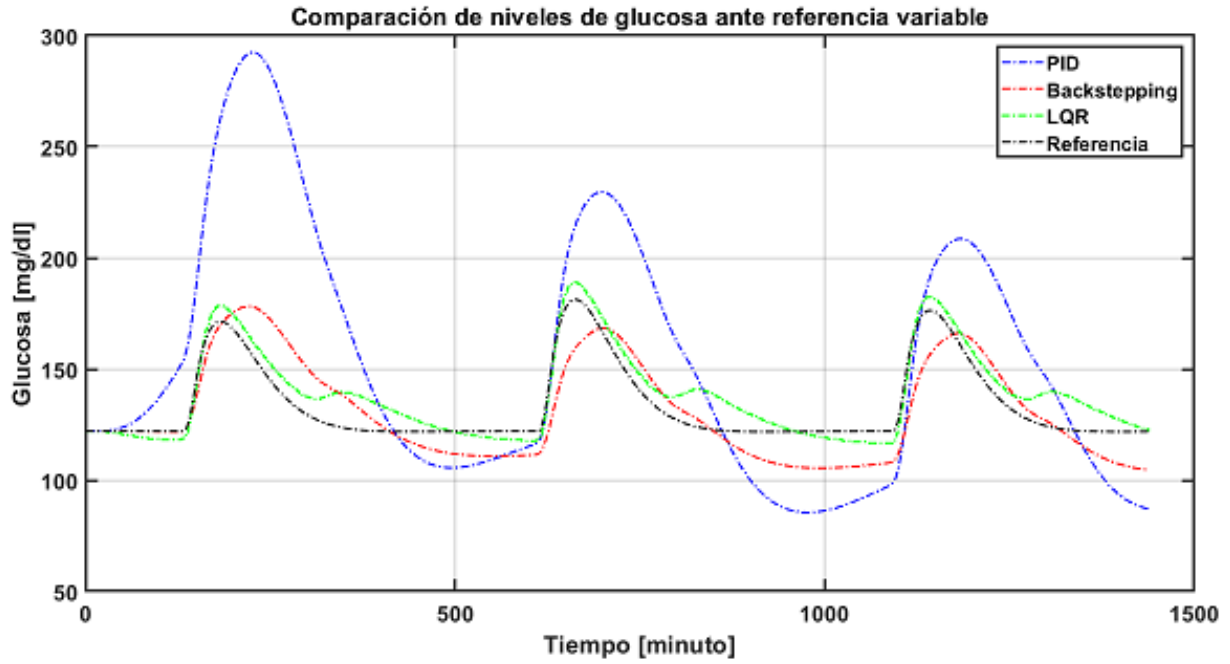


Figura 22. Respuesta de controladores ante una referencia variable

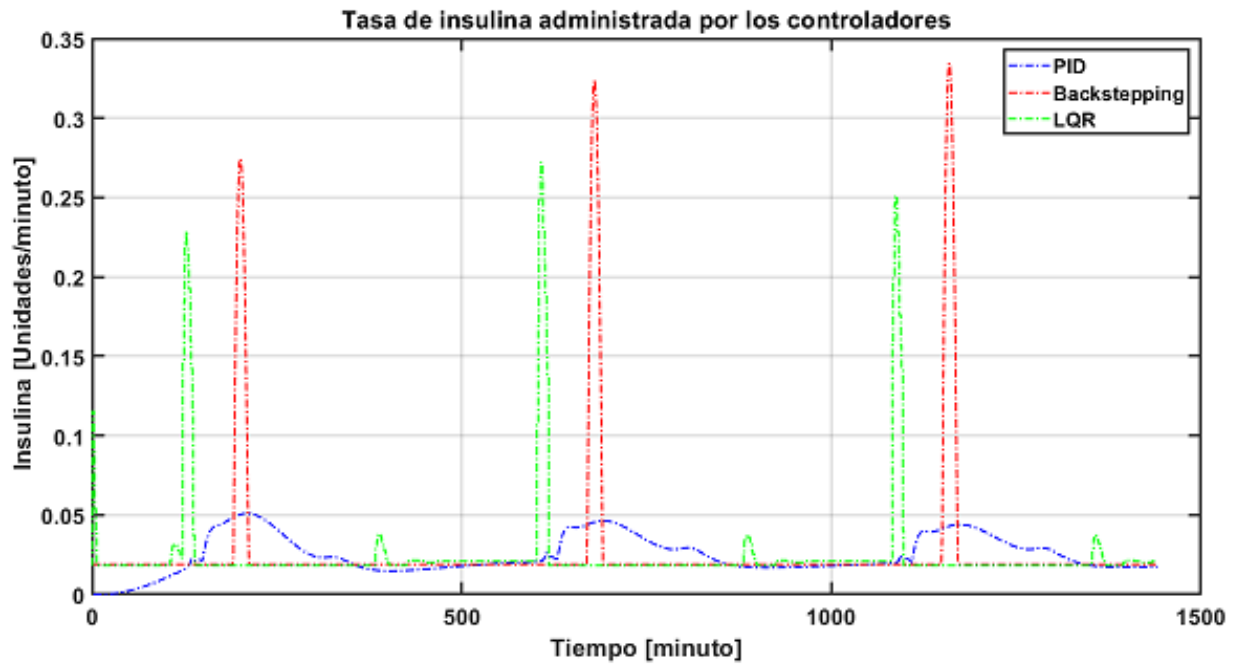


Figura 23. Tasas de insulina para controladores LQR, Backstepping y PID ante referencia variable

Tabla 8

Volumen diario de insulina aplicado por los controladores LQR, Backstepping y PID sobre el adulto1 ante referencia variable

Paciente	Masa	Insulina diaria:		
		LQR	Backstepping	PID
<i>Adulto1</i>	79.79 kg	35.69 u	45.98u	35.55u

Los resultados en simulación sobre el control de glucosa en adulto1 ante un perfil de referencia constante y uno variable permiten realizar algunas observaciones. La primera, el esfuerzo de control requerido por los tres controladores no presenta mayor variación, y dos, que a pesar de esto la respuesta del controlador PID empeora ante una referencia de glucosa variable a diferencia de las técnicas LQR y Backstepping cuyo buen rendimiento se mantiene.

6. Evaluación de desempeño de los controladores

Para evaluar el desempeño de los controladores, estos fueron simulados respecto al protocolo de la tabla 4. De tal forma, los resultados se representaron por medio del método CVGA que permite clasificar el desempeño de un controlador de acuerdo al rango de excursión de los niveles de glucosa intersticial de los que es posible identificar, entre otras cosas, la tendencia del controlador a generar o no, cuadros de hiperglucemia e hipoglicemia.

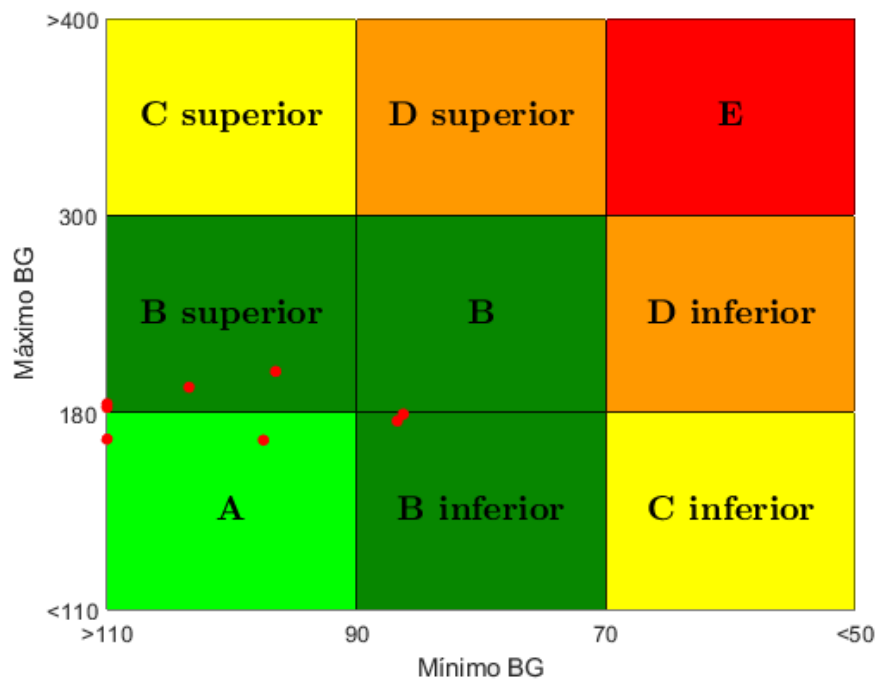


Figura 24. CVGA para controlador LQR

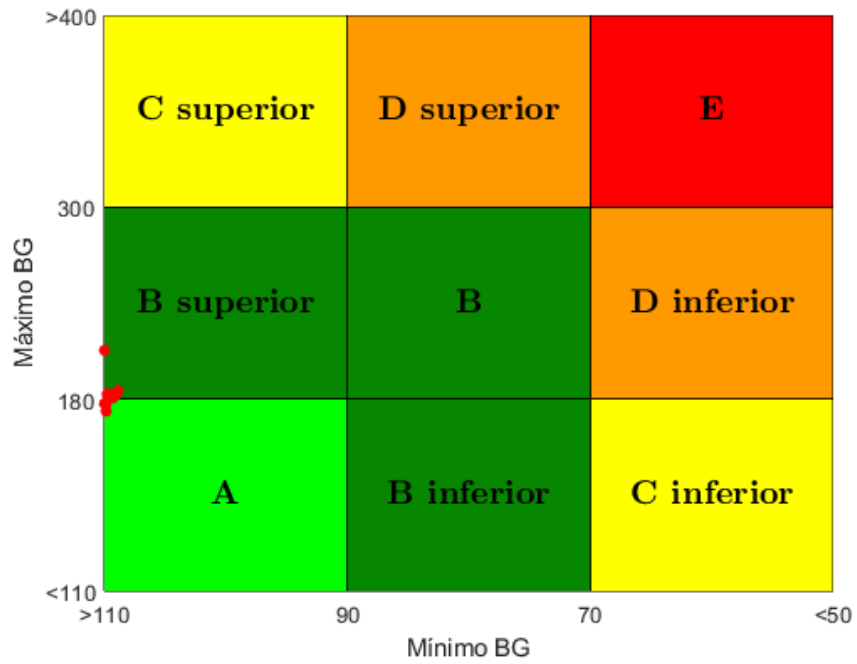


Figura 25. CVGA para controlador Backstepping

los resultados encontrados en las figuras 24 y 25 son resumidos en la tabla 9

Tabla 9

Resultados de representación CVGA para LQR y Backstepping sobre el paciente: adulto1 ante un perfil de referencia variable

Nivel	Controlador: LQR	Controlador: Backstepping
Zona A	20 %	50 %
Zona B	80 %	50 %
Zona C	0 %	0 %
Zona D	0 %	0 %
Zona E	0 %	0 %

A partir de la tabla 9 se puede observar que los dos controladores demuestran un buen rendimiento al concentrar todos sus resultados dentro de las zonas A Y B. Esto implica que las curvas de glucosa encontradas para cada paciente se encuentran dentro del rango ideal o presentan leves variaciones que no conducen a estados de hipoglicemia o hiperglicemia.

7. Conclusiones

Se considera satisfactorio el desempeño del estimador de perturbaciones debido a que tan solo presenta un error promedio del 8.67% en la estimación de ingesta de carbohidratos, lo que no supone variaciones considerables en la trayectoria de referencia final.

Dentro del análisis expuesto, el desempeño del filtro Kalman extendido como se evidencia en la tabla 5 garantiza una realimentación de estados completa y precisa para cada paciente. Permitiendo el libre funcionamiento de los controladores.

De esta forma, con el criterio de Lyapunov se buscó disminuir el error entre la curva de glucosa y su referencia, por esto el Filtro Kalman y el estimador de perturbaciones fueron fundamentales para estimar los estados de los 10 pacientes y que el controlador Backstepping evitará estados de hiper e hipoglucemia. Asimismo, se encontró que los parámetros del controlador Backstepping son altamente sensibles a mínimas variaciones sobre estos que pueden generar cambios considerables en su acción de control, por lo cual fué necesario utilizar una estimación de parámetros óptima por medio de Matlab/Toolbox.

La técnica de control LQR registra un menor consumo de insulina para regular los niveles de glucosa en pacientes adultos respecto a los controladores Backstepping y PID. A pesar de esto, en algunos casos no fué posible cumplir la condición de insulina máxima diaria de tal forma que esta fué excedida.

A pesar de que el método CVGA permite clasificar en diferentes categorías el desempeño de los controladores de acuerdo a criterios sobre los valores máximos y mínimos de glucosa registrados

por un paciente, esta representación no ilustra la cantidad de insulina suministrada ni el tiempo de regulación de los niveles de glucosa. Esto sugiere que a pesar de obtener resultados satisfactorios en el rango de excursión de glucosa, se podría incurrir en situaciones en las que, para lograr el objetivo de control, se requiera una cantidad de insulina diaria superior a la recomendada lo que finalmente no cumpliría con el objetivo de emular un páncreas artificial.

Referencias Bibliográficas

- Arias, L. & Tarazona, N. (2018). Control predictivo de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo i: Validación en tiempo real del controlador sobre modelos td1m. Tesis de pregrado (ingeniería electrónica), Universidad Industrial de Santander, Colombia.
- Babar, S. A., Rana, I. A., Arslan, M., & Zafar, M. W. (2019). Integral backstepping based automated control of blood glucose in diabetes mellitus type 1 patients. *IEEE Access*, 7:173286–173293.
- Colmegna, P., F., G., De Batista, H., & Sánchez, R. (2018). Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting. *Control Engineering Practice*, 74:22–32.
- Colmegna PH, Sanchez-Pena RS, G. R. D. E. D. F. (2016). Switched lpv glucose control in type 1 diabetes. *IEEE Trans Biomed Eng.*, 63(6):1192–1200.
- Ding, Z. (2013). *Nonlinear and Adaptive Control Systems*. IET Control Engineering Series. Institution of Engineering and Technology, United Kingdom, 1 edición.
- IDF (2019). Idf diabetes atlas. Technical report, 9th edn. Brussels, Belgium.
- Kalman, R. E. (1960). A new approach to linear filtering and prediction problems. *Transactions of the ASME—Journal of Basic Engineering*, 82(Series D):35–45.
- Kovács, L., Eigner, G., Siket, M., & Barkai, L. (2019). Control of diabetes mellitus by advanced robust control solution. *IEEE Access*, 7:125609–125622.

- Li, S., Yang, J., Chen, W., & Chen, X. (2014). *Disturbance Observer-Based Control*. Boca Raton: CRC Press.
- Magni, L., Raimondo, D. M., Man, C. D., Breton, M., Patek, S., Nicolao, G. D., Cobelli, C., & Kovatchev, B. P. (2008). Evaluating the efficacy of closed-loop glucose regulation via control-variability grid analysis. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2(4):630–635. PMID: 19885239.
- Man C., Micheletto F., L. D. B. M. K. B. C. C. (2014). The uva/padova type 1 diabetes simulator: New features. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 8(1):26–34.
- Mantz, R. (2003). Introducción al control óptimo.
- Messori, M., Paolo Incremona, G., Cobelli, C., & Magni, L. (2018). Individualized model predictive control for the artificial pancreas: In silico evaluation of closed-loop glucose control. *IEEE Control Systems Magazine*, 38(1):86–104.
- OMS (2016). *Informe mundial sobre la diabetes*. Organización Mundial de la Salud.
- Padilla, D. & Greyeb, Y. (2014). Diseño y simulación de un sistema de control predictivo para administrar la inyección de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo i. Tesis de pregrado (ingeniería electrónica), Universidad Industrial de Santander, Colombia.
- Rodríguez, M., Pérez, B., & Alonso, s. (1997). *Optimización dinámica. Teoría del control óptimo*. Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo.

Sánchez-Peña, R., C. P. G. F. D. B. H. G. D. M. M. G. L. (2018). Artificial pancreas: Clinical study in latin america without premeal insulin boluses. *Journal of diabetes science and technology*, 12(5):914–925.

Apéndices

Apéndice A. Entradas, salidas y parámetros metabólicos de pacientes adultos

.

	Símbolo	Significado	Unidad
Entradas	IIR(t)	Infusión de insulina subcutánea	pmol/kg/min
	$D \cdot \delta(t)$	Comida ingerida	mg/min
Salida	$G_s(t)$	Concentración de glucosa subcutánea	mg/dl
Parámetros constantes	$k_{gri}, k_{abs}, k_1, k_2,$ $k_{a1}, k_{a2}, m_1, m_2,$ $m_4, m_3, p_{2U}, k_i,$ $k_{H,n}, k_{max}, k_{min}$ $k_{p2}, n_G, k_{max}, k_{e1}$	Parámetros	min^{-1}
	v_I	Distribución de volumen de insulina	l/kg
	v_G	Distribución de volumen de glucosa	dl/kg
	I_b	Modelo basal de la Insulina	pmol/l
	H_b	Modelo basal del glucagón	ng/dl
	G_b	Modelo basal de l glucosa	mg/dl
	BW	Masa corporal	kg
	f,b	parámetros	adimensional
	k_{p1}	El EGP extrapolado a glucosa cero	mg/kg/min
	k_{p3}	Amplitud de la acción de	mg/kg/min
	k_{e2}	Umbral renal de glucosa	mg/kg
	$k_{empt}(t)$	Coefficiente de vaciado gástrico	min^{-1}
	Ra(t)	Tasa de aparición de glucosa	mg/kg/min
	EGP(t)	Producción endógena de glucosa	mg/kg/min
Parámetros variantes en el tiempo	E(t)	Excreción renal	mg/kg/min
	$U_{ii}(t)$	Utilización independiente de insulina	mg/kg/min
	$U_{id}(t)$	Utilización dependiente de insulina	mg/kg/min
	$m_3(t)$	Coefficiente de degradación lineal	min^{-1}
	$SR_H(t)$	Secreción de glucagón	ng/dl/min
	$SR_H^S(t)$	Secreción estática retardada de glucagón	ng/dl

Tabla 10
Parámetros del modelo para Adulto 1

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.1604
β	0.7013	k_d	0.0149
BW	79.79	k_{gri}	0.0354
f	0.9	k_{m0}	218.8779
F_{cns}	1	k_i	0.0092
I_b	105.73	k_{min}	0.0102
k_1	0.0588	k_{max}	0.0354
k_2	0.2132	k_{p1}	4.6576
k_{a1}	0.0029	k_{p2}	0.0033
k_{a2}	0.0152	k_{p3}	0.0083
m1	0.2022	p2u	0.047
m2	0.2390	T_s	1
m3	0.3033	Vg	1.77
m4	0.0956	vi	0.0607
vm0	7.2283	vmx	0.1276

Tabla 11
Parámetros del modelo para Adulto 2

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.404
β	0.72	k_d	0.014
BW	80.34	k_{gri}	0.037
f	0.9	k_{m0}	248.9
F_{cns}	1	k_i	0.016
I_b	119.5	k_{min}	0.014
k_1	0.073	k_{max}	0.037
k_2	0.127	k_{p1}	6.94
k_{a1}	0.0052	k_{p2}	0.01
k_{a2}	0.026	k_{p3}	0.011
m1	0.2151	p2u	0.034
m2	0.168	T_s	1
m3	0.32	Vg	1.78
m4	0.067	vi	0.083
vm0	6.998	vmx	0.129

Tabla 12
Parámetros del modelo para Adulto 3

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.305
β	0.8077	k_d	0.016
BW	70.86	k_{gri}	0.022
f	0.9	k_{m0}	213.89
F_{cns}	1	k_i	0.018
I_b	117.5	k_{min}	0.0095
k_1	0.054	k_{max}	0.022
k_2	0.089	k_{p1}	4.74
k_{a1}	0.0035	k_{p2}	0.004
k_{a2}	0.015	k_{p3}	0.0091
m1	0.3281	p2u	0.027
m2	0.2758	T_s	1
m3	0.4922	Vg	1.72
m4	0.11	vi	0.065
vm0	5.58	vmx	0.083

Tabla 13
Parámetros del modelo para Adulto 4

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.047
β	0.65	k_d	0.016
BW	67.48	k_{gri}	0.047
f	0.9	k_{m0}	223.1
F_{cns}	1	k_i	0.0084
I_b	92.93	k_{min}	0.014
k_1	0.06	k_{max}	0.047
k_2	0.047	k_{p1}	4.82
k_{a1}	0.003	k_{p2}	0.0052
k_{a2}	0.012	k_{p3}	0.0078
m1	0.158	p2u	0.048
m2	0.299	T_s	1
m3	0.237	Vg	2.11
m4	0.119	vi	0.05
vm0	3.183	vmx	0.069

Tabla 14
Parámetros del modelo para Adulto 5

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.058
β	0.813	k_d	0.0197
BW	67.10	k_{gri}	0.067
f	0.9	k_{m0}	203.9
F_{cns}	1	k_i	0.0085
I_b	98.62	k_{min}	0.016
k_1	0.101	k_{max}	0.067
k_2	0.092	k_{p1}	3.54
k_{a1}	0.0041	k_{p2}	0.003
k_{a2}	0.018	k_{p3}	0.0042
m1	0.163	p2u	0.054
m2	0.29	T_s	1
m3	0.245	Vg	1.88
m4	0.116	vi	0.047
vm0	2.71	vmx	0.041

Tabla 15
Parámetros del modelo para Adulto 6

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.0916
β	0.665	k_d	0.015
BW	73.007	k_{gri}	0.0389
f	0.9	k_{m0}	229.7
F_{cns}	1	k_i	0.020
I_b	165.65	k_{min}	0.014
k_1	0.069	k_{max}	0.0389
k_2	0.2018	k_{p1}	4.35
k_{a1}	0.003	k_{p2}	0.0050
k_{a2}	0.0164	k_{p3}	0.0029
m1	0.2824	p2u	0.0302
m2	0.2620	T_s	1
m3	0.423	Vg	1.785
m4	0.1048	vi	0.060
vm0	8.57	vmx	0.0814

Tabla 16
Parámetros del modelo para Adulto 7

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.2223
β	0.7527	k_d	0.01422
BW	46.06	k_{gri}	0.0342
f	0.9	k_{m0}	184.69
F_{cns}	1	k_i	0.023
I_b	114.34	k_{min}	0.0192
k_1	0.096	k_{max}	0.0343
k_2	0.1083	k_{p1}	3.10631
k_{a1}	0.0036	k_{p2}	0.00175
k_{a2}	0.02045	k_{p3}	0.00453
m1	0.1317	p2u	0.0663
m2	0.4592	T_s	1
m3	0.1975	Vg	1.9080
m4	0.1837	vi	0.05164
vm0	2.4056	vmx	0.1083

Tabla 17
Parámetros del modelo para Adulto 8

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.035
β	0.6092	k_d	0.0148
BW	98.65	k_{gri}	0.0660
f	0.9	k_{m0}	237.82
F_{cns}	1	k_i	0.01152
I_b	97.038	k_{min}	0.0101
k_1	0.054	k_{max}	0.066
k_2	0.2173	k_{p1}	2.662
k_{a1}	0.0041	k_{p2}	0.001934
k_{a2}	0.018	k_{p3}	0.0029
m1	0.1436	p2u	0.049
m2	0.3170	T_s	1
m3	0.2154	Vg	1.8511
m4	0.1268	vi	0.0348
vm0	4.7329	vmx	0.05704

Tabla 18
Parámetros del modelo para Adulto 9

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.155
β	0.7123	k_d	0.017
BW	67.78	k_{gri}	0.0376
f	0.9	k_{m0}	211.38
F_{cns}	1	k_i	0.016
I_b	104.42	k_{min}	0.022
k_1	0.084	k_{max}	0.0376
k_2	0.10171	k_{p1}	4.29
k_{a1}	0.00437	k_{p2}	0.0059
k_{a2}	0.0165	k_{p3}	0.0055
m1	0.1236	p2u	0.0377
m2	0.4506	T_s	1
m3	0.1855	Vg	2.022
m4	0.1802	vi	0.029
vm0	2.984	vmx	0.070

Tabla 19
Parámetros del modelo para Adulto 10

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α	-	k_{abs}	0.1090
β	0.71	k_d	0.0143
BW	80.79	k_{gri}	0.0333
f	0.9	k_{m0}	232.87
F_{cns}	1	k_i	0.0069
I_b	106.08	k_{min}	0.0099
k_1	0.071	k_{max}	0.0333
k_2	0.097	k_{p1}	5.9835
k_{a1}	0.00429	k_{p2}	0.0079
k_{a2}	0.017	k_{p3}	0.0143
m1	0.1726	p2u	0.0437
m2	0.2138	T_s	1
m3	0.2589	Vg	1.6384
m4	0.085	vi	0.0681
vm0	5.978	vmx	0.0629

Apéndice B. Valores basales de la entrada y estados

Tabla 20

Valores basales de los estados e insulina

Adulto#	$[g_{pb}, g_{tb}, I_{pb}, I_{Lb}, Q_{sto1b}, Q_{sto2b}, Q_{gutb}, X_b^L, I_b, X_b, I_{sc1b}, I_{sc2b}, G_{sb}]$	IIR
1	[216.67,86.81,6.41,3.03,0,0,0,105.73,105.73,0,85.95,84,122.021]	1.53
2	[219.77,109.11,9.95,3.12,0,0,0,119.51,119.51,0,86.37,45.89,123.44]	1.6788
3	[206.31,105.28,7.67,2.57,0,0,0,117.57,117.57,0,106.51,110.32,119.40]	2.11
4	[252.42,280.69,4.70,3.5,0,0,0,92.937,92.93,0,71.33,91.82,119.38]	1.4087
5	[225.39,230.53,4.69,3.34,0,0,0,98.62,98.62,0,57.1,61.63,119.65]	1.3683
6	[206.3,61.93,9.94,3.68,0,0,0,165.65,165.65,0,144.122,132.07,115.57]	2.6054
7	[219.53,184.59,5.90,8.23,0,0,0,114.34,114.34,0,151.72,105.47,115.05]	2.7119
8	[240.67,56.32,3.38,2.98,0,0,0,97.03,97.03,0,56.42,46.22,130.01]	1.0726
9	[229.71,176.36,3.09,4.51,0,0,0,104.42,104.42,0,64.57,67.20,113.56]	1.3954
10	[185.66,116.19,7.22,3.58,0,0,0,106.08,106.08,0,82.71,69.92,113.31]	1.5454

Apéndice C. Función *c2d* de MATLAB

El comando *c2d* de Matlab permite obtener la representación discreta para un tiempo de muestreo T_s de un sistema continuo en su forma de función de transferencia o espacio de estados.

para la sintaxis:

$$sysd = c2d(sysc, Ts)$$

sysc corresponde con la representación continua de un sistema dado por una función de transferencia *-tf-* o un espacio de estados *-ss-*. Por otra parte, la notación:

$$sysd = c2d(A, B, Ts)$$

Permite obtener la representación discreta a partir de las matrices de estado y entradas de determinada representación de un sistema de espacio de estados continuo.

Apéndice D. Modelos linealizados

A partir de los datos mostrados en el anexo A es posible contar con los modelos asociados a los pacientes del simulador UVA/PADOVA. A continuación, estos modelos son linealizados y representados en el espacio de estados. Desde que la acción de control, la perturbación del sistema y la salida a considerar serán las mismas para cada modelo estas serán dadas por:

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

$$C = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

$$B_d = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^T$$

A continuación se presentan las matrices de estados para diferentes pacientes adultos.

Matriz de estados linealizada continua para Adulto1.

$$A = \begin{bmatrix} -0.06 & 0.123 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.002 & -0.008 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -0.05 & -0.14 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.03 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.33 & 0.2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.003 & 0.015 & 0 \\ 0 & 0 & 0.23 & -0.5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.03 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.03 & -0.03 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.03 & -0.164 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.009 & 0.009 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.15 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.009 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.77 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.05 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.018 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.015 & -0.015 & 0 \\ -0.56 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}$$

(74)

Matriz de estados linealizada continua para Adulto2.

$$A = \begin{bmatrix} -0.084 & 0.13 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.5e-3 & -0.012 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.073 & -0.14 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.04 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.24 & 0.22 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.005 & 0.027 & 0 \\ 0 & 0 & 0.17 & -0.54 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.038 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.038 & -0.038 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.038 & -0.4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.016 & 0.016 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.19 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.016 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.41 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.034 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.012 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.01 & -0.027 & 0 \\ 0.56 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1.0 \end{bmatrix}$$

(75)

Matriz de estados linealizada continua para Adulto3.

$$A = \begin{bmatrix} -0.059 & 0.09 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.9e-3 & -9.1e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.055 & -0.1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.027 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.39 & 0.33 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.5e-3 & 0.016 & 0 \\ 0 & 0 & 0.28 & -0.82 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.023 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.023 & -0.023 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.023 & -0.31 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.018 & 0.018 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.28 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.018 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.43 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.028 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.02 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.016 & -0.016 & 0 \\ 0.58 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1.0 \end{bmatrix}$$

(76)

Matriz de estados linealizada continua para Adulto4.

$$A = \begin{bmatrix} -0.065 & 0.048 & 0 & 0 & 0 & 0 & 6.3e-4 & -7.8e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.06 & -0.051 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.039 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.42 & 0.16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.0e-3 & 0.013 & 0 \\ 0 & 0 & 0.3 & -0.4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.048 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.048 & -0.047 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.047 & -0.048 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -8.4e-3 & 8.4e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.17 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -8.4e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.96 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.049 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.02 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.017 & -0.013 & 0 \\ 0.47 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1.0 \end{bmatrix}$$

(77)

Matriz de estados linealizada continua para Adulto5.

$$A = \begin{bmatrix} -0.1 & 0.093 & 0 & 0 & 0 & 0 & 7.8e-4 & -4.3e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.1 & -0.096 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.022 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.41 & 0.16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.2e-3 & 0.018 & 0 \\ 0 & 0 & 0.29 & -0.41 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.067 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.067 & -0.067 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.067 & -0.058 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -8.6e-3 & 8.6e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.18 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -8.6e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1.2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.055 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.024 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.02 & -0.018 & 0 \\ 0.53 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}$$

(78)

Matriz de estados linealizada continua para Adulto6.

$$A = \begin{bmatrix} -0.075 & 0.2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1.1e-3 & -2.9e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.069 & -0.23 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.017 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.37 & 0.28 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.0e-3 & 0.016 & 0 \\ 0 & 0 & 0.26 & -0.71 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.039 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.039 & -0.039 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.039 & -0.092 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.02 & 0.02 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.34 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.02 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.5 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.03 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.018 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.015 & -0.016 & 0 \\ 0.56 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1.0 \end{bmatrix}$$

(79)

Matriz de estados linealizada continua para Adulto7.

$$A = \begin{bmatrix} -0.098 & 0.11 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.3e-3 & -4.5e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.097 & -0.11 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.054 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.64 & 0.13 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.7e-3 & 0.02 & 0 \\ 0 & 0 & 0.46 & -0.33 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.034 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.034 & -0.034 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.034 & -0.22 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.023 & 0.023 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.45 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.023 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1.3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.066 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.018 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.014 & -0.02 & 0 \\ 0.52 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1.0 \end{bmatrix}$$

(80)

Matriz de estados linealizada continua para Adulto8.

$$A = \begin{bmatrix} -0.057 & 0.22 & 0 & 0 & 0 & 0 & 3.3e-4 & -3.0e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.055 & -0.23 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.011 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.44 & 0.14 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.2e-3 & 0.018 & 0 \\ 0 & 0 & 0.32 & -0.36 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.066 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.066 & -0.066 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.066 & -0.036 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.012 & 0.012 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.33 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.012 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1.4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.049 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.019 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.015 & -0.018 & 0 \\ 0.54 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{bmatrix}$$

(81)

Matriz de estados linealizada continua para Adulto9.

$$A = \begin{bmatrix} -0.09 & 0.1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2.1e-3 & -5.6e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.084 & -0.11 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.032 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.63 & 0.12 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.4e-3 & 0.017 & 0 \\ 0 & 0 & 0.45 & -0.31 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.038 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.038 & -0.038 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.038 & -0.16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.016 & 0.016 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.55 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.016 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1.3 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.038 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.022 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.017 & -0.017 & 0 \\ 0.49 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1.0 \end{bmatrix}$$

(82)

Matriz de estados linealizada continua para Adulto10.

$$A = \begin{bmatrix} -0.08 & 0.098 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1.2e-3 & -0.014 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.072 & -0.11 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.021 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.3 & 0.17 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 4.3e-3 & 0.017 & 0 \\ 0 & 0 & 0.21 & -0.43 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.033 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.033 & -0.033 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.033 & -0.11 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -6.9e-3 & 6.9e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -6.9e-3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.64 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.044 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -0.019 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.014 & -0.017 & 0 \\ 0.61 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1.0 \end{bmatrix}$$

(83)

Apéndice E. Modelo reducido

Modelo reducido a partir de las consideraciones presentadas en el proyecto de investigación.

$$\begin{bmatrix} \dot{G}_p \\ \dot{G}_t \\ \dot{I}_p \\ \dot{I}_L \\ \dot{Q}_{sto1} \\ \dot{Q}_{sto2} \\ \dot{Q}_{gut} \\ \dot{X}^L \\ \dot{I}' \\ \dot{X} \\ \dot{I}_{sc1} \\ \dot{I}_{sc2} \\ \dot{G}_s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -k_{p3}X^L + \frac{k_{abs}fQ_{gut}}{bw} - (k_1 + k_{p2})G_p + k_2G_t - f_{ens} + k_{p1} \\ k_1G_p - k_2G_t - \frac{G_t(v_{mx}X + v_{mo})}{k_{m0} + G_t} \\ -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1I_L(t) + k_{a1}I_{sc1}(t) + k_{a2}I_{sc2}(t) \\ -(m_1 + m_3)I_L(t) + m_2I_p(t) \\ -k_{gri}Q_{sto1}(t) \\ -k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) + K_{gri}Q_{sto1}(t) \\ -k_{abs}Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) \\ -k_i(X^L(t) - I(t)) \\ -k_i(I(t) - \frac{I_p(t)}{v_i}) \\ -p_{2u} \cdot X(t) + p_{2u}(\frac{I_p(t)}{v_i} - I_b) \\ -(k_d + k_{a1})I_{sc1}(t) \\ k_dI_{sc1}(t) - k_{a2}I_{sc2}(t) \\ \frac{-1}{t_s}G_s(t) + \frac{1}{t_s v_g}G_p(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} u(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} D(t) \end{bmatrix} \quad (84)$$

Donde $u(t)$ representa la tasa de inyección de insulina y $D(t)$ representa la perturbación.

Apéndice F. Variables de estado asociadas con el sistema de espacio de estados

Se describen las variables de estado asociadas con el sistema de espacio de estados

Variables	Estados	Significado	Unidad
x_1	G_{sc}	Glucosa subcutánea	mg/kg
x_2	G_p	Glucosa plasmática	mg/kg
x_3	G_t	Tejidos dependientes de insulina	mg/kg
x_4	Q_{gut}	Intestino	mg
x_5	Q_{sto2}	Primer compartimiento del estomago	mg
x_6	Q_{sto1}	Segundo compartimiento del estomago	mg
x_7	X^L	Acción de la insulina en la producción de glucosa	pmol/l
x_8	I	Compartimento de retraso para la acción de la insulina en la producción de glucosa	pmol/l
x_9	I_L	Insulina en el hígado	pmol/kg
x_{10}	X	Acción de la insulina	pmol/l
x_{11}	I_p	Insulina plasmática	pmol/kg
x_{12}	I_{sc2}	Primer compartimiento de insulina subcutánea	pmol/kg
x_{13}	I_{sc1}	Segundo compartimiento de insulina subcutánea	pmol/kg

Apéndice G. Volumen de insulina diaria aplicada sobre cada paciente para los controladores**LQR, Backstepping y PID**

Tabla 21

Volumen diario de insulina aplicado por los controladores LQR, Backstepping y PID sobre pacientes ante referencias constantes

Paciente	Masa	Insulina diaria: LQR	Insulina diaria: Backstepping	Insulina diaria: PID
<i>Adulto1</i>	79.79 kg	35.9u	45.93u	36.95u
<i>Adulto2</i>	80.34 kg	37.4u	42.02u	38.64u
<i>Adulto3</i>	70.86 kg	45.67u	48.31u	46.87u
<i>Adulto4</i>	67.48 kg	29.63u	45.94u	29.3u
<i>Adulto5</i>	67.10 kg	34.1u	50.2u	34.65u
<i>Adulto6</i>	73.007 kg	45.56u	52.66u	64.08u
<i>Adulto7</i>	46.06 kg	39.58u	45.11u	37.8u
<i>Adulto8</i>	98.65 kg	41.54u	41.64u	43.72u
<i>Adulto9</i>	67.78 kg	28.63u	32.94u	30.74u
<i>Adulto10</i>	80.79 kg	37.76u	32.96u	39.96u

Apéndice H. Parámetros de controladores PID

Se definen los parámetros de los controladores PID discretos con periodo de muestreo igual a 1 minuto para referencias de glucosa constantes. Para un PID discreto de la forma:

$$PID(z) = P + I \cdot T_s \cdot \frac{Z}{z-1} + D \cdot \frac{1}{T_s} \cdot \frac{z-1}{z} \quad (85)$$

Tabla 22

Parámetros de los controladores PID

Adulto#	P	I	D
1	-0.0179409933876453	-7.10389540439001e-05	-1.1417443902553
2	-0.0271523626406957	-0.000149726382793895	-1.24461042058291
3	-0.0229139125739307	-8.23376094146144e-05	-1.60566819419606
4	-0.0147796188127636	-4.38135013962116e-05	-1.11593113560768
5	-0.0317727837020976	-0.000110952726976107	-2.21580142748975
6	-0.0218561911996715	-0.00011641044450016	-1.03683828604671
7	-0.017921926163393	-4.94026739737435e-05	-1.38444345619918
8	-0.0383703517785183	-9.22224751459558e-05	-4.01032832798436
9	-0.0225117915456814	-9.53177357262874e-05	-1.20802199864141
10	-0.0389721535812753	-0.000140151522865305	-2.64314353377072