ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL

FACULTAD DE INGENIERÍA ELÉCTRICA Y ELECTRÓNICA

DISEÑO Y SIMULACIÓN Y COMPARACIÓN DE CONTROLADORES DE CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE INGENIERO EN "ELECTRÓNICA Y CONTROL"

ANGEL EDUARDO ALVARO GUALOTO

edu_dbd@hotmail.es

SEBASTIÁN FELIPE RIVADENEIRA VACA

sebasgool@hotmail.com

DIRECTOR: Dr. ING. GEOVANNY DANILO CHÁVEZ GARCÍA

danilo.chavez@epn.edu.ec

CODIRECTOR: ING. OSCAR EDUARDO CAMACHO QUINTERO, PhD

camacho1959@gmail.com

Quito, Diciembre 2017

AVAL

Certificamos que el presente trabajo fue desarrollado por Angel Eduardo Alvaro Gualoto y Sebastián Felipe Rivadeneira Vaca, bajo nuestra supervisión.

Dr. ING. DANILO CHÁVEZ
DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

ING. OSCAR CAMACHO, PhD
CODIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Nosotros, Angel Eduardo Alvaro Gualoto y Sebastián Felipe Rivadeneira Vaca, declaramos bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de nuestra autoría; que no ha sido previamente presentada para ningún grado o calificación profesional; y, que hemos consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración cedemos nuestros derechos de propiedad intelectual correspondientes a este trabajo, a la Escuela Politécnica Nacional, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su Reglamento y por la normatividad institucional vigente.

ANGEL ALVARO	SEBASTIÁN RIVADENEIRA

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a los seres que más amo en mi vida, mis padres, Miguel Alvaro y Alba Gualoto como una muestra de gratitud al esfuerzo y dedicación que hicieron a lo largo de su vida para que yo lograra alcanzar este sueño.

Los amo mucho.

Eduardo Alvaro

DEDICATORIA

A mis tres.

Sebastián Rivadeneira

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por todas las bendiciones inmerecidas que recibo día tras día, por su misericordia infinita y su amor incondicional. Porque a pesar de haber cometido muchos errores en mi vida Él está presto a perdonarme, y extiende su mano para levantarme y permitirme seguir a su lado. Le agradezco por haber puesto en mi camino a muchas personas que alegran mi vida y me motivan a continuar luchando por mis sueños. También le agradezco porque me ha dado salud y vida, y ha colocado en mi camino compañeros, profesores, familiares y amigos para poder culminar este proyecto. Le doy crédito únicamente a Él, ya que la sabiduría y el conocimiento provienen de Él, y gracias a Él he podido culminar exitosamente esta etapa de mi vida.

Agradezco a mi padre Miguel Angel Alvaro quien desde pequeño me ha inculcado buenos valores, me ha bridado amor y protección, a quien día tras día miraba trabajar duramente para que yo lograra alcanzar mis sueños.

A mi madre Alba Gualoto quien con amor y comprensión ha sabido estar a mi lado en todo tiempo, en mis buenos momentos, y también en los malos. Me ha enseñado que todas las cosas nos ayudan a bien y que podemos confiar en que Dios cubre nuestros pasos.

Eduardo Alvaro

AGRADECIMIENTO

A mi papá que me ha demostrado que si uno se cae en la vida tiene que levantarse y no dejar que lo que a uno lo rodea le afecte sino que uno mismo con la propia voluntad y fuerza mental tiene que ser quien sobrepase las barreras y no dejar que nada ni nadie a uno le haga tambalear.

A mi mamá por enseñarme que para conseguir las cosas buenas en la vida hay que esforzarse día a día, que si uno va a realizar un trabajo debe terminarlo bien hecho y siempre dejarlo en manos de Dios que confiando en el todo va a salir bien.

A mi hermano por ser mi mejor amigo y mostrarme que nada en la vida es tan complicado como parece, que para resolver algo siempre se le puede encontrar la manera más fácil y rápida.

A mi familia y amigos por haber estado en varios momentos durante la carrera donde pudieron ayudar de alguna manera u otra para haber llegado a culminar este paso en la vida.

Sebastián Rivadeneira

ÍNDICE DE CONTENIDO

AVAL I
DECLARACIÓN DE AUTORÍA II
DEDICATORIA III
DEDICATORIA IV
AGRADECIMIENTO V
AGRADECIMIENTO VI
ÍNDICE DE CONTENIDO VII
RESUMEN IX
ABSTRACT X
1. INTRODUCCIÓN 1
1.1 Objetivos 2
1.2 Alcance 2
1.3 Marco Teórico 2
Diabetes Mellitus 3
Modelos Matemáticos del Sistema Glucosa-Insulina 7
Páncreas Artificial 12
Controladores 15
2. METODOLOGÍA 19
2.1. Modelos 19
Modelo Mínimo de Bergman 19
Modelo de Roy y Parker 22
Modelo de Comida 29
2.2. Controladores 30
PID 34
SMC 35
Feedforward 39
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 43
3.1. Perturbación 43
3.2. Variación Paramétrica Intrapaciente 47
3.3. Variación Paramétrica Interpaciente 49

3.4. Comparación ISE 51
4. CONCLUSIONES 53
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 55
6. ANEXOS 59
ANEXO I 60
ANEXO II 64

RESUMEN

La diabetes tipo 1 es una enfermedad crónica con alta tasa de mortalidad alrededor del mundo, y su tratamiento no es todavía satisfactorio en todos los pacientes, en consecuencia tienen una baja calidad de vida. En este trabajo de titulación, un tratamiento de insulina para la regulación de los niveles de glucosa en la sangre para pacientes con diabetes tipo 1 es analizado y comparado mediante el control clásico proporcional integral derivativo y el control robusto por modos deslizantes, basados en el modelo mínimo de Bergman y el modelo mínimo del ejercicio de Roy y Parker. Un modelo de la comida también es presentado de como las perturbaciones afectan a la glucosa en la sangre. Las ecuaciones de los modelos son utilizadas con parámetros nominales, valores aceptables para describir pacientes con diabetes tipo 1. Se muestran los beneficios de usar un control de tipo robusto, con el cual el sistema no es susceptible a la variación paramétrica, entre pacientes o para un mismo paciente, una de las principales dificultades para controlar esta dolencia en la vida real. Los resultados muestran que a pesar de la variación paramétrica, el controlador es capaz de mantener la concentración de glucosa en la sangre dentro de un rango aceptable, conocido como normo glucemia, definido por la Asociación Americana de Diabetes.

PALABRAS CLAVE: control proporcional integral derivativo, control por modos deslizantes, diabetes tipo 1, concentración de glucosa en la sangre, modelo de Bergman, modelo de Roy y Parker.

ABSTRACT

Type 1 diabetes is a chronic disease with highly mortality rates around the world, and its treatment is not already satisfactory in all patients, in consequence, they have a poor quality of life. In this dissertation work, an insulin treatment for regulation of blood glucose levels for type 1 diabetes patients is analyzed and compared through the classic controller, proportional integral derivative and a robust sliding mode control, based on Bergman's minimal model and Roy & Parker's exercise minimal model. A meal model is also presented as disturbances affecting the blood glucose. These model equations are used with nominal parameters, accepted values for describing patients with type 1 diabetes. The benefits of using this type control are shown, within which the system becomes insusceptible to parametric variation, between patients or for one, one of the main difficulties to control this illness in real life. The results show that even though the parametric variation, the controller is able to maintain the blood glucose concentration into an acceptable range, known as normoglucemia, defined by the American Diabetes Association.

KEYWORDS: Bergman's model, blood glucose concentration, proportional integral derivative control, Roy & Parker's model, sliding mode control, type 1 diabetes.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad en el mundo, los índices de tasa de diabéticos en el mundo crece de forma muy acelerada, el número de pacientes de 1980 se ha cuadruplicado, la Federación Internacional de la Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés, International Diabetes Federation) indicó que en el 2010 el número de diabéticos en el mundo era de 284.8 millones y se estimaba que para el 2030 el número de pacientes sería de 438.4 millones [1], pero ya ahora 442 millones sufren de diabetes alrededor del mundo según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [2] y en el Ecuador unas 443400 personas según la IDF. De los diabéticos del 5% al 10% sufren de diabetes tipo 1 [3], conocida como insulino-dependiente, pues necesitan dosis diarias de insulina exógena para continuar con sus labores diarias. Este aumento del número de pacientes diabéticos en el mundo es muy preocupante, sobre todo por el cambio en el estilo de vida, menos ejercicio y más comida rápida con grasas saturadas, que aumentan el índice de obesidad. Lo cual ha motivado a un enfoque para encontrar métodos de tratamiento que ayuden a las personas que padecen esta enfermedad a mejorar su forma de vida, por esto se han realizado estudios desde la década de los 60 en cuanto a un modelamiento de las actividades del páncreas frente a la diabetes para conocer mejor cómo funciona el organismo de una persona saludable, también de controladores para que exista una regulación automática de la concentración de glucosa en la sangre mediante una dosificación de insulina [4].

Y para el presente estudio técnico nos motiva realizar la simulación de dos modelos matemáticos para representar la dinámica de un páncreas artificial, junto con controladores, los cuales serán diseñados, en base a cada modelo, que realizará una regulación para que los niveles de concentración de glucosa en la sangre se mantengan por un valor de referencia, se realizará la prueba con diferentes esquemas de controladores, el primero de esquema clásico debido a su amplio uso en procesos, y el segundo controlador con técnicas de control avanzado debido a que tiene controladores que a pesar de que los parámetros varíen durante el día, la regulación se mantiene. Todo esto para conocer el que entrego mejores resultados en base a la magnitud del error en estado estacionario, tiempo de establecimiento, ISE y requerimientos desarrollados por los estudios de la OMS [2].

1.1 Objetivos

El objetivo general es: Diseñar, Simular y Comparar controladores de concentración de glucosa para pacientes con diabetes tipo 1.

Los objetivos específicos de este trabajo de titulación son:

- Seleccionar dos modelos matemáticos que representen la dinámica glucosa-insulina en el cuerpo humano para pacientes con diabetes tipo 1.
- Simular los modelos utilizando Matlab, específicamente Simulink.
- Diseñar y simular un esquema de control clásico y otro esquema con técnicas de control avanzado para cada modelo.
- Comparar los resultados obtenidos en las simulaciones entre cada controlador y modelo.
- Verificar la funcionalidad de los controladores con uno de los modelos seleccionados, frente a la variabilidad paramétrica interpaciente.

1.2 Alcance

En el presente proyecto se estudiarán y simularán dos modelos de glucosa-insulina para pacientes con diabetes tipo 1, con el fin de diseñar dos controladores para cada modelo, uno con un esquema clásico y otro con técnicas de control avanzado. Estos serán simulados introduciendo perturbaciones al modelo.

Se evaluará el desempeño de los controladores en base a la magnitud del error en estado estacionario, tiempo de establecimiento, ISE y requerimientos desarrollados por los estudios de la OMS.

Además se realizarán pruebas de simulación de los controladores desarrollados utilizando parámetros de 3 pacientes.

1.3 Marco Teórico

En el presente capítulo se presenta la revisión bibliográfica con respecto a los temas a tratar en el presente estudio técnico, una referencia bibliográfica de la diabetes mellitus, de qué se trata esta enfermedad, para qué es necesaria la insulina, cuáles son los síntomas, también una clasificación de la diabetes con un énfasis en la explicación de la diabetes tipo

1, la más grave de tratar. Además se exponen estudios realizados de modelamiento de la actividad del páncreas en el sistema glucosa-insulina, los modelos a ser usados, finalmente el estado del arte del modelamiento y de los controladores a ser usados para la regulación de glucosa en la sangre, de esquemas clásicos y avanzados.

Diabetes Mellitus

La diabetes, una de las principales causas de mortalidad en el mundo [2], es una afección crónica presente en los seres humanos cuyo páncreas presenta una deficiencia al momento de producir insulina y entonces la glucosa se mantiene en la sangre cuyo nivel de azúcar muestra niveles elevados, que si se mantienen durante mucho tiempo pueden desencadenar enfermedades crónicas [5].

Los alimentos que ingerimos son tomados por el cuerpo como gramos de carbohidratos, pero después de un proceso de digestión o metabolismo, se descompone en glucosa, la cual se transporta a través de la sangre a lo largo del sistema circulatoria para ser receptada por las células del cuerpo humano y es necesaria para el consumo de energía que tienen los seres humanos al realizar actividades [4] [5] [6].

Para que las células tomen la glucosa que se encuentra en la sangre, es necesaria la insulina, que actúa como una llave que abre una puerta, que sería la del ingreso de glucosa a cada una de las células, donde es utilizada para obtener energía que será gastada durante cada acción [6] [7]. Un ejemplo gráfico de la acción que cumple la insulina para que las células capten la glucosa de la sangre se muestra en la Figura 1.1.

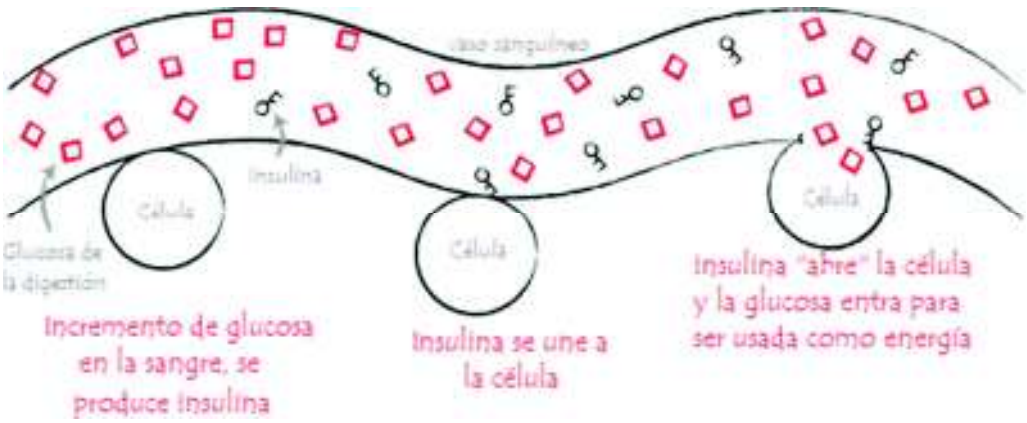

Figura 1.1 Ilustración del objetivo de la insulina [8]

Sin embargo existen causas para que la secreción de esta hormona presente deficiencias en los seres humanos, una es la obesidad, cuyo aumento se debe al consumo de grasas saturadas en la comida rápida, otra, que se supone es la principal, es la herencia, si hay

un historial de antepasados que hayan presentado problemas de diabetes es muy importante realizarse un chequeo sobre todo si se activan y reconocen signos o síntomas [4] [5] [7], los cuales pueden mostrarse debido a que la glucosa se acumula en la sangre, como se explica en la Figura 1.2, y se llegan a niveles de hiperglucemia, que es cuando los niveles de azúcar en la sangre son elevados, y si esto sucede durante mucho tiempo sin control, se presentan los siguientes rasgos por la diabetes no controlada conocidas como: las 4P de la diabetes que son [3] [9]:

- Poliuria: La cantidad de orina aumenta así como la frecuencia con que se elimina esta del cuerpo.
- Polidipsia: La sed aumenta, claramente debido al síntoma anterior pues la deshidratación es mayor y el cuerpo solicita más líquidos.
- Polifagia: Ya que la glucosa y las calorías son eliminadas al desfogar la orina el cuerpo tiene un mayor apetito y requiere más comida.
- Pérdida de peso: El último síntoma se debe a que la glucosa y calorías eliminadas hacen que el cuerpo tome energía de otra forma y lo hace consumiendo las grasas por lo cual el peso disminuye.

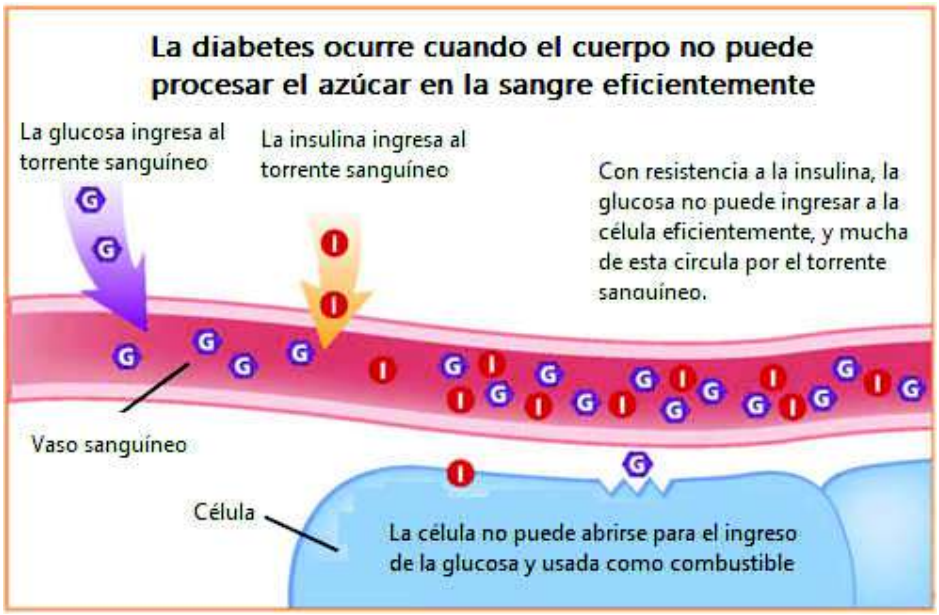

Figura 1.2 Explicación gráfica del problema de la diabetes [10]

Además de las 4P también se pueden detectar síntomas como son numerados según Bollulos [5] o Merchán [3] los cuales son:

- Glucosuria: La glucosa es desechada a través de la orina y se encuentra presente en los exámenes de esta.
- Cetonuria: Esta va de la mano con la cetoacidosis ya que como las células necesitan energía entonces las grasas son utilizadas y la combustión de estas grasas se da por el metabolismo con ácidos que dejan concentración de cuerpos cetónicos en la sangre y entonces la cetona también se muestra presente en la orina [11].
- Infecciones en la piel: El exceso de azúcar suprime defensas naturales por lo cual se forman infecciones en la piel, además de que el azúcar es gran alimento para las bacterias.
- Calambres y hormigueo: Son resultado de alteración y daño en los nervios por niveles de glucosa elevados durante mucho tiempo.

Todos estos son formas visibles para detectar un paciente diabético, pero no existe solo una forma de diabetes, sino mas bien varios tipos de diabetes clasificados y diagnosticados por el Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG, por sus siglas en inglés, National Diabetes Data Group) y otras asociaciones como la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés, American Diabetes Association) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), estos tipos de diabetes han sido recopilados en las publicaciones realizadas por Jaleel [11] y Mayfield [12], donde las clases de diabetes más conocidas son 3:

- Diabetes Gestacional: Se presenta cuando los niveles de concentración de glucosa son elevados durante el embarazo pero que puede desaparecer después de que la madre conciba a su hijo.
- Diabetes Mellitus tipo 2: Es el tipo más frecuente y sucede cuando las células del propio cuerpo humano tienen una alta resistencia a la insulina, entonces por esto la glucosa se mantiene en la sangre elevando el nivel de azúcar en esta, está asociada con la edad adulta, la falta de ejercicio, obesidad y la historia de diabetes en la familia [13].
- Diabetes Mellitus tipo 1: También es conocida como de comienzo juvenil [4] [7], debido a que se presenta en su mayoría en edades tempranas de vida, del 5% al 10% de la población diabética tiene de este tipo [3]. Esta se divide en 2 subtipos conocidos dependiendo del caso, el primero de estos casos es por inmunidad, el cual la define como un trastorno autoinmune en el que las defensas propias del

cuerpo destruyen las células beta en el páncreas que son una señal de hiperglucemia en la sangre para que los islotes de Langerhans empiecen a producir insulina y así las células aprovechen la glucosa. Así los que sufren este tipo de diabetes como carecen de insulina dentro del cuerpo requieren de inyecciones de insulina y por esto se conoce como diabetes insulino-dependiente. El segundo subtipo es el idiopático, pues no presenta anticuerpos pero si un diagnóstico clínico similar [3] [11] [12] [13]. Una comparación de un páncreas de una persona saludable con una que padece diabetes tipo 1 y tipo 2 se muestra en la Figura 1.3.

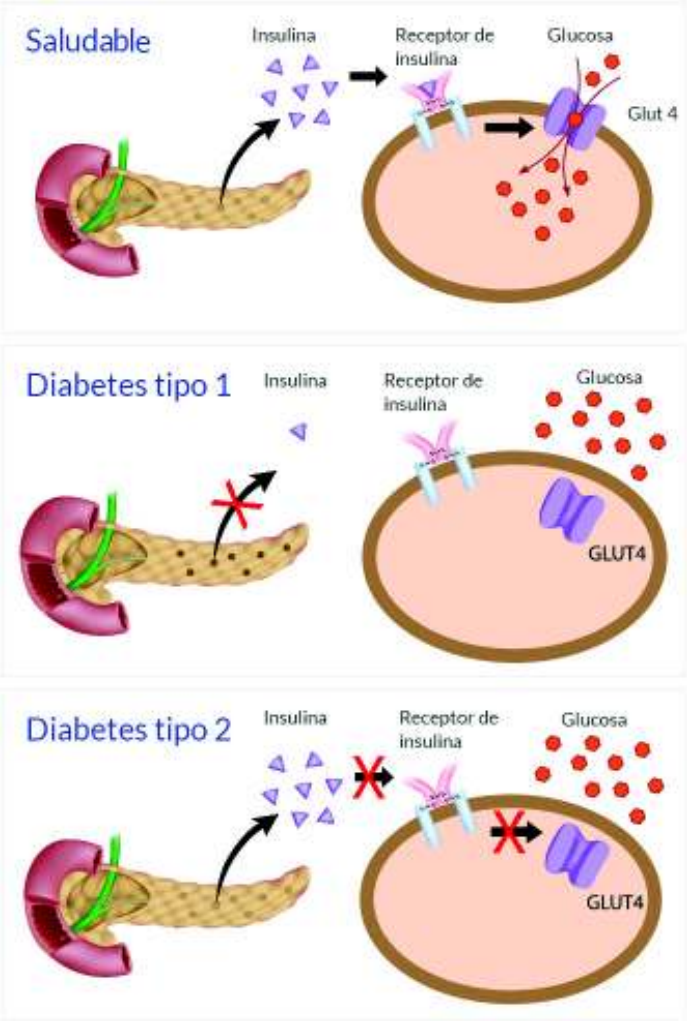

Figura 1.3 Comparación entre la actividad de un páncreas saludable y otro de un diabético tipo 1 y tipo 2 [14].

Entonces esta diabetes tipo 1 como su nombre alternativo lo indica, insulino-dependientes, los pacientes que la padecen necesitan insulina diaria para cumplir con las actividades ya que su propio cuerpo no la produce y entonces una insulina exógena es indispensable y

para saber cuándo necesitan inyectarse los pacientes deben medir el nivel de azúcar en la sangre al menos 5 veces al día según Fonteboa [15], para ello el paciente punza el dedo con una lanceta, obtiene una gota de sangre que la coloca en una tira reactiva que reacciona con enzimas activas de la misma, después la coloca en el glucómetro, que es un aparato que indica el nivel de azúcar en la sangre al pasar corriente eléctrica por la tira y así medir la glucemia.

El nivel de azúcar en la sangre puede variar durante el día dependiendo de las actividades realizadas, aumenta cuando se presenta un aporte de glucosa, como por ejemplo, al consumir alimentos, caso contrario este disminuye como respuesta al ejercicio o a algo que incluya un consumo de energía. Los resultados a estas afectaciones que sufre la concentración de glucosa en la sangre no son reconocidos inmediatamente ya que la medición no es continua, entonces las inyecciones no son dosificadas cuando realmente se necesita ni con la cantidad exacta. Por un lado los pacientes se suministran cantidades de insulina inferiores a la necesaria para disminuir la glucemia, el nivel de concentración de glucosa en la sangre, lo cual deja este por encima de los 140 mg/dl durante más de dos horas después de comer, lo cual es conocido como hiperglucemia, por otro lado los pacientes se suministran cantidades superiores a las necesaria lo cual hace que la glucemia se encuentre después por debajo de los 70 mg/dl conocido como hipoglucemia [16] [17], Los valores normales de concentración de glucosa en la sangre se muestran en la Tabla 1.1.

Ambos son problemas muy serios para personas con diabetes tipo 1.

Tabla 1.1. Niveles normales de azúcar en la sangre [18]

	Ayunas	**2 horas después de comer**	**HbA1c (Prueba de Hemoglobina glucosilada)**
Normal, persona sin diabetes	70-99 mg/dl (3.9-5.5 mmol/L)	Menos de 140 mg/dl (7.8 mmol/L)	Menos de 5.7%
Recomendación ADA, una persona diabética	80-130 mg/dl (4.5-7.2 mmol/L)	Menos de 180 mg/dl (10.0 mmol/L)	7.0% o menos

Modelos Matemáticos del Sistema Glucosa-Insulina

La fisiología del cuerpo humano presenta acciones que producen un aumento en el nivel de azúcar en la sangre por la propia producción interna de los órganos o por actos que se realizan externamente, así también hay momentos en que la disminución de la

concentración de glucosa en la sangre se produce por actividades internas de nuestro sistema o por acciones que se realizan externas a este.

Según Gallardo [19], los fundamentos fisiológicos que producen un aumento o disminución de la concentración de la sangre son divididos de acuerdo a si necesitan insulina o no y se enumeran a continuación, ejemplo gráfico en la Figura 1.4:

- Disminución de glucemia por la captación de glucosa sin necesidad de insulina, La captación por las células del cerebro, del aparato reproductor y de los riñones, o en células musculares en situaciones de gran demanda de energía como en ejercicios aeróbicos.
- Disminución de glucemia por la captación de glucosa utilizando insulina, El almacenamiento de glucosa en el hígado, o la captación por las células musculo-esqueléticas.
- Disminución de glucemia por excreción renal, Cuando la concentración de glucosa en la sangre está en un nivel elevado puede ser eliminada mediante la orina, producida por los riñones.
- Aumento de glucemia, En la ingestión de alimentos, o en la secreción de glucagón por el páncreas y la glucogénesis que hace que el hígado aumente el nivel de azúcar en la sangre.

Estas son las acciones que producen una variación en los niveles de concentración de glucosa en la sangre en el sistema glucosa-insulina, que ha sido de interés para varios científicos, quienes realizaron estudios para poder obtener modelos matemáticos y así mayor información respecto a la descripción de la diabetes. Información del diagnóstico, complicaciones, la dinámica de la glucosa-insulina, de los riñones, del glucagón, así también modelos multinivel que abarcan varios temas en un solo modelo matemático.

El primer modelo fue publicado hace más de 5 décadas, desde ahí se han aumentado el número de modelos publicados durante los años, los cuales han sido recopilados, clasificados y agrupados según el propósito para el que han sido desarrollados y el proceso biológico al que están dirigidos por Ajmera *et al.* en [20] como se muestra en su cuadro tomado de la misma publicación en el Anexo I, y cuyas letras en el cuadro son las que corresponden a cada una de las clasificaciones de los modelos matemáticos para la diabetes.

La principal categoría en que se clasifican los modelos es modelos clínicos o no clínicos, los primeros tienen una estructura más sencilla y emulan datos clínicos considerando la

descripción biológica esencial, estos modelos forman parte como candidatos ideales para evaluar pruebas de diagnóstico, desarrollar controladores de glucosa, entender una progresión en la enfermedad y predecir complicaciones y riesgos. Los modelos no clínicos son basados en conocimiento, más complejos en su naturaleza y cuentan con una descripción más mecánica del sistema biológico.

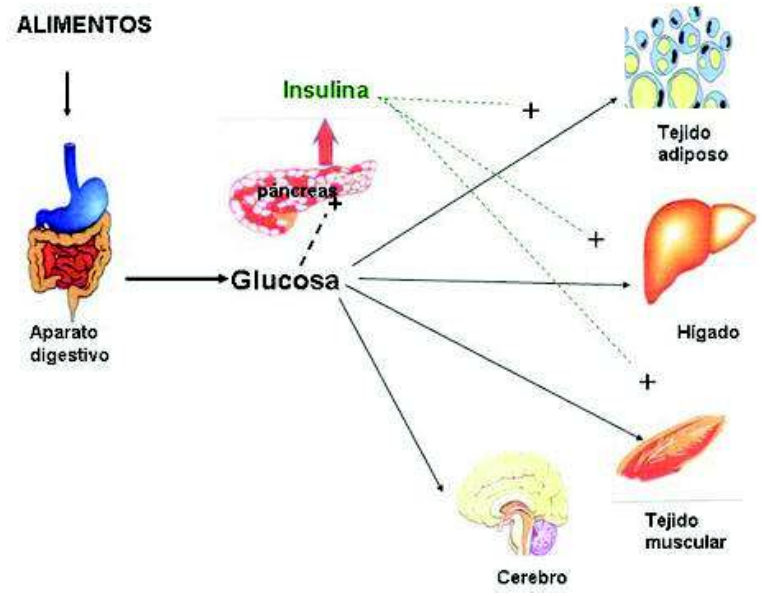

Figura 1.4 Captación de la glucosa con o sin necesidad de insulina por las diversas partes del cuerpo humano [21].

Modelos Clínicos (I):

- Para pruebas de diagnóstico (a): El objetivo es encontrar la sensibilidad a la insulina (SI), efectividad de la glucosa (SG), secreción pancreática de insulina y la función de las células beta para cada individuo; mediante distintas pruebas para pacientes diabéticos que son: prueba de tolerancia de glucosa intravenosa (IVGTT, por sus siglas en inglés, Intravenous Glucose Tolerance Test), prueba de tolerancia de glucosa oral (OGTT, por sus siglas en inglés, Oral Glucose Tolerance Test) y prueba de comida. De estos el primer modelo fue publicado en 1961 por Bolie [22] con dos compartimentos, uno para la insulina y otro para la glucosa, otro modelo en 1979 se formó en base a información sobre la absorción de glucosa y la liberación de insulina, llamado “el modelo mínimo” publicado por Bergman *et al.* [23], que resultó ser un gran avance por su simplicidad y habilidad para evaluar parámetros en base a sus ecuaciones, lo cual hace que tenga más de mil publicaciones. Después se han agregado compartimentos para estimar mejor otros parámetros como en el

modelo propuesto por De Gaetano *et al.* [24] donde se formuló un modelo basado en el modelo mínimo utilizando ecuaciones diferenciales con retraso, también se han incluido pruebas de comida para modelos más extensos y se ha modelado la secreción de insulina y la función de las células beta.

- Para el control (b): Se han formulado modelos matemáticos para encontrar la forma de una regulación automática de la concentración de glucosa en la sangre, modelos que describan la administración y cinética de la absorción de insulina después de una terapia de insulina mediante inyecciones de dosis apropiadas, ya que si esta dosis falla puede llevar a la hipoglucemia (en caso de ser una muy alta) o hiperglucemia (cuando es una dosis muy pequeña que no disminuye la glucemia hasta el nivel que debería), así se ha modelado esta en modelos de insulina exógena e insulina subcutánea. También se ha tomado en cuenta la absorción subcutánea de glucosa, la dinámica de la glucosa en los intestinos, intersticial y en el plasma para el monitoreo de los niveles de azúcar en la sangre. El efecto de la comida y el ejercicio también han sido modelados, Hovorka *et al.* [25] desarrolló un controlador para mantener la glucosa en niveles normales durante condiciones de ayuno usando su modelo para cinética de la glucosa, para los eventos después de una comida Dalla Man *et al.* [26] realizó un modelo de la dinámica glucosa-insulina en todo el cuerpo, este modelo inclusive fue implementado en un simulador llamado “UVa Simulator”, por la colaboración con la universidad de Virginia, aceptado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés, United States Food and Drug Administration). Roy y Parker en [27] publicaron un modelo para incluir los efectos del ejercicio en la sensibilidad a la insulina de los pacientes.

- Para entender la progresión (c): La diabetes es una enfermedad crónica progresiva, que con el paso del tiempo va afectando peor a los pacientes, por lo tanto existen modelos que no asumen un estado constante y buscan un estudio de efectos a largo plazo para medicina con agentes antidiabéticos que altere la progresión.

- Para riesgos y complicaciones (d): Modelos matemáticos para predecir y entender diferentes complicaciones que suceden por culpa de la diabetes como: obesidad, retinopatía o cicatrización de heridas, estos modelos han sido desarrollados basados en la fisiología de una predicción de riesgos en la población.

Modelos No Clínicos (II):

- Para dinámica glucosa-insulina de todo el cuerpo (a): Se han desarrollado modelos que incluyen la absorción de la glucosa en la periferia, hígado, cerebro e intestinos y permite una comparación con la eliminación de glucosa por varias rutas donde intervienen varios órganos y el sistema circulatorio sobre la base de una dinámica con la insulina, como en el modelo propuesto por Sorensen [28] que toma en cuenta la absorción y eliminación de glucosa por la insulina en todos estos órganos mencionados.

- Para dinámica de la glucosa hepática (b): Modelos para investigar la regulación de glucosa por el glucógeno acumulado en el hígado.

- Para la homeostasis de la glucosa en el cerebro (c): Modelos presentados que relacionan la homeostasis de glucosa en el cerebro y la hiperglicemia en diabetes.

- Para secreción de insulina por células β (d): Modelos que describen la secreción de insulina por el páncreas como respuesta a un estímulo de la glucosa, para entender los efectos de insulina en la utilización y producción de glucosa y viceversa.

- Para la dinámica del glucagón (e): Modelos para el mecanismo de la contra regulación del glucagón y células α, las investigaciones de estas funciones son escasas.

- Para la acción de macrófagos (f): Modelos con un enfoque al sistema autoinmune por las hipótesis propuestas hace muchos años para la diabetes tipo 1. Además modelos para el tratamiento de cerrar heridas en personas diabéticas así como las úlceras.

- Para la electrofisiología de las células β (g): Modelos que tienen que ver con la actividad del voltaje de ruptura de la información del cerebro para que el cuerpo produzca insulina, modelos de cualidad biofísica a partir de una modificación para el modelo del axón gigante del calamar.

- Para la dinámica de los receptores de insulina (h): Modelos matemáticos que describen el proceso molecular envuelto en la dinámica del déficit de la superficie de las células en calidad de receptor y su funcionalidad.

- Para señalización de insulina (i): Modelos que hablan esencialmente de la activación de vías de transducción de señales, también el proceso molecular de la dinámica de transporte de la insulina.

- Modelos jerárquicos multinivel o multi escala (j): Modelos basados en fisiología del cuerpo entero, en base a subsistemas que utilizan desde modelos de las células hasta llegar a una descripción modular de condiciones humanas. Así se utiliza un enlace entre el análisis de un nivel muy bajo, desde subcelular, hasta el análisis de un nivel de cuerpo entero, para tener una vista mecanicista que abarca una mayor cantidad de temas que envuelven a la diabetes en nuestro sistema.

Páncreas Artificial

El padecer de diabetes era una sentencia de muerte en la era antigua, pues no existía la tecnología que existe hoy para conocer si un paciente sufría de este padecimiento, para el control mediante terapias de insulina, tampoco se conocía de las enfermedades que podían ser desarrolladas en personas que padecían de diabetes tipo 1 [29].

La prueba que se realizaba para conocer si una persona sufría de diabetes, en el siglo VI a.C. en la medicina hindú era, observar si las hormigas se acercan a la orina del paciente, así surgió la idea de una cualidad dulce de este líquido, por lo cual Avicena en la Persia medieval, evaporó orina y encontró cristales dulces sabor a miel, por esto se llama diabetes mellitus que viene del griego miel. La primera prueba parecida a la actual que es realizada con enzimas fue en 1841 por Trommer cuando formuló una solución que se tornaba roja en presencia de glucosa [30]. Utilizado hoy por las tiras reactivas en el glucómetro, y desde 1999 que apareció el sistema de medida de glucosa continuo (CGMS por sus siglas en inglés Continuous Glucose Measurement System) de Minimed, ahora Medtronic, que usaba un sensor insertado en el tejido subcutáneo, cuya medición era realizada cada 5 minutos y la lectura de datos era realizada por el doctor en la siguiente cita. Pero desde el 2005 llegó Guardian RT que transmitía y permitía visualizar las mediciones en tiempo real [1].

El tratamiento utilizado para reducir el azúcar en la sangre también ha ido evolucionando, en 1908 Zuelzer obtuvo extracto de páncreas de ternero, el cual fue suministrado a otros animales a quienes les redujo la glucemia, luego en 1921 Banting y Best obtuvieron extracto de los islotes pancreáticos, ya no de todo el órgano, aunque solo se necesita la hormona, insulina, que estos producen; y el extracto de estos islotes fue inyectado en una cachorra diabética, la cual pudo vivir unas semanas más. Ellos mismos con otros colaboradores purificaron la hormona de insulina de un bovino y lo aplicaron al primer paciente, Leonard Thompson de 14 años. En honor a Banting quien permitió el desarrollo con un tratamiento de insulina en pacientes diabéticos alrededor de todo el mundo el 14 de noviembre, día de su cumpleaños, es el día mundial de la diabetes, quien además gano el premio nobel a la filosofía o medicina. En 1978 Cádiz introdujo la primera bomba de insulina

comercial, mostrada en la Figura 1.5 y conocida como Autosyringe o Gran Bloque Azul debido a su tamaño, como una mochila de alpinismo [1] [29] [30].

Figura 1.5 Arnold Kadish con la primera bomba de insulina [31].

En cuanto a las enfermedades desarrolladas por la diabetes, tampoco se tenía conocimiento en la era pasada, así en la década de 1950 una de cada cuatro personas que sufría diabetes desarrollaba insuficiencia renal, de las personas que padecían esta enfermedad, una de cada diez moría. Además el 90% de las personas diabéticas desarrollaban retinopatía, en cuanto a la diabetes gestacional, los defectos de nacimiento en bebes cuyas madres tenia diabetes eran 3 veces más altos [32].

Para el tiempo actual surgió la idea de realizar un tratamiento de forma automática, ya que antes el paciente tenía que tomarse la medida de la glucosa antes de cada comida, después de estas, después de una actividad física, si tenía momentos de estrés, en general cualquier momento en el que haya una variación de parámetros o estado de ánimo, después calcular la cantidad de insulina que debe inyectarse en base al valor actual de glucemia, el valor al cual desea llegar, la cantidad de hidratos de carbono consumidos, su sensibilidad a la insulina, la relación insulina:CHO, además de la duración de insulina pasada y entonces inyectarse esta cantidad estipulada de insulina, lo cual podía desarrollar episodios de alteración emocional en el paciente [1].

Y es allí donde nace el páncreas artificial, que es un sistema que cuenta con un sensor de glucosa con un monitoreo continuo del nivel de glucosa del paciente, además con un algoritmo de control que calcula continuamente los bolos de insulina a inyectar y que permite un control del nivel de insulina basal, finalmente para cerrar el lazo de control

cuenta con una bomba de insulina, una comparación de los esquemas se muestra en la Figura 1.6, donde el primer esquema el paciente aparece dos veces en el lazo, uno para conocer los niveles de glucosa e inyectarse la insulina necesaria y en su metabolismo que tiene variaciones de los niveles, mientras que en el segundo esquema solo una vez con su metabolismo de niveles cambiantes, pero la inyección y medición la realiza el páncreas artificial.

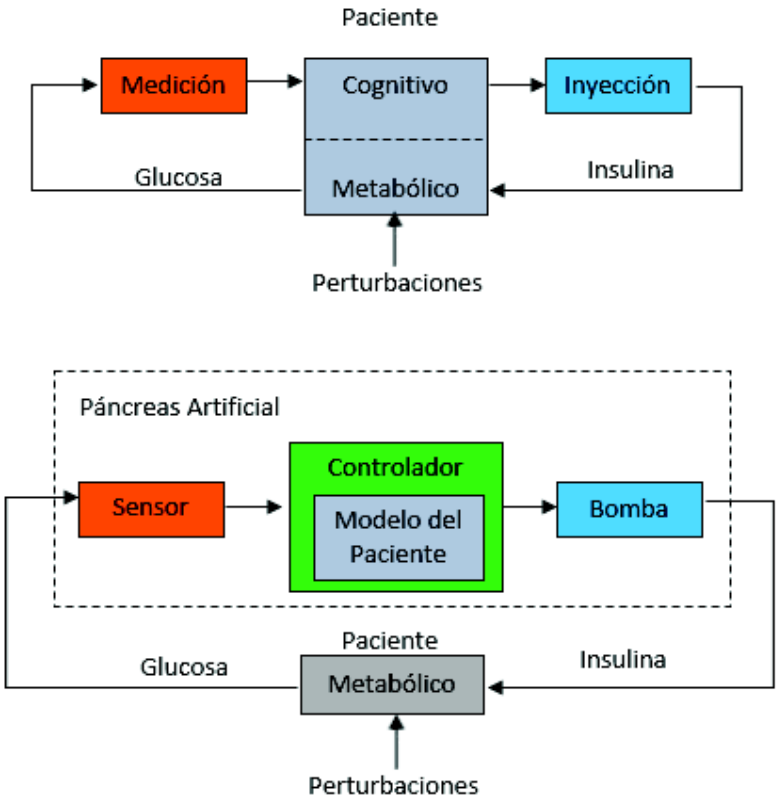

Figura 1.6 Comparación del ciclo de aumento y disminución del nivel de glucemia de un paciente diabético [33].

El modelo del paciente tiene una funcionalidad principal para el páncreas artificial en la validación *in silico*, la cual es un prerrequisito para posteriormente tener un ensayo clínico. Otra finalidad es la de representar una variabilidad en los parámetros de un mismo paciente y entre pacientes. Los principales componentes que deben tener los modelos para el sistema son de presentar la cinética de la glucosa y la acción de la insulina, una cinética de la insulina en el espacio subcutáneo, considerando el retraso temporal inherente al transporte, la absorción de glucosa en el intestino, también debe presentar errores asociados a los sensores de glucosa, poder reproducir los retrasos en la lectura del sensor y ruido, mostrar el efecto del ejercicio y del estrés, finalmente un componente que debe

presentar es tener un número de parámetros suficiente como para representar una variación entre pacientes y dentro de un mismo paciente [33].

En cuanto a los algoritmos de control se pretende mantener la glicemia dentro de los rangos recomendados por las asociaciones de diabetes como la ADA.

La finalidad principal es la de limitar la infusión de insulina a un nivel que evite la hipoglucemia, así mismo suministrar la cantidad necesaria de insulina para evitar niveles de hiperglicemia, tener una robustez suficiente frente a la variabilidad de parámetros que presenta un paciente a lo largo del día y frente a algún fallo en la medida. Debe operar en ayuno, después de las comidas, durante actividades físicas o mentales que consuman energía a diferente velocidad durante las acciones del día, de acuerdo a cada uno de estos momentos [33].

Controladores

Control Clásico:

El control proporcional integral derivativo (PID) es una técnica de control en lazo cerrado que trabaja en función de la señal error e(t) como se muestra en la Ecuación 1.1.

La señal error surge de comparar un valor de referencia conocido como setpoint con la señal de salida del sistema, además que la variable de salida del sistema es realimentada por medio de un sensor y regulada mediante un actuador.

El algoritmo incluye un parámetro de ganancia proporcional (P), uno integral (I) y un derivativo (D), como se muestra en la Figura 1.7.

La ganancia proporcional es una medida en porcentaje de la diferencia entre el valor actual y un valor establecido, en base a este valor aplica el cambio. La acción integral hace que el tiempo en que se toma la acción correctiva sea más grande o más pequeño, mientras el valor es menor el ajuste realizado es más rápido, pero si este es muy rápido se pueden llegar a oscilaciones en la respuesta. Por último la acción derivativa es una predicción del error, que tiene una acción como respuesta a la velocidad del cambio del error, con una acción correctiva antes de que la magnitud del error sea muy grande [34]. El diagrama de bloques del PID se muestra en la Figura 1.7, y la ecuación general se muestra en la Ecuación 1.1.

$$u(t) = K_p e(t) + \frac{K_p}{T_i}\int_0^t e(\tau)\, d\tau + K_p T_d \frac{de(t)}{dt}$$

Ecuación 1.1. Ley de control del PID [35].

Donde:

- Kp, Ti y Td son los parámetros de sintonía.
- e(t)=y(t)-u(t)

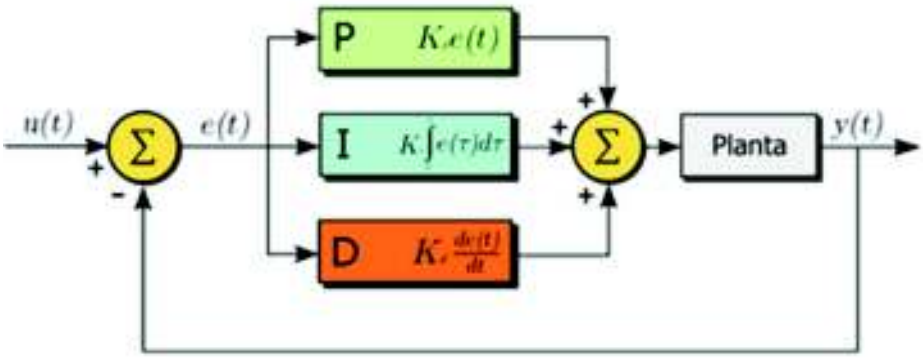

Figura 1.7 Diagrama de bloques del control PID [36].

Control Robusto:

El control por modos deslizantes (SMC, por sus siglas en inglés, Sliding Mode Control) es una técnica derivada de un control de estructura variable, es un método de control robusto conocido por mostrar resultados eficientes en plantas del tipo no lineal, y otras operadas bajo condiciones paramétricas desconocidas.

La ley de control del SMC mostrada en la Ecuación 1.2, está dada por dos partes: una parte discontinua $U_D(t)$ que ayuda a la señal a llegar a la superficie de deslizamiento, y una parte continua $U_C(t)$ que se encarga de hacer que la señal se deslice por la superficie, hasta llegar a su valor deseado, como se muestra en la Figura 1.8.

$$U(t) = U_C(t) + U_D(t)$$

Ecuación 1.2 Ley de control del SMC [37]

La idea del SMC viene de crear una superficie donde el proceso se pueda deslizar hasta alcanzar un valor final. Por esto, en primer lugar, se debe definir una superficie en el espacio de estados que represente la relación estática y dinámica del espacio de estados variables que describen el comportamiento del sistema, en otras palabras describe la estabilidad de los objetivos y las metas del desempeño durante el desarrollo del proceso [37].

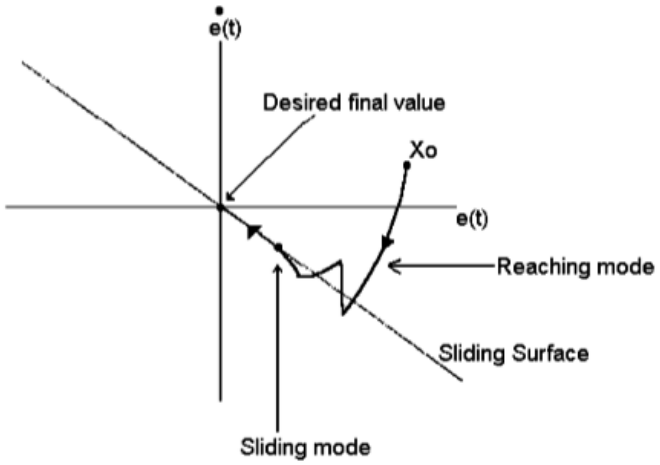

Figura 1.8 Representación gráfica del SMC [37].

Control Feedforward:

El control feedforward o de prealimentación es una técnica de control orientada a sistemas con perturbaciones frecuentes y medibles. Este controlador permite prever las modificaciones que va a sufrir un sistema y de esta manera compensarlo antes de que la perturbación cambie la salida del sistema.

Hay que considerar que la compensación del control Feedforward se suele emplear junto a un regulador en lazo cerrado debido a que esta técnica solo compensa la perturbación modelada.

El esquema de control viene dado como se muestra en la Figura 1.9

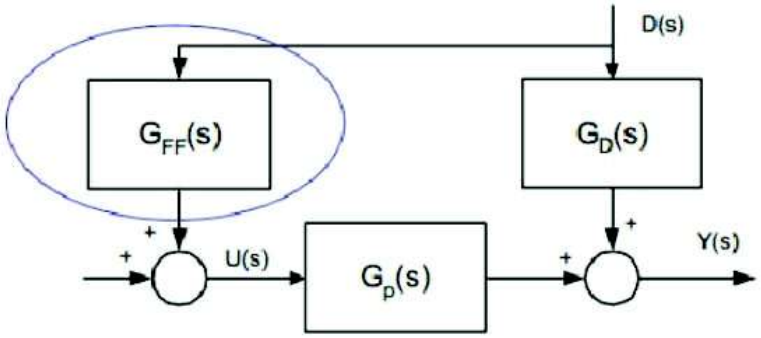

Figura 1.9 Diagrama de bloques del Controlador Feedforward [46]

Donde:

Gff(s) = Función de transferencia del Controlador Feedforward

Gd(s) = Función de transferencia de la Perturbación

Gp(s) = Función de transferencia de la Planta.

Gff(s) se puede calcular mediante la Ecuación 1.3

$$Gff(s) = -\frac{Gd(s)}{Gp(s)}$$

Ecuación 1.3 Ecuación para compensar el efecto de Gd [47]

2. METODOLOGÍA

La investigación realizada en el presente trabajo de titulación utiliza un tipo de investigación aplicada ya que en base a los avances en cuanto al modelamiento del sistema glucorregulatorio del cuerpo humano se procede a diseñar controladores para comparar los resultados y conocer cuál puede ser utilizado en un páncreas artificial. Para escoger los modelos del sistema glucosa-insulina se consultó acerca del uso de los modelos en la actualidad, se procedió a observar las necesidades de parámetros para los controladores, además el ajuste con la realidad al momento de que estos emulen la actividad del páncreas. En cuanto a la selección de los esquemas de control se utilizó dos, un control clásico, el más utilizado en la actualidad y el segundo un esquema de control robusto, que controla la glucemia a pesar de que el paciente durante el día sufra una variación en sus parámetros, así como el mismo controlador aplicado en diferentes pacientes, cuyos parámetros serán diferentes.

Se estableció un lazo de control que consta de varias etapas, la primera es un valor nominal de glucemia como prerrequisito para la salud del paciente, la siguiente etapa es el control, uno que en base a la comparación del valor actual de glucemia y el valor pre establecido envía un valor determinado de insulina al modelo para regular la glucemia, y otro control que teniendo en cuenta la perturbación de la comida que va a llegar al sistema actúa enviando la insulina necesaria, el modelo del paciente sería la tercera etapa, que incluye la entrada de insulina y de las perturbaciones, que en el caso del primer paciente virtual es la comida y del segundo se incluye también el ejercicio, por último la señal de glucemia como salida del paciente virtual es realimentada.

Para simular el lazo de control en un entorno de programación se ha utilizado la herramienta *Simulink* del programa *Matlab*. Donde se construyeron los bloques implementando las ecuaciones de los modelos y controladores con los valores de las constantes reemplazados utilizando los bloques de este entorno de programación necesarios para cada etapa del lazo de control, desde las perturbaciones, el modelo del paciente virtual, los controladores y hasta los bloques para mostrar los resultados de forma gráfica y numérica.

2.1. Modelos

Modelo Mínimo de Bergman

El modelo mínimo de Richard N. Bergman, Lawrence S. Phillips y Claudio Cobelli, es llamado así por la forma de representar la dinámica del sistema glucosa-insulina en 3 compartimentos, que son puntualizados en igual número de ecuaciones que se muestran

en la Ecuación 2.1, es un modelo muy utilizado por la relación que tiene entre simplicidad y ajuste al proceso real [39].

$$(a) \quad \frac{dG}{dt} = -P_1 G - X(G + G_b) + D(t)$$
$$(b) \quad \frac{dX}{dt} = -P_2 X + P_3 I$$
$$(c) \quad \frac{dI}{dt} = -n(I + I_b) + \frac{U(t)}{V_1}$$

Ecuación 2.1 Modelo Mínimo de Bergman [38].

Un paciente diabético es representado reemplazando los parámetros tomados de la tesis de master por Barragán en [38]:

- *G* (mmol/L) es la concentración de glucosa en el plasma.
- *X* (min^{-1}) es un compartimento donde sucede la interacción entre la insulina y la glucosa.
- *I* (mU/L) representa la concentración de insulina, todas las variables están expresadas como variables de desviación.
- *U* (mU/min) es la tasa del flujo de insulina exógena.
- *D*(t) ($mmol/Lmin^{-1}$) es la perturbación de la glucosa por la comida ingerida, que viene del modelo de la comida.
- G_b = 4.5 (mmol/L). Los valores basales se refieren a los valores iniciales o de base.
- I_b = 15 (mU/L), (U = Unidad de Insulina, usado para denotar la fuerza de una solución de insulina).
- P_1 = 0.028 y P_2 = 0.025 (min^{-1}).
- *n* = 5/54 (min^{-1}).
- P_3 = $1.3e^{-5}$ ($L/mUmin^2$).
- V_1 = 12 (L).

El diagrama de bloques del modelo del paciente virtual con las ecuaciones que representan los tres compartimentos, uno de la glucosa, otro de la insulina y el de la interacción entre estos se muestra en la Figura 2.1, donde además se muestran las ecuaciones dentro de cada uno de estos bloques en las figuras desde la Figura 2.2 hasta la Figura 2.4.

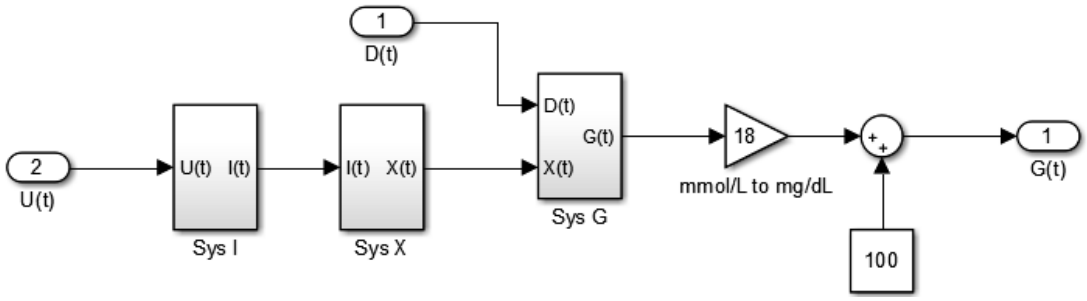

Figura 2.1 Diagrama de bloques del modelo mínimo de Bergman de la Ecuación 2.1.

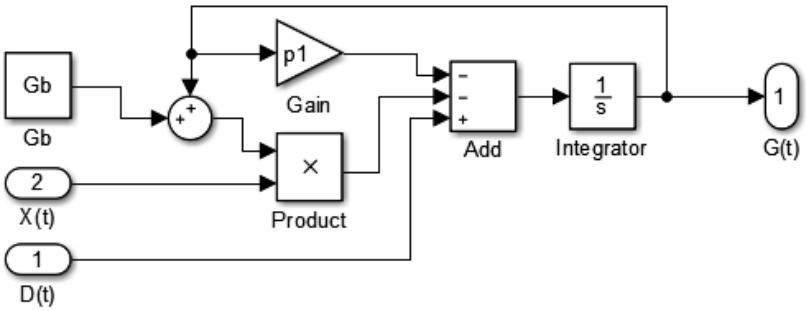

Figura 2.2 Diagrama de bloques de la Ecuación de la glucosa, (Sys G), (Ecuación 2.1 (a)).

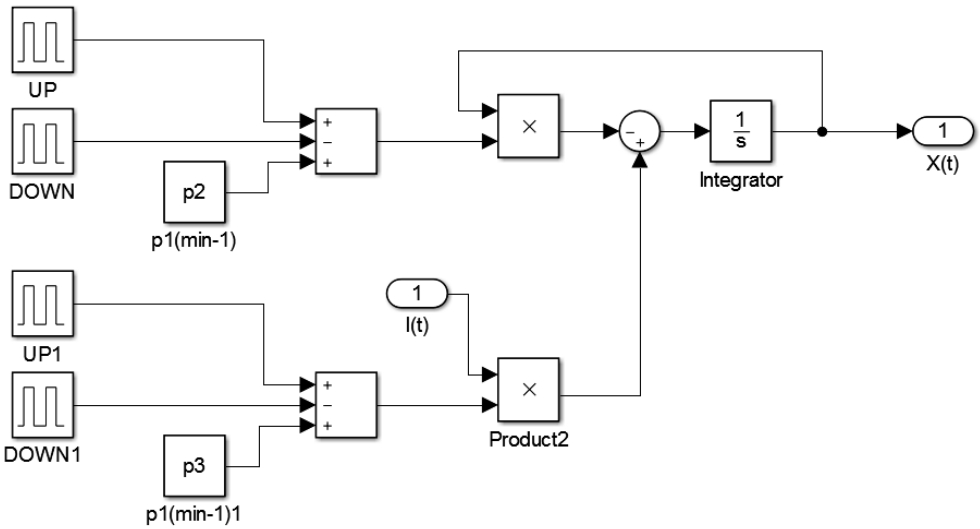

Figura 2.3 Diagrama de bloques de la ecuación de la interacción de la glucosa e insulina, (Sys X), (Ecuación 2.1 (b)), con bloques para la variación de los parámetros intrapaciente.

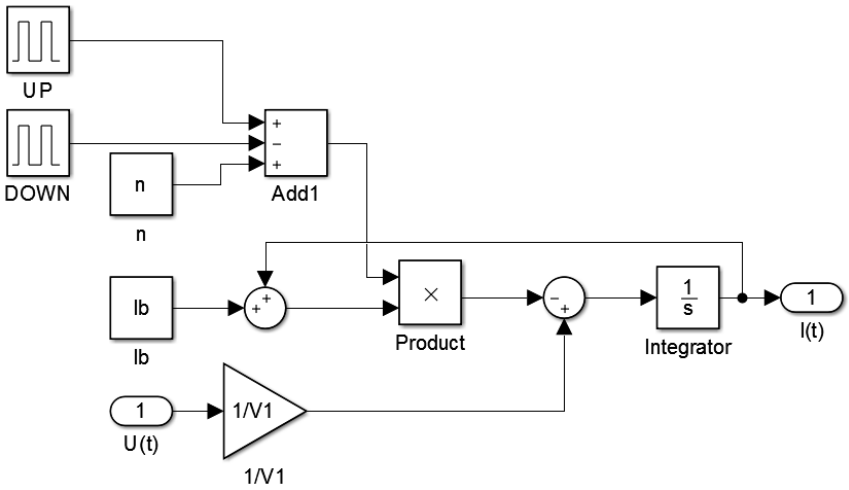

Figura 2.4 Diagrama de bloques de la ecuación de la insulina, (Sys I), (Ecuación 2.1 (c)), con bloques para la variación de los parámetros intrapaciente.

Modelo de Roy y Parker

El modelo de Anirban Roy y Robert S. Parker, incluye un modelado dinámico de los efectos del ejercicio en los niveles de glucosa e insulina en el plasma. Los efectos fisiológicos del ejercicio son emulados metabólicamente en las ecuaciones de la glucosa e insulina mediante variables relacionadas con el esfuerzo y el tiempo de la actividad física.

Para este modelo principalmente se cuantifica la intensidad del ejercicio mediante una ecuación que lo mide en base al porcentaje de consumo de oxígeno mostrado en la Ecuación 2.2.

$$\frac{dPVO_2^{max}}{dt} = -0.8PVO_2^{max}(t) + 0.8u_3(t); \qquad PVO_2^{max}(0) = 0$$

Ecuación 2.2 Ecuación diferencial ordinaria para el porcentaje de consumo de oxígeno [27].

Donde u_3 representa la intensidad máxima del ejercicio.

El modelo mínimo del ejercicio simula que durante una actividad física, para mantener la homeostasis de la glucosa en el plasma, la eliminación de glucosa del hígado aumenta al aumentar la intensidad del trabajo.

La dinámica de glucosa e insulina combinada con el ejercicio es mostrada matemáticamente en la Ecuación 2.3. Donde las ecuaciones 2.3 (c) y 2.3 (a) difieren de las ecuaciones 2.1 (a) y 2.1 (c) del modelo mínimo de Bergman respectivamente.

$$(a) \quad \frac{dI}{dt} = -nI(t) + p_4 u_1(t) - I_e(t); \quad I(0) = I_b$$

$$(b) \quad \frac{dX}{dt} = -p_2 X(t) + p_3[I(t) - I_b]; \quad X(0) = 0$$

$$(c) \quad \frac{dG}{dt} = -p_1[G(t) - G_b] - X(t)G(t) + \frac{W}{Vol_G}\left[G_{prod}(t) - G_{gly}(t)\right] - \frac{W}{Vol_G} G_{up}(t) + \frac{u_2(t)}{Vol_G}; \qquad G(0) = G_b$$

$$(d) \quad \frac{dG_{prod}}{dt} = a_1 PVO_2^{max}(t) - a_2 G_{prod}(t); \quad G_{prod}(0) = 0$$

$$(e) \quad \frac{dG_{up}}{dt} = a_3 PVO_2^{max}(t) - a_4 G_{up}(t); \qquad G_{up}(0) = 0$$

$$(f) \quad \frac{dI_e}{dt} = a_5 PVO_2^{max}(t) - a_6 I_e(t); \qquad I_e(0) = 0$$

Ecuación 2.3 Modelo de Roy y Parker o modelo mínimo del ejercicio [27].

Donde los términos introducidos para representar el ejercicio son:

- *Ie* (uU/ml/min) es la tasa de eliminación de insulina del sistema circulatorio debido a los cambios fisiológicos por el ejercicio.
- G_{up} y G_{prod} (mg/kg/min) representan la tasa de toma de glucosa y producción hepática de glucosa inducidas por el ejercicio, respectivamente.
- *W* (kg) representa el peso del sujeto.
- G_{gly} (mg/kg/min) representa la disminución de la tasa de glucogenólisis durante un ejercicio prolongado debido al agotamiento de las reservas del glucógeno hepático.

Los valores de los parámetros utilizados en la Ecuación 2.3 utilizados en [27] son:

- p_1 = 0.035 (1/min).
- p_2 = 0.05 (1/min).
- p_3 = 0.000028 (ml/uU.min^2).
- p_4 = 0.098 (1/ml).
- n = 0.142 (1/min).
- Vol_G = 117 (dl).
- G_b = 100 (mg/dl).
- I_b = 8 (uU/ml).

- a_1 = 0.00158 (mg/kg.min^2).
- a_2 = 0.056 (1/min).
- a_3 = 0.00195 (mg/kg.min^2).
- a_4 = 0.0485 (1/min).
- a_5 = 0.00125 (uU/ml.min).
- a_6 = 0.075 (1/min).

La tasa de glucogenólisis, proceso que libera glucosa a la sangre, empieza a decrecer cuando el gasto de energía excede el valor de límite crítico (A_{TH}), el cual es una función de la intensidad del ejercicio y la duración, que matemáticamente puede ser representado mediante la Ecuación 2.4.

$$A_{TH} = -1.1521[u_3(t)]^2 + 87.47u_3(t)$$

Ecuación 2.4 Límite crítico de gasto de energía [27].

Por consiguiente, la dinámica de la glucogenólisis durante un tiempo prolongado de ejercicio puede ser representado matemáticamente como se muestra en la Ecuación 2.5.

$$\frac{dG_{gly}}{dt} = \begin{cases} 0 & A(t) < A_{TH} \\ k & A(t) \geq A_{TH} \\ -\dfrac{G_{gly}(t)}{T_1} & u_3(t) = 0 \end{cases}$$

Ecuación 2.5 Tasa de glucogenólisis [27].

Los valores de los parámetros utilizados en la Ecuación 2.5 en [27] son:

- k = 0.0108 (mg/kg.min^2).
- T_1 = 6 (min).

En la Ecuación 2.5 *A(t)* es la integral de la intensidad del ejercicio, que puede ser calculada mediante la Ecuación 2.6

$$\frac{dA}{dt} = \begin{cases} u_3(t) & u_3(t) > 0 \\ -\dfrac{A(t)}{0.001} & u_3(t) = 0 \end{cases}$$

Ecuación 2.6 Integral de intensidad del ejercicio [27].

Ahora en base a todas estas ecuaciones mostradas se procede a simular y crear bloques de cada parte del modelo así como uno general que incluye todas las ecuaciones y forma el paciente del modelo Roy y Parker.

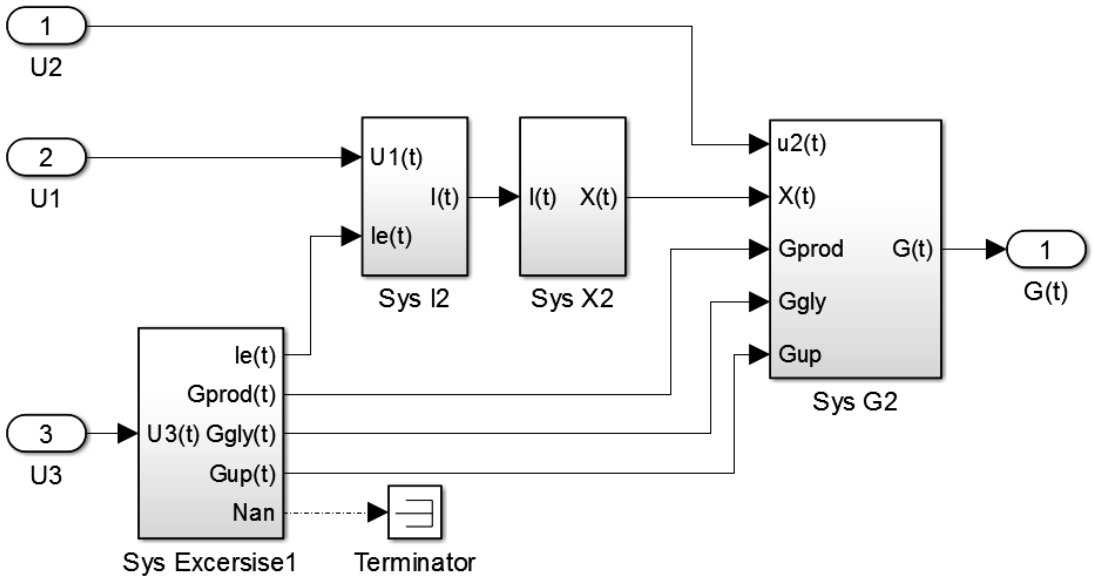

Figura 2.5 Diagrama de bloques de las ecuaciones del modelo de Roy y Parker de la Ecuación 2.3.

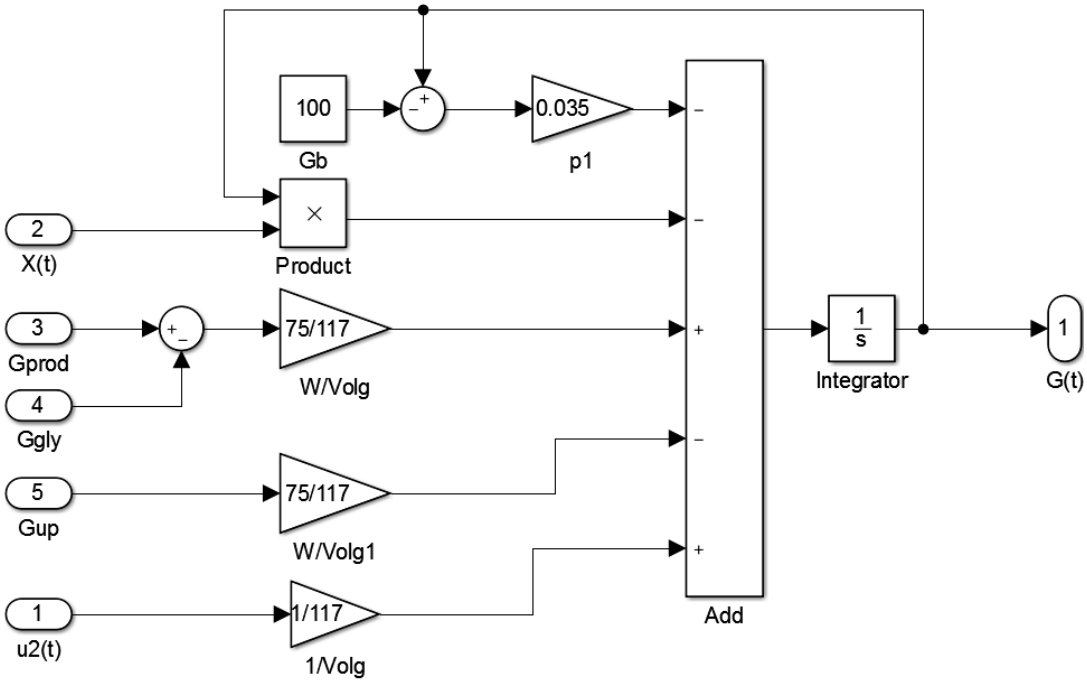

Figura 2.6 Diagrama de bloques de la ecuación de la glucosa (Ecuación 2.3 (c)).

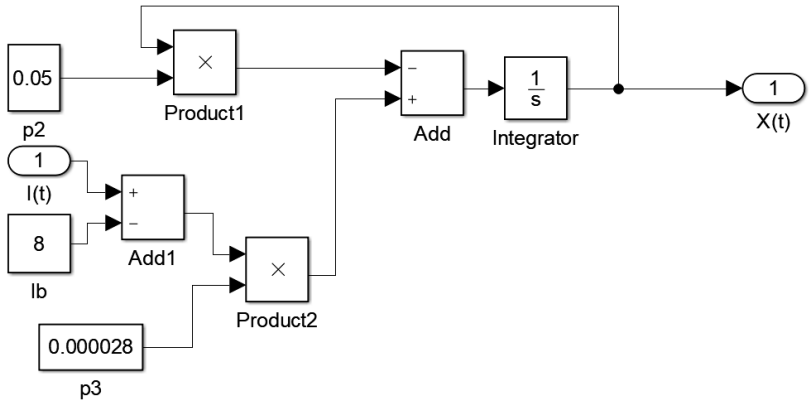

Figura 2.7 Diagrama de bloques de la ecuación del compartimento de interacción entre la glucosa y la insulina (Ecuación 2.3 (b)).

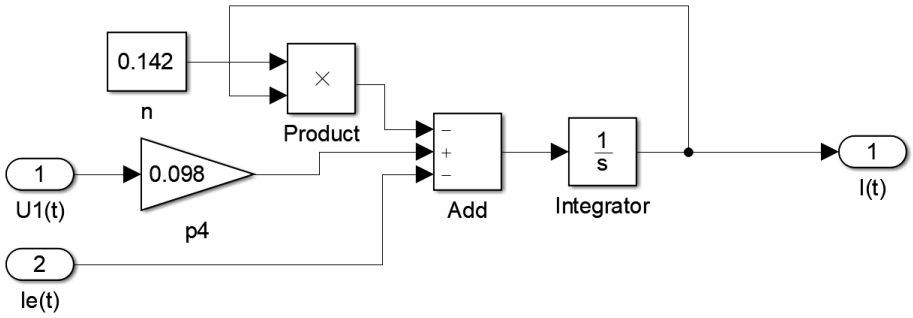

Figura 2.8 Diagrama de bloques de la ecuación de la insulina (Ecuación 2.3 (a)).

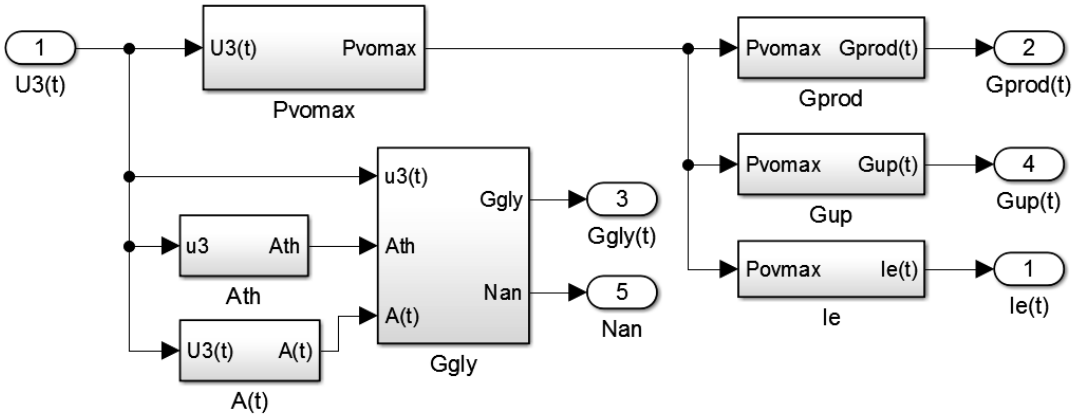

Figura 2.9 Diagrama de bloques del modelo del ejercicio (Ecuación 2.2, Ecuación 2.3 (d-f), Ecuación 2.4, Ecuación 2.5, Ecuación 2.6).

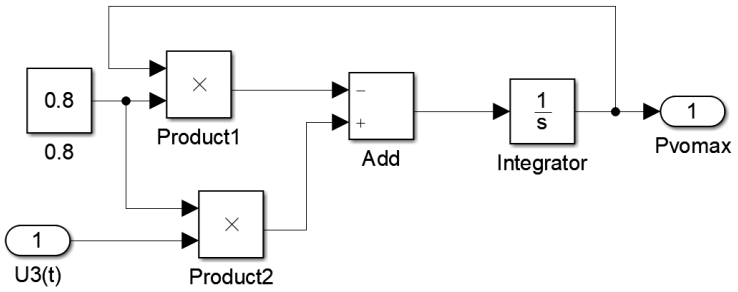

Figura 2.10 Diagrama de bloques de la Ecuación 2.2.

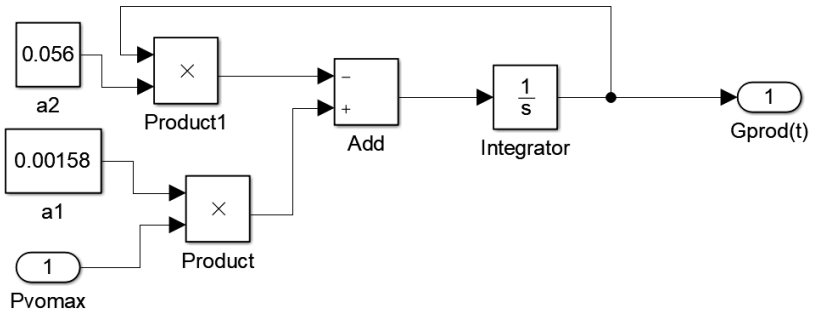

Figura 2.11 Diagrama de bloques de la ecuación de producción hepática de glucosa (Ecuación 2.3 (d)).

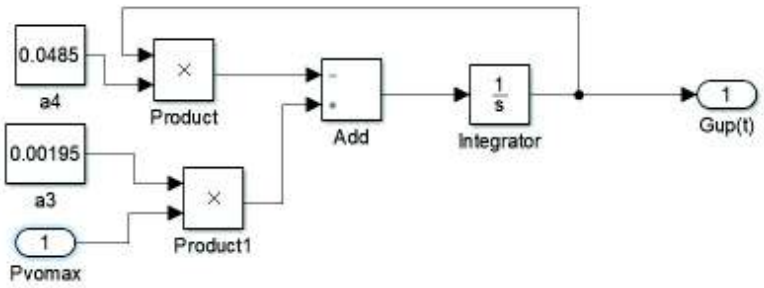

Figura 2.12 Diagrama de bloques de la ecuación de toma de glucosa (Ecuación 2.3 (e)).

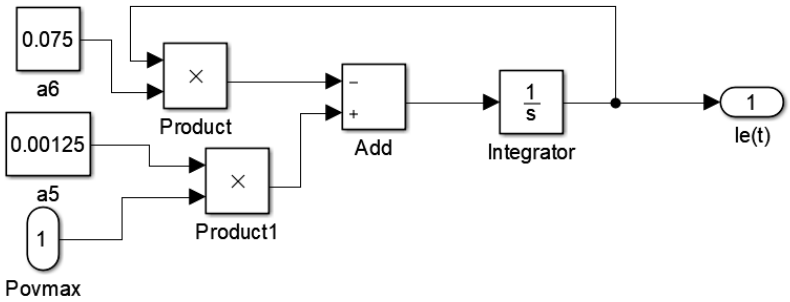

Figura 2.13 Diagrama de bloques de la ecuación de la tasa de eliminación de insulina debido al ejercicio (Ecuación 2.3 (f)).

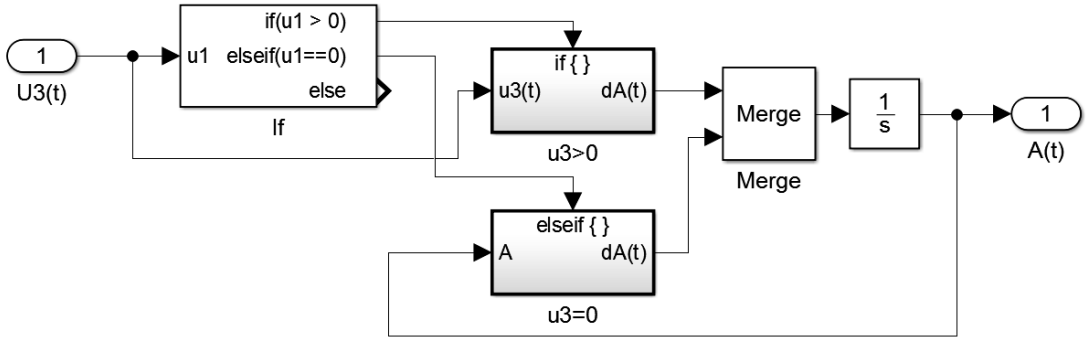

Figura 2.14 Diagrama de bloques de la Ecuación 2.6.

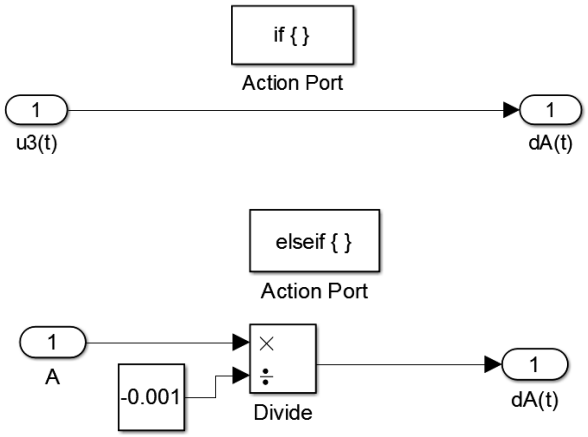

Figura 2.15 Diagrama de bloques de la salida en caso de que haya o no ejercicio, condiciones de la Ecuación 2.6.

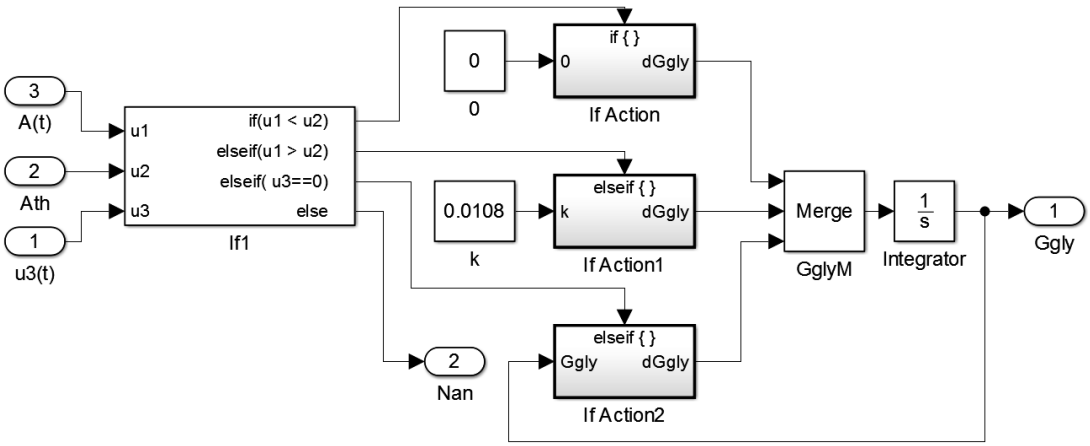

Figura 2.16 Diagrama de bloques de la Ecuación 2.5.

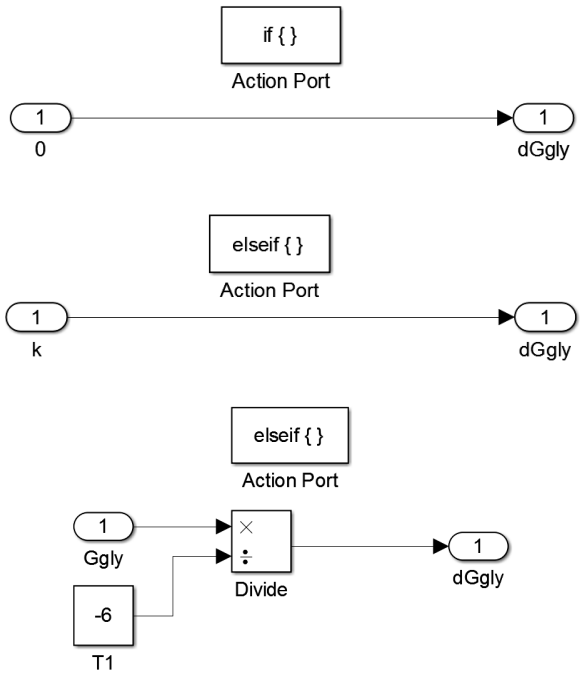

Figura 2.17 Diagrama de bloques de la salida de glucogenólisis en caso de que exista o no reserva de energía, o que no haya ejercicio; condiciones de la Ecuación 2.5

Modelo de Comida

Para el modelo de Bergman y Roy y Parker, la comida ingerida por el paciente viene a ser la perturbación principal del sistema, ya que los efectos producidos por las variaciones paramétricas son de menor magnitud comparados a los producidos por la ingesta de alimentos.

La medición de los alimentos ingeridos por el paciente tiene como unidad gramos de carbohidrato (gCHO), pero para ser utilizada en la ecuación de glucosa de los modelos, este valor tiene que ser convertido mediante una función, la cual transforma estos carbohidratos ingeridos medidos como gCHO en las mismas unidades de la concentración de glucosa en la sangre, esta ecuación y los valores de los parámetros son tomados de [38] y son mostrados en la Ecuación 2.7.

$$D(t) = \frac{D_G A_G t e^{-t/t_{max,I}}}{V_G t_{max,G}^2}$$

Ecuación 2.7 Modelo de la Comida [38].

Donde los parámetros son:

- *t* (min) es el tiempo que comienza a contar desde que el paciente empieza a comer.

- D_G (gCHO) es la comida ingerida en gramos de carbohidrato, y es la perturbación que ingresa al modelo.
- A_G = 0.8 (Sin dimensión), es la biohabilidad del carbohidrato.
- V_G = 13.79 (L), es el volumen del compartimento de glucosa.
- $t_{max,G}$ = 40 (min)
- $t_{max,I}$ = 55 (min).

El bloque de la Ecuación 2.7 es implementada en una función para cada una de las comidas se muestra en la Figura 2.16.

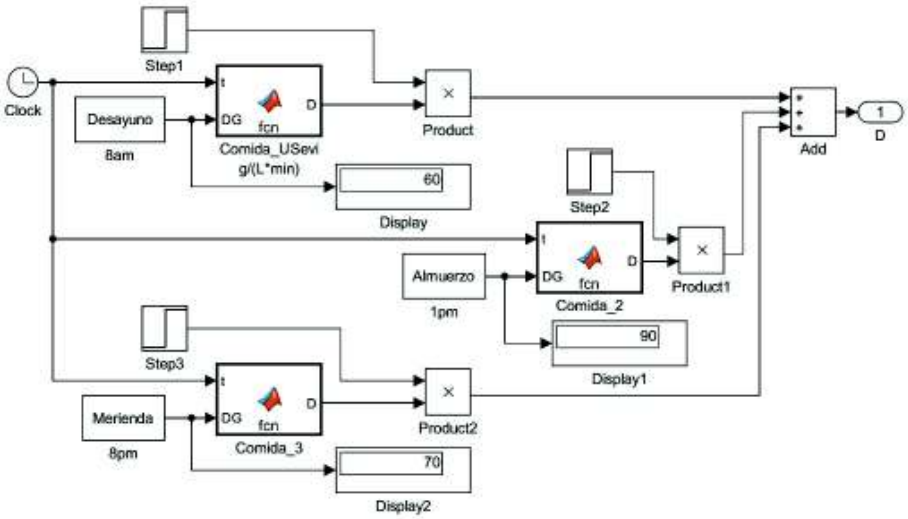

Figura 2.16 Diagrama de bloques del modelo de las tres comidas al día.

2.2. Controladores

Para diseñar los controladores en este trabajo se ha aproximado los modelos de Bergman y de Roy y Parker como sistemas de primer orden con retardo como se muestra en la Ecuación 2.8

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U_C(s)} = \frac{K}{(\tau s + 1)} e^{-t_0 s}$$

Ecuación 2.8 Planta de primer orden con retardo.

Existen tres maneras de aproximar el retardo de la Panta, siendo la aproximación de Padé, la aproximación de Taylor con numerador y denominador, y la aproximación de Taylor únicamente con denominador.

Para este trabajo se ha expresado el retardo utilizado la aproximación de Taylor con denominador, debido a que de las 3 aproximaciones antes mencionadas el controlador desarrollado con esta aproximación nos genera controladores estables. [37]

La aproximación de Taylor utilizada viene dada por la Ecuación 2.9

$$e^{-t_0 s} \cong \frac{1}{(t_0 s + 1)}$$

Ecuación 2.9 Aproximación de Taylor.

Quedando de esta manera una planta de primer orden con retardo aproximada mediante Taylor como se muestra en la Ecuación 2.10

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U_C(s)} \cong \frac{K}{(\tau s + 1)(t_0 s + 1)}$$

Ecuación 2.10 Planta de primer orden con retardo mediante la aproximación de Taylor.

Además se utilizan los parámetros mediante el método de la curva de reacción de Ziegler-Nichols, donde ΔY es la variación de la respuesta de la glucosa y ΔU es la variación de la entrada de insulina, mostrados en la Ecuación 2.11

$$t_1 \rightarrow 28.3\% \Delta Y$$

$$t_2 \rightarrow 63.2\% \Delta Y$$

$$\tau = 1.5(t_2 - t_1)$$

$$t_0 = t_2 - \tau$$

$$K = \frac{\Delta Y}{\Delta U}$$

Ecuación 2.11 Aproximación de parámetros mediante el método de la curva de reacción de Ziegler-Nichols.

El modelo de Bergman y Roy y Parker son sistemas de acción inversa como se muestra en la Figura 2.17 y Figura 2.18.

Para el Modelo de Bergman la imagen de la respuesta de la glucosa ante un cambio de insulina se muestra en la Figura 2.17.

El cambio en la insulina se ha realizado incrementando en un 10% la insulina basal exógena que recibe el paciente, siendo la insulina basal exógena para el modelo de Bergman $U0 = n * Ib * V_1 = 16.667[mU/min]$

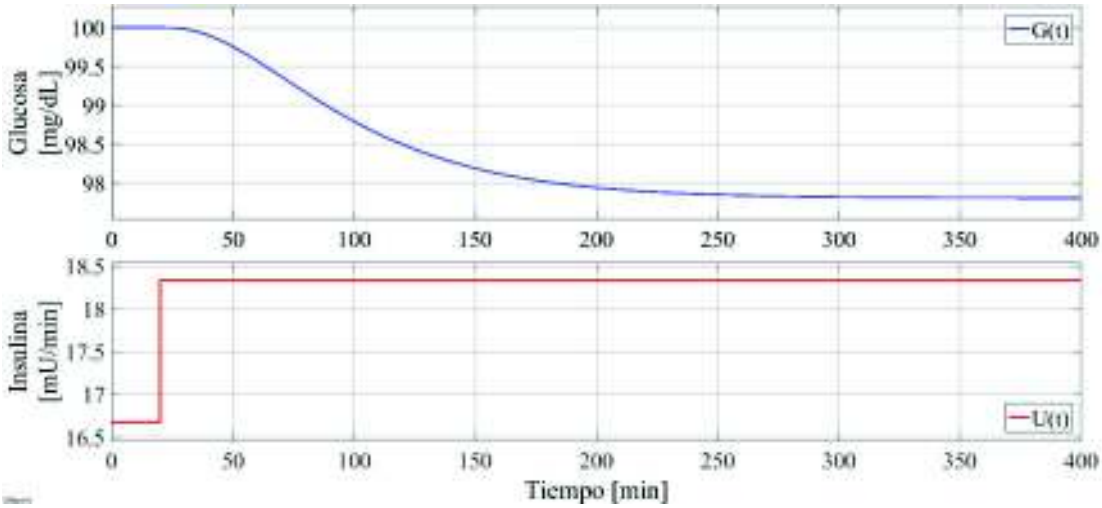

Figura 2.17 Respuesta del modelo de Bergman ante la variación del 10% de Insulina.

En base a la Insulina basal de 16.667 (mU/min) se realizó un incremento del 10% y se obtuvieron los valores mostrados en la Ecuación 2.12 en base a las fórmulas de la Ecuación 2.11 para ser reemplazados en la Ecuación 2.10. Los valores obtenidos de variación de concentración de glucosa en la sangre y de insulina son de la Figura 2.17

$$\Delta Y = 97.81 - 100 = -2.194$$

$$28.3\%\Delta Y \rightarrow 0.283 * -2.194 = -0.621 \rightarrow Y_1 = 100 - 0.621 = 99.38$$

$$63.2\%\Delta Y \rightarrow 0.632 * -2.194 = -1.387 \rightarrow Y_2 = 100 - 1.387 = 98.61$$

$$t_1 = 69.335 - 20 = 49.34min$$

$$t_2 = 111.609 - 20 = 91.61min$$

$$K = \frac{-2.194(mg/dl)}{1.6667(mU/min)} = -1.32(mg.min/dl.mU)$$

$$\tau = 1.5(91.61 - 49.34) = 63.41min$$

$$t_0 = 91.61 - 63.41 = 28.21min$$

Ecuación 2.12 Parámetros para el Modelo de Bergman.

La planta del modelo de primer orden en base a los parámetros de la Ecuación 2.12 es mostrada en la Ecuación 2.13 y es la utilizada para los controladores.

$$G(s) = \frac{-1.32}{(63.41s + 1)(28.21s + 1)}$$

Ecuación 2.13 Planta del modelo de Bergman.

Para el Modelo de Roy y Parker la imagen de la respuesta de la glucosa ante un cambio de insulina se muestra en la Figura 2.18.

En base a la Insulina exogena basal de $U0 = n * Ib/p_4 = 11.5918[uU/min]$ se realizó un incremento del 10% y se obtuvieron los valores mostrados en la Ecuación 2.14 en base a las fórmulas de la Ecuación 2.11 para ser reemplazados en la Ecuación 2.10. Los valores obtenidos de variación de concentración de glucosa en la sangre y de insulina son de la Figura 2.18.

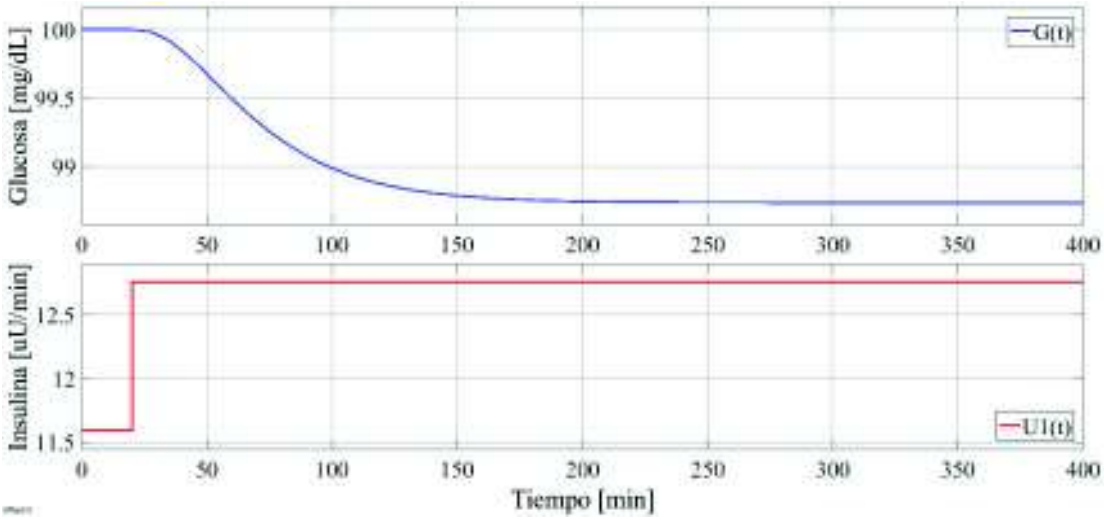

Figura 2.18 Respuesta del modelo de Roy y Parker ante la variación del 10% de Insulina.

$$\Delta Y = 98.74 - 100 = -1.26$$

$$28.3\%\Delta Y \rightarrow 0.283 * -1.26 = -0.357 \rightarrow Y_1 = 100 - 0.357 = 99.64$$

$$63.2\%\Delta Y \rightarrow 0.632 * -1.26 = -0.796 \rightarrow Y_2 = 100 - 0.796 = 99.20$$

$$t_1 = 52.195 - 20 = 32.20\, min$$

$$t_2 = 79.330 - 20 = 59.33\, min$$

$$K = \frac{-1.26(mg/dl)}{1.16(uU/min)} = -1.086(mg.min/dl.uU)$$

$$\tau = 1.5(59.33 - 32.20) = 40.70min$$

$$t_0 = 59.33 - 40.70 = 18.63min$$

Ecuación 2.14 Parámetros para el Modelo de Roy y Parker.

La planta del modelo de primer orden en base a los parámetros de la Ecuación 2.14 es mostrada en la Ecuación 2.15 y es la utilizada para los controladores,

$$G(s) = \frac{-1.07}{(40.70s + 1)(18.63s + 1)}$$

Ecuación 2.15 Planta del modelo de Roy y Parker.

PID

El controlador PID basado en la ley de control de la Ecuación 1.1 tuvo parámetros encontrados mediante el método de la curva de reacción de Dahlin con las fórmulas de la Ecuación 2.16 obtenidas de [40] con las variables reemplazadas con los valores de la Ecuación 2.13 para el modelo de Bergman y con las variables reemplazadas con los valores de la Ecuación 2.15 para la ley de control del PID del modelo de Roy y Parker en la Ecuación 2.17.

$$Kp = \frac{0.5}{K}\left(\frac{\tau}{t_0}\right) = \frac{0.5}{-1.32}\left(\frac{63.41}{28.21}\right) = -0.85$$
$$Ti = \tau = 63.41$$
$$Td = 0.5 * t_0 = 0.5 * 28.21 = 14.2$$

Ecuación 2.16 Parámetros de sintonía del PID para el modelo de Bergman [40].

$$Kp = \frac{0.5}{K}\left(\frac{\tau}{t_0}\right) = \frac{0.5}{-1.086}\left(\frac{40.70}{18.63}\right) = -1.0058$$
$$Ti = \tau = 40.70$$
$$Td = 0.5 * t_0 = 0.5 * 18.63 = 9.32$$

Ecuación 2.17 Parámetros de sintonía del PID para el modelo de Roy y Parker [40].

Por lo tanto con estos valores reemplazados en la ley de control de la Ecuación 1.1 se encontró el controlador para ambos modelos mostrados en la Ecuación 2.18 y Ecuación 2.19 que también fueron implementados en *Simulink*.

$$u(t) = -0.85e(t) + \frac{-0.85}{63.41}\int_0^t e(\tau)\,d\tau + (-0.85)14.2\frac{de(t)}{dt}$$

Ecuación 2.18 Ley de control del PID para el Modelo de Bergman.

$$u(t) = -1.006e(t) + \frac{-1.006}{40.70}\int_0^t e(\tau)\,d\tau + (-1.006)9.32\frac{de(t)}{dt}$$

Ecuación 2.19 Ley de control del PID para el Modelo de Roy y Parker.

SMC

El controlador SMC basado en la ley de control de la Ecuación 1.2 fue diseñado utilizando una superficie del tipo integral derivativo como se muestra en la Ecuación 2.20, donde la dinámica del error también es definida.

$$S(t) := \left(\frac{d}{dt} + \lambda\right)^n \int_0^t e(\tau)d\tau$$

$$e(t) = R(t) - Y(t)$$

Ecuación 2.20 Superficie de deslizamiento y dinámica del error [37].

Donde:

- *S(t)* es la superficie de deslizamiento.
- *e(t)* es la diferencia entre la referencia y el resultado del sistema.
- *λ* es el parámetro de sintonización.

La parte continua del control actúa cuando la señal ha alcanzado el valor de referencia deseado, en ese momento la señal se mueve por la superficie durante todo el tiempo, lo cual puede ser logrado si la derivada de la superficie es igual a cero.

En este caso se utilizó una superficie de segundo grado, por lo que se resuelve la superficie para *n* igual a 2, y la superficie resultante se muestra en la Ecuación 2.21, reemplazando el error por su dinámica, pero la referencia, que como es constante, al ser derivada queda igual a cero.

$$S(t) = Y\dot{(t)} - 2\lambda e(t) - \lambda^2 \int e(t)$$

Ecuación 2.21 Superficie de deslizamiento.

Donde los parámetros λ de la Ecuación 2.21 pueden ser reemplazados por:

- $2\lambda = \lambda_1$
- $\lambda^2 = \lambda_0$

Además que al derivar la superficie e igualar a cero y despejar la variable con segunda derivada el resultado quedaría como se muestra en la Ecuación 2.22.

$$\ddot{Y} = -\lambda_1 \dot{Y} + \lambda_0 e$$

Ecuación 2.22 Segunda derivada de la señal de respuesta del sistema.

Al reemplazar este valor en la función de transferencia de la Ecuación 2.22 y despejar la $U_C(t)$ se obtiene la parte continua de la ley de control que se muestra en la Ecuación 2.23.

$$U_C(t) = \frac{\tau t_0}{K}\left[\left(\frac{\tau + t_0}{\tau t_0} - \lambda_1\right)\dot{Y} + \frac{1}{\tau t_0}Y + \lambda_0 e\right]$$

Ecuación 2.23 Parte continua del controlador.

La parte discontinua del control, asignada a llevar la señal hasta la superficie viene dada por la Ecuación 2.24.

$$U_D(t) = K_D \frac{S(t)}{|S(t)| + \delta}$$

Ecuación 2.24 Parte discontinua del controlador [37].

Donde:

- K_D es el parámetro de sintonización asignado a llevar la señal hasta la superficie.
- δ es el parámetro asignado a reducir la oscilación (chattering).

Así finalmente la ley de control es obtenida reemplazando la Ecuación 2.23, con la consideración de que la derivada de Y es cero, y la Ecuación 2.24 en la Ecuación 1.2, para tener la Ecuación 2.25.

$$U(t) = K_D \frac{S(t)}{|S(t)| + \delta} + \frac{\tau t_0}{K}\left(\frac{1}{\tau t_0}Y + \lambda_0 e\right)$$

Ecuación 2.25 Ley de control del SMC.

Donde las ecuaciones de los parámetros iniciales de sintonía son obtenidas de [37] y mostradas en la Ecuación 2.26.

$$\lambda_1 = \frac{\tau + t_0}{\tau t_0}$$

$$\lambda_0 \leq \frac{{\lambda_1}^2}{4}$$

$$K_D = \gamma_K\left(\frac{0.51}{|K|}\left(\frac{\tau}{t_0}\right)^{0.76}\right)$$

$$\delta = 0.68 + 0.12|K|K_D\lambda_1$$

Ecuación 2.26 Parámetros iniciales de sintonía de la ley de control del SMC [37].

Así los parámetros iniciales para el modelo de Bergman reemplazando con los datos obtenidos en la Ecuación 2.13 son mostrados en la Ecuación 2.27. La variable γ_K

inicialmente toma un valor de 1, pero luego de una sintonía utilizando método de prueba y error se encuentra otro valor para K_D.

$$\lambda_1 = 0.0512$$
$$\lambda_0 \leq 6.5584 * 10^{-4}$$
$$K_D = 0.7150, K_{Df} = K_D * 1000 = 715$$
$$\delta = 0.6858, \delta_f = 6.4808$$

Ecuación 2.27 Parámetros iniciales del SMC para el Modelo de Bergman.

Con estos valores sustituidos en la ley de control del SMC para el modelo de Bergman, esta queda de la forma mostrada en la Ecuación 2.28.

$$S(t) = Y\dot{(t)} - 0.0512e(t) - 6.5584 * 10^{-4} \int e(t)$$

$$U(t) = 715\frac{S(t)}{|S(t)| + 6.4808} + \frac{1788.8}{-1.32}\left(\frac{1}{1788.8}Y + 6.5584 * 10^{-4}e\right)$$

Ecuación 2.28 Superficie y ley de control del SMC.

Mientras que los parámetros iniciales para el modelo de Roy y Parker reemplazando con los datos obtenidos en la Ecuación 2.15 son mostrados en la Ecuación 2.29. La variable γ_K inicialmente toma un valor de 1, pero luego de una sintonía utilizando método de prueba y error se encuentra otro valor para K_D.

$$\lambda_1 = 0.0782$$
$$\lambda_0 \leq 1.5306 * 10^{-3}$$
$$K_D = 0.8505, K_{Df} = K_D * 1000 = 850.5$$
$$\delta = 0.6887, \delta_f = 9.3475$$

Ecuación 2.29 Parámetros iniciales del SMC para el Modelo de Roy y Parker.

Con estos valores sustituidos en la ley de control del SMC para el modelo de Roy y Parker, esta queda de la forma mostrada en la Ecuación 2.30.

$$S(t) = Y\dot{(t)} - 0.0782e(t) - 1.5306 * 10^{-3} \int e(t)$$

$$U(t) = 850.5\frac{S(t)}{|S(t)| + 9.35} + \frac{758.241}{-1.086}\left(\frac{1}{758.241}Y + 1.5306 * 10^{-3}e\right)$$

Ecuación 2.30 Superficie y ley de control del SMC.

Tanto la superficie como la ley de control fueron implementadas en bloques en el esquema de control, cuyo bloque principal mostrado en la Figura 2.19, el SMC, tiene como entradas el error y la salida de glucemia del modelo del paciente, y como salidas las partes continua y discontinua del controlador que luego son sumadas para obtener la ley de control.

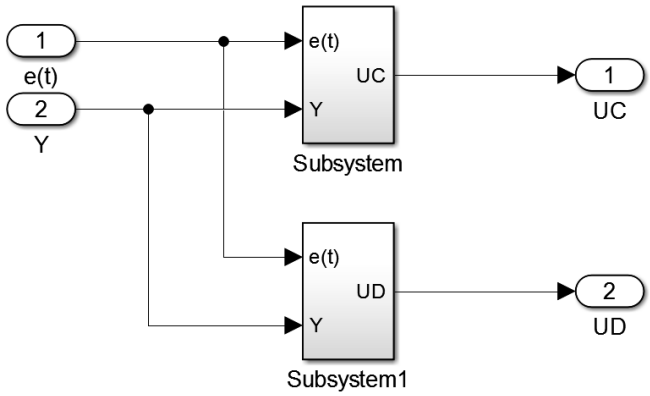

Figura 2.19 Esquema interno del bloque del controlador SMC de la Ecuación 1.2.

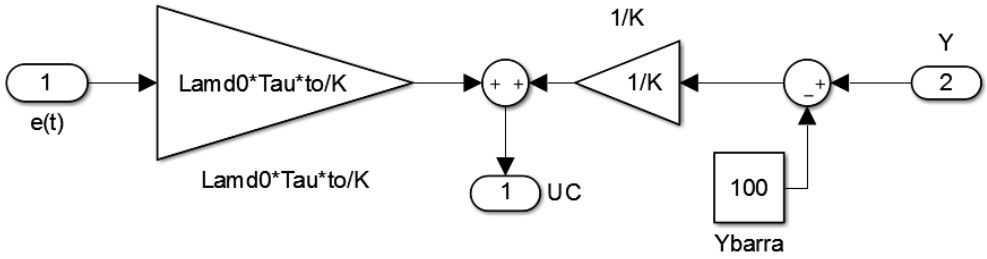

Figura 2.20 Esquema interno de la parte continua del controlador SMC de la Ecuación 2.23.

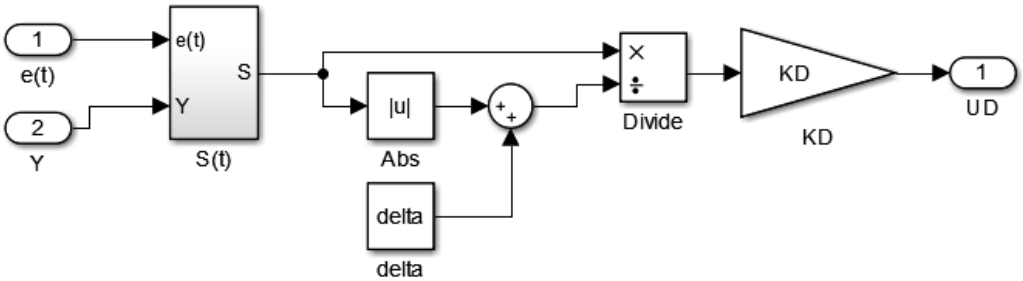

Figura 2.21 Esquema interno de la parte discontinua del controlador SMC de la Ecuación 2.24.

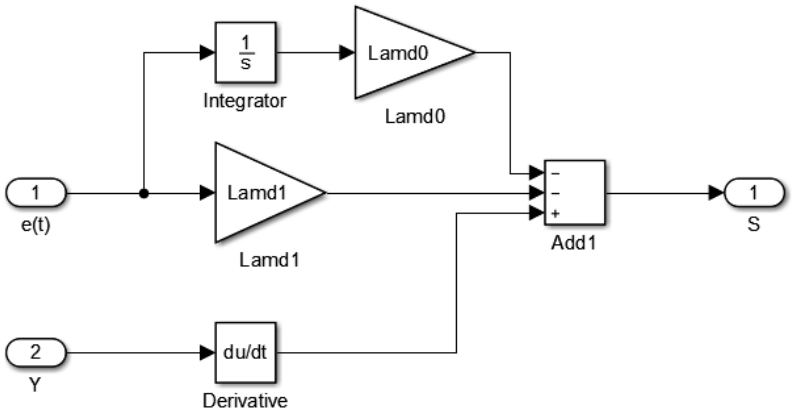

Figura 2.22 Diagrama de bloques de la superficie del controlador SMC de la Ecuación 2.21.

Feedforward

Para este trabajo se ha decidido agregar el Control Feedforward, ya que se tiene el modelo de la planta y el modelo de la Perturbación (comida).

Además que se conoce el momento en que el paciente ingiere los alimentos, y siendo estos la razón principal por la que el nivel de glucosa en la sangre aumenta, se prende controlar esta perturbación conocida mediante el controlador Feedforward.

De esta manera nos es posible analizar si la inclusión del controlador Feedforward mejora o no la respuesta del sistema.

El Controlador Feedforward tiene una ley de control basada en el modelo de la planta y el modelo de la perturbación, su ley de control se muestra en la Ecuación 2.31.

$$G_{ff}(s) = -\frac{K_d}{K_p} * \frac{\tau_p s + 1}{\tau_d s + 1} * e^{-(\theta_d - \theta_p)s}$$

Ecuación 2.31 Ley de control del Feedforward [41].

Por lo tanto para encontrar la ley de control de ambos modelos es necesario sacar el modelo de la perturbación, en este caso el de la comida, es decir como varía la glucosa ante un cambio en la comida, utilizando el método de Ziegler-Nichols se obtuvo el modelo de la perturbación del modelo de Bergman, cuya curva de reacción se muestra en la Figura 2.23.

Se ha considerado que el paciente come 220 gramos de carbohidrato en un día, lo cual representa 134.1 mmol/L para el modelo de Bergman y 332700 mg para el modelo de Roy y Parker.

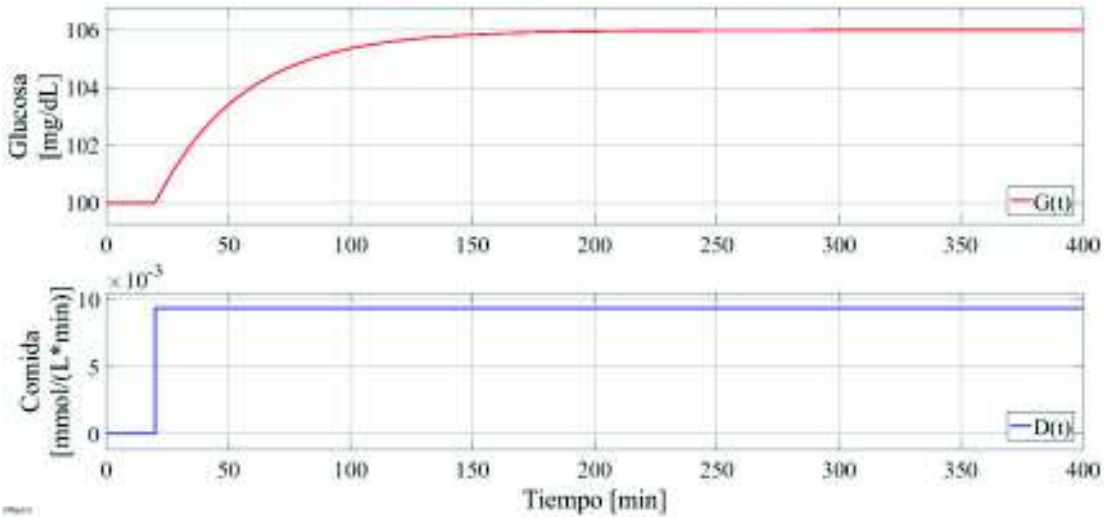

Figura 2.23 Respuesta del modelo de Bergman, variación del 10% de comida diaria.

Para una variación en la comida de 13.41/1440 (mmol/L.min) se obtuvieron los parámetros mostrados en la Ecuación 2.32.

$$\Delta Y = 105.986 - 100 = 5.986$$

$$28.3\%\Delta Y \rightarrow 0.283 * 5.986 = 1.69 \rightarrow Y_1 = 100 + 1.69 = 101.69$$

$$63.2\%\Delta Y \rightarrow 0.632 * 5.986 = 3.78 \rightarrow Y_2 = 100 + 3.78 = 103.78$$

$$t_1 = 32.109 - 20 = 12.11min$$

$$t_2 = 56.709 - 20 = 36.71min$$

$$K = \frac{5.986(mg/dl)}{9.3125 * 10^{-3}(mmol/L.min)} = 642.79(mg.L.min/dl.mmol)$$

$$\tau = 1.5(36.71 - 12.11) = 36.9min$$

$$t_0 = 36.71 - 36.9 = -0.19min \rightarrow t_0 = 0$$

Ecuación 2.32 Parámetros para el Modelo de perturbación de Bergman.

Así con los parámetros del modelo de la planta de la Ecuación 2.13 y del modelo de la perturbación en la Ecuación 2.32, se obtiene la función de transferencia del controlador feedforward mostrada en la Ecuación 2.33.

$$G_{ff}(s) = -\frac{642.79}{-1.32} * \frac{63.41s + 1}{36.9s + 1}$$

Ecuación 2.33 Función de Transferencia Control Feedforward del modelo de Bergman.

Utilizando el método de la curva de reacción de Ziegler-Nichols mediante una variación de 33270/1440 (mg/min) se obtuvo la curva de la Figura 2.24 y también los parámetros mostrados en la Ecuación 2.34 para el modelo de Roy y Parker.

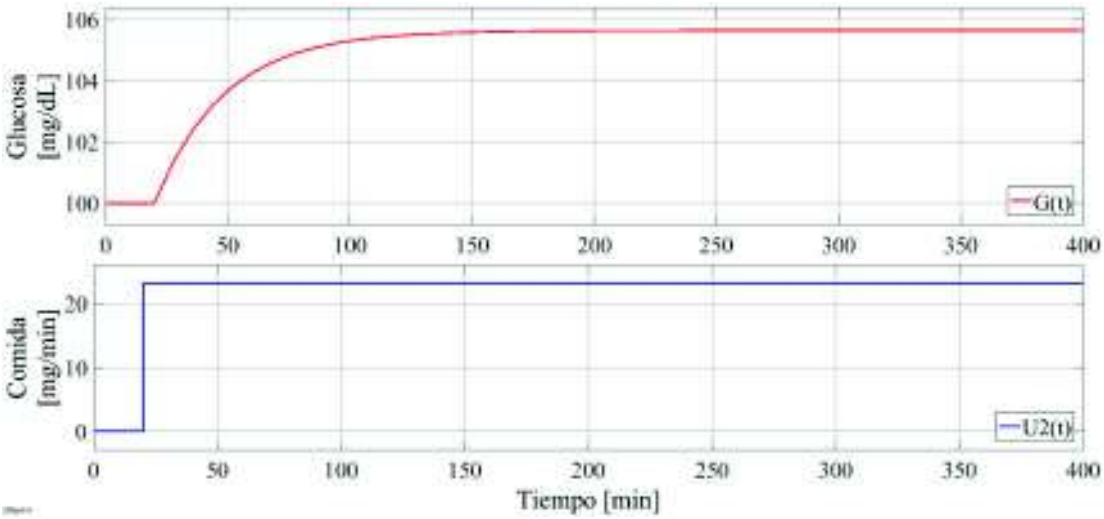

Figura 2.24 Respuesta del modelo de Roy y Parker, variación del 10% de comida diaria.

$$\Delta Y = 105.64 - 100 = 5.64$$

$$28.3\%\Delta Y \rightarrow 0.283 * 5.642 = 1.60 \rightarrow Y_1 = 100 + 1.60 = 101.60$$

$$63.2\%\Delta Y \rightarrow 0.632 * 5.642 =\rightarrow Y_2 = 100 + 3.57 = 103.57$$

$$t_1 = 29.872 - 20 = 9.87min, \qquad t_2 = 48.403 - 20 = 28.40min$$

$$K = \frac{5.642(mg/dl)}{23.104(mg/min)} = 0.244(mg.min/dl.mg)$$

$$\tau = 1.5(28.40 - 9.87) = 27.80min$$

$$t_0 = 28.40 - 27.8 = 0.6min \rightarrow t_0 = 0$$

Ecuación 2.34 Parámetros para el Modelo de perturbación de Roy y Parker.

Así con el modelo de la planta en la Ecuación 2.15 y el modelo de la perturbación en la Ecuación 2.34, se obtiene el controlador feedforward mostrado en la Ecuación 2.35.

$$G_{ff}(s) = -\frac{0.244}{-1.086} * \frac{40.70s + 1}{27.80s + 1}$$

Ecuación 2.35 Función de transferencia para el Control Feedforward del modelo de Roy y Parker.

La implementación en bloques del *Matlab* se muestra en la Figura 2.25 del esquema interno del bloque.

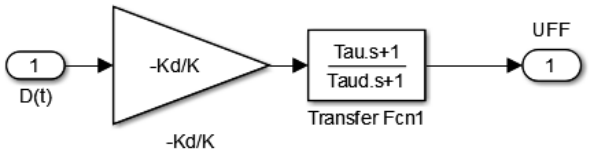

Figura 2.25 Esquema interno del bloque del controlador FeedForward de la Ecuación 2.31.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se presenta la glucemia del paciente virtual, durante un periodo de tiempo establecido como un día de prueba de controladores y modelos, como respuesta a los posibles escenarios que tendría en su día a día, la perturbación principal para el metabolismo de una persona con diabetes tipo 1 son los alimentos ingeridos en forma de carbohidratos, otro elemento que puede variar es la intensidad con que capta la insulina una persona que padece esta dolencia, debido a las variaciones de estado de ánimo o estrés durante el día, que hacen que la toma de insulina sea distinta a diversas etapas. Además la cantidad de insulina suministrada a un paciente varía dependiendo de los pacientes, unos con mayor sensibilidad a esta, que hacen que la captación de las células sea más rápida y otros pacientes con lo opuesto teniendo en cuenta este parámetro. Así se realizaron las pruebas en los dos modelos estudiados, el modelo mínimo de Bergman y el modelo mínimo del ejercicio o de Roy y Parker y con los esquemas de control clásico y robusto, para analizar el que mantenga estables los niveles de glucosa en la sangre.

3.1. Perturbación

Se han considerado tres comidas durante un día, las cuales tienen distintos valores de gramos de carbohidratos, para el desayuno 60 g de CHO a las 8h00, el almuerzo de 90 g de CHO a las 14h00 y finalmente la cena de 70 g de CHO a las 20h00. Estos valores de g de CHO ingeridos en cada comida son reemplazados en el parámetro D_G de la Ecuación 2.7 del Modelo de la Comida [38], así la perturbación que llega al paciente, en el parámetro $D(t)$ en la Ecuación 2.1(a) del Modelo Mínimo de Bergman [38] y el parámetro $u_2(t)$ en la Ecuación 2.3(c) para el Modelo de Roy y Parker o modelo mínimo del ejercicio [27], es la que se muestra en la Figura 3.1.

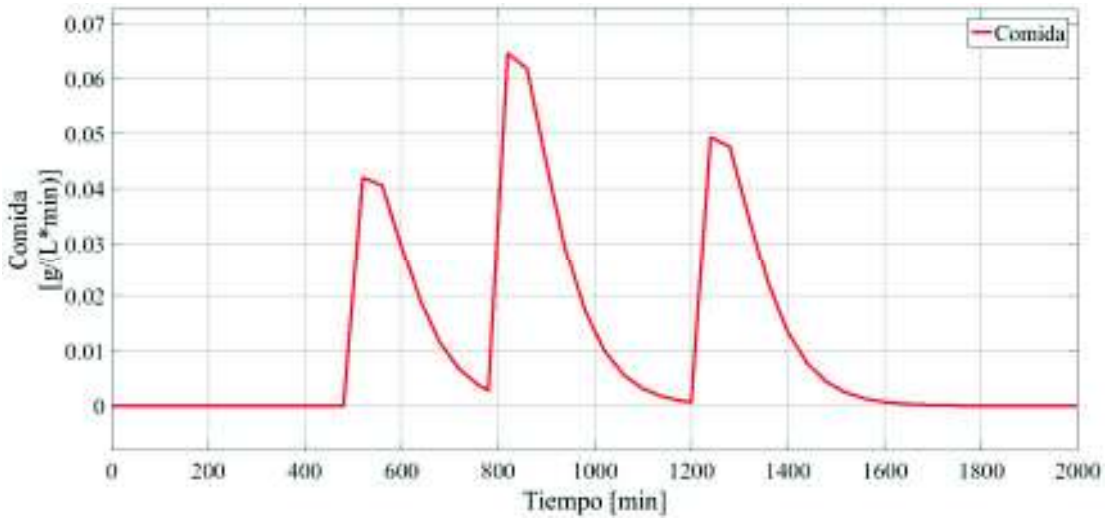

Figura 3.1 Perturbación de la comida que aumenta la glucemia.

La respuesta que ha tenido el paciente virtual ante esta perturbación para los distintos horarios ha sido probada en los modelos implementados junto con cada uno de los controladores diseñados, así la medida de la glucemia del paciente mientras transcurre el día es mostrada a continuación.

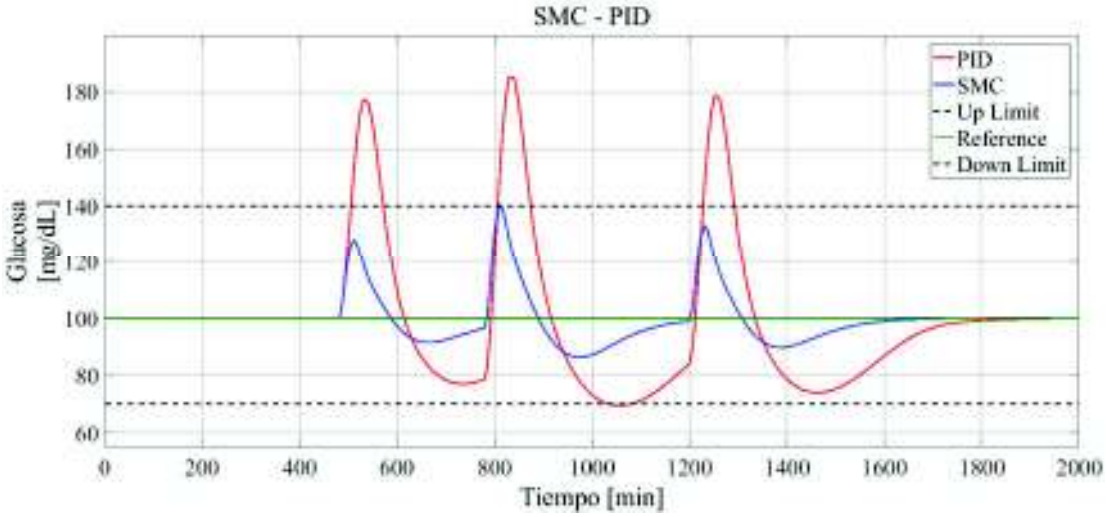

Figura 3.2 Glucemia para el paciente con el Modelo de Bergman, en azul se muestra la glucemia con el controlador SMC implementado y en rojo con el PID, ambos controladores sin el controlador Feedforward en el lazo de control.

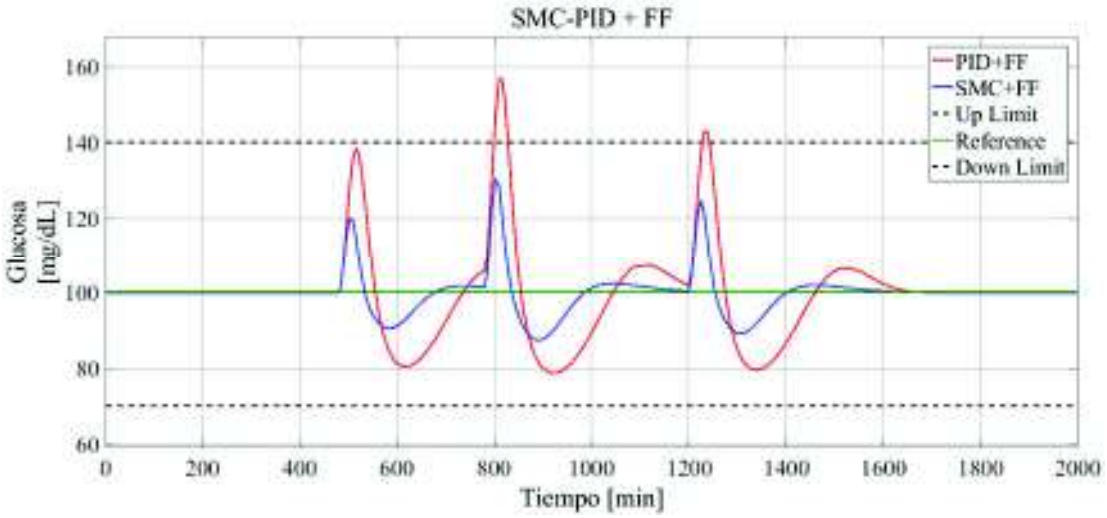

Figura 3.3 Glucemia para el paciente con el Modelo de Bergman, en azul se muestra la glucemia con el controlador SMC implementado y en rojo con el PID, ambos controladores con el controlador Feedforward en el lazo de control.

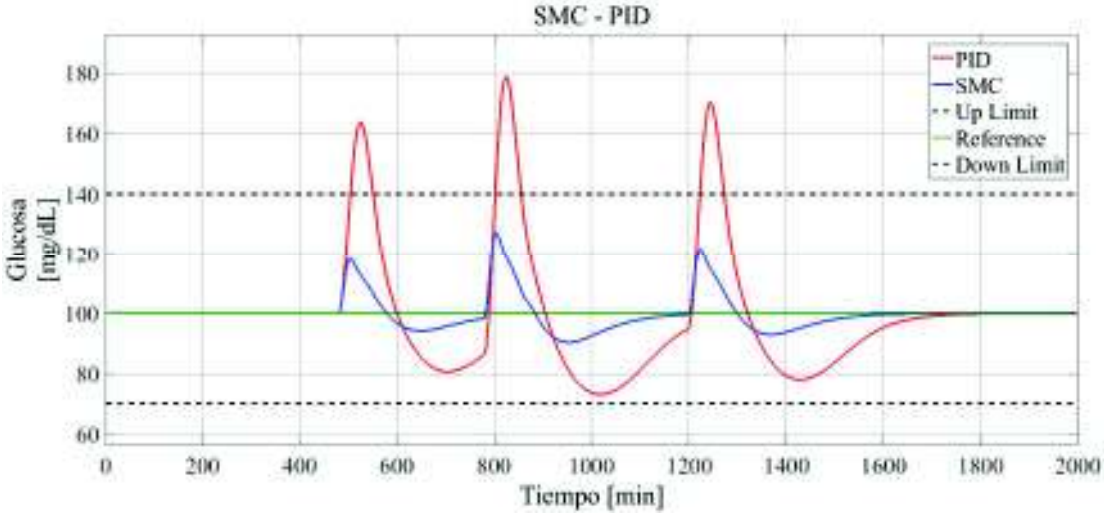

Figura 3.4 Glucemia para el paciente con el Modelo de Roy y Parker, en azul se muestra la glucemia con el controlador SMC implementado y en rojo con el PID, ambos controladores sin el controlador Feedforward en el lazo de control.

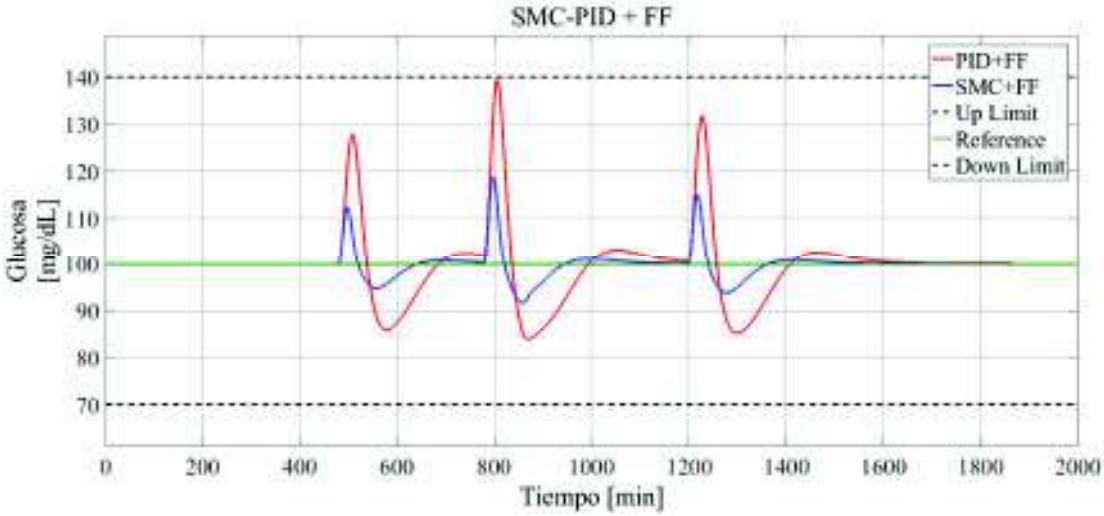

Figura 3.5 Glucemia para el paciente con el Modelo de Roy y Parker, en azul se muestra la glucemia con el controlador SMC implementado y en rojo con el PID, ambos controladores con el controlador Feedforward en el lazo de control.

Como se observa en todas las imágenes el controlador SMC tuvo el mejor resultado para mantener la glucemia dentro de los límites establecidos por la ADA [16] que son los valores que se muestran en líneas negras entrecortadas con un valor superior para la hiperglucemia, que es un nivel por encima del cual el paciente no puede estar más de dos horas después de una comida, ni tampoco debajo del límite inferior, que lo llevaría a la hipoglucemia.

Además que en todas las imágenes el controlador SMC, es decir la curva en azul es la que mantiene la glucemia del paciente virtual con valores alrededor de la línea verde, que es un valor de glucemia establecido en nivel de glucemia normalizada y que es al cual debe llegar el paciente.

En cuanto a cada modelo se puede considerar el uso de la insulina adicional que entrega el control feedforward para otra comparación, para el modelo de Bergman este entrega una mejor respuesta que cuando no se lo utiliza, ya que simula una inyección de insulina de acción rápida que se suministra el paciente en base a la cantidad de gramos de carbohidratos que va a consumir. De manera similar sucede para el modelo de Roy y Parker ya que el control feedforward añade insulina que causa una disminución a la glucemia logrando así una mejor respuesta al sistema con Feedforward que sin él.

Adicional a esto en el Modelo de Roy y Parker el ejercicio disminuye la cantidad de glucosa en la sangre, con lo cual el paciente al momento de alimentarse no sufre un incremento de glucosa en la sangre de la misma magnitud que cuando no hace ejercicio. Cabe mencionar que el ejercicio que ha realizado el paciente es un ejercicio de tipo moderado [27] $(PVO_2^{max} = 50)$, de duración una hora, y realizado 20 minutos después de haber consumido 90 g de CHO en el Almuerzo.

Por último la comparación entre los mejores resultados de controladores con cada uno de los modelos, es decir entre la Figura 3.3 y Figura 3.4 es diferente dependiendo del objetivo, en el modelo de Bergman con el controlador SMC y Feedforward la disminución de glucemia después de una perturbación es más rápida, mientras que para el modelo de Roy y Parker con el controlador SMC y sin Feedforward, la disminución de glucemia se realiza de una forma continua pero más suave.

No existen estudios previos que comparen estos modelos utilizando estos controladores, por lo cual la validación de los modelos y controladores es realizada en base a que mantienen la glucemia dentro de los niveles estipulados por la ADA [16], sin embargo existe un estudio publicado por Nasrin Tadrisi Parsa, Reza Ghasemi y Ahmad Reza Vali, del departamento de ingeniería de control en la Universidad Islamic Azar en Irán [42], que afirma que el control SMC es más preciso que el PID para la regulación de glucosa en la sangre para el modelo mínimo de Bergman, tal como se muestra en este trabajo de titulación, este proyecto incluso lo compara con un controlador Fuzzy, ante el cual también demuestra una mayor precisión.

Una tabla con los parámetros del modelo de la comida es mostrada a continuación en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1 Parámetros para el modelo de la comida.

Parámetro	Valor
A_G (Sin dimensión)	0.8
V_G (L)	13.79
$t_{max,G}$ (min)	40
$t_{max,I}$ (min)	55
D_G (gCHO)	60,90,70
t	Minutos desde que el paciente empieza a comer

Una tabulación de los parámetros sintonizados de los controladores que entregaron mejores resultados para cada modelo, son mostrados a continuación en la Tabla 3.2. y Tabla 3.3.

Tabla 3.2 Parámetros para el controlador SMC y Feedforward para el modelo de Bergman.

Controlador	Parámetro	Valor
SMC	λ_1	0.0512
	λ_0	$6.5584*10^{-4}$
	K_D	715
	δ	6.4808
Feedforward	K_d	642.79
	ζ_d	36.9
	K_p	-1.32
	ζ_p	63.41

Tabla 3.3 Parámetros para el controlador SMC para el modelo de Roy y Parker.

Controlador	Parámetro	Valor
SMC	λ_1	0.0782
	λ_0	0.0015
	K_D	850
	δ	9.34
Feedforward	K_d	0.244
	ζ_d	27.80
	K_p	-1.086
	ζ_p	18.63

3.2. Variación Paramétrica Intrapaciente

La principal razón para usar un control con esquema robusto fue el considerar la variación paramétrica que los seres humanos presentan a lo largo del día, sea esta debido a estrés, cansancio, ejercicio, o cualquier actividad física realizada por el paciente virtual. Por lo tanto el controlador sintonizado es analizado para una variación del ± 20% en los parámetros

que representan la sensibilidad a la insulina, considerada como *p3/p2* según Cisneros en [4].

Se realizó de la misma manera la variación en la duración de la insulina en el compartimento, ya que el modelo ve las ecuaciones de la insulina y la glucosa como tanques en el cuerpo, definida en el modelo como *n* que es la tasa de caída de insulina desde el plasma como lo dice Rojas en [43], parámetros de la Ecuación 2.1 del Modelo Mínimo de Bergman [38].

Tanto la variación paramétrica p3/p2 (sensibilidad de la Insulina) y *n* (duración de la insulina) fueron simuladas a lo largo de un día como se muestra en la Figura 3.6.

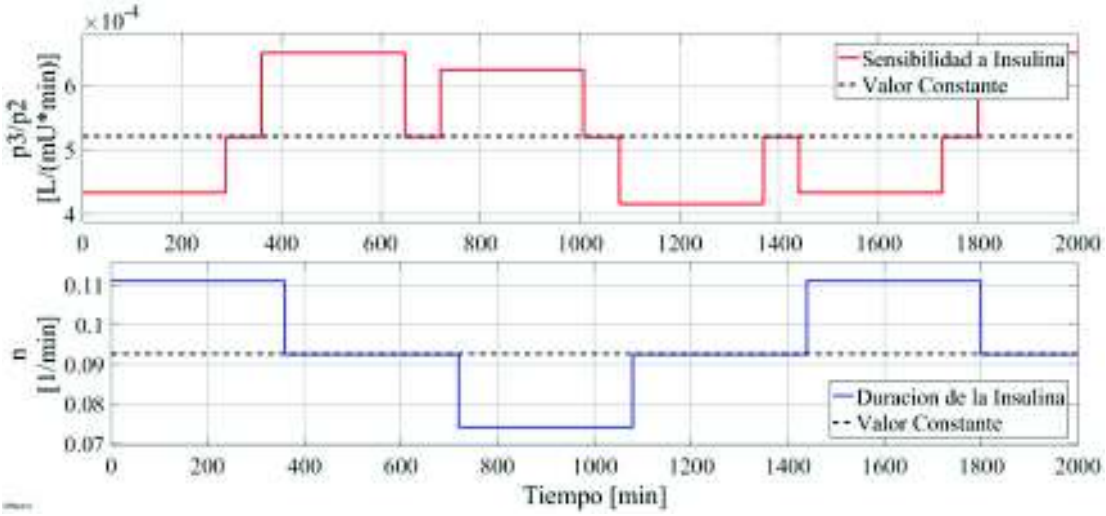

Figura 3.6 Variación de los parámetros del paciente durante el día.

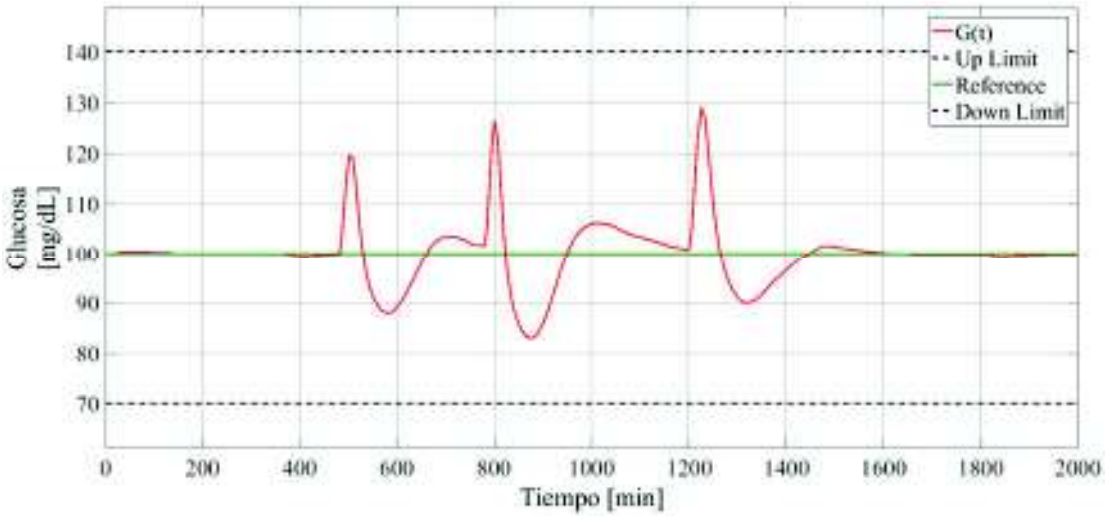

Figura 3.7 Glucemia para el paciente del Modelo de Bergman con el controlador SMC+FF como respuesta a la variación paramétrica.

Con la variación paramétrica mostrada en la Figura 3.6 se realizó la simulación para el modelo de Bergman, utilizando el esquema de control robusto, ya que en el SMC, la perturbación de los parámetros no afecta la forma como este regula el sistema. La respuesta que se muestra en la Figura 3.7 indica que el control SMC no es susceptible a estas variaciones y lo sigue controlando dentro de los límites de la ADA [16].

En la Figura 3.7 se observa claramente que los valores de glucemia se mantienen entre los límites de hiperglucemia e hipoglucemia, sin atravesarlos a pesar de las perturbaciones de la comida y además de la emulación de estrés de un paciente, o de una variación en su estado de ánimo, también se puede dar una variación de parámetros de un paciente cuando este realiza un viaje, entonces la temperatura corporal va a cambiar, la presión de cada persona también, lo cual culmina con una variación en los parámetros observados por la glucorregulación, como es principalmente la sensibilidad a la insulina y la velocidad con que ocurre la toma de insulina por los diversos tejidos del cuerpo, por lo cual la respuesta obtenida ante esta variación mostrada por los niveles de glucemia del paciente virtual mantendría niveles saludables con el transcurso del día.

No existen estudios previos que realicen una variación paramétrica para un paciente afectando su sensibilidad a la insulina ni la tasa de toma de insulina durante el día, pero en la publicación de Gallardo Hernández [44] si se afirma que el controlador presenta características de robustez ante incertidumbre paramétrica.

3.3. Variación Paramétrica Interpaciente

El esquema de control robusto funciona de la misma forma en un paciente con ciertos parámetros como lo hace en otro paciente con diferentes parámetros, ya que no toma en cuenta la variación de parámetros en sí, por lo cual se ha realizado la simulación de tres distintos pacientes virtuales con el controlador SMC, con los valores tomados para diabéticos tipo 1 de la tesis de Gallardo [19] y de Barragán [38] mostrados en la Tabla 3.4 y después la respuesta para estos 3 pacientes del Modelo de Bergman con el controlador SMC en la Figura 3.8, Figura 3.9 y Figura 3.10.

Tabla 3.4 Parámetros para 3 pacientes

Parámetro	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
p1 (1/min)	0.028	0	0
p2 (1/min)	0.025	0.0072	0.014
p3 (L/mU.min^2)	$1.3*10^{-5}$	$2.16*10^{-5}$	$9.94*10^{-5}$
n (1/min)	5/54	0.2465	0.2814
Gb (mmol/L)	4.5	4.5	4.5
Ib (mU/L)	15	15	15

El estudio previo realizado por Gallardo Hernández en [44] ha demostrado que el control robusto puede ser usado sin necesidad de ajustes por cualquier paciente en cualquier etapa de la enfermedad, por sus características de robustez ante incertidumbre paramétrica, sin embargo la prueba en este trabajo no se realiza con perturbaciones, sino una prueba para llevar al paciente desde la hiperglucemia hasta un estado de equilibrio, mientras en el presente trabajo de titulación se realiza una simulación con perturbación para cada uno de los pacientes y el resultado es el esperado.

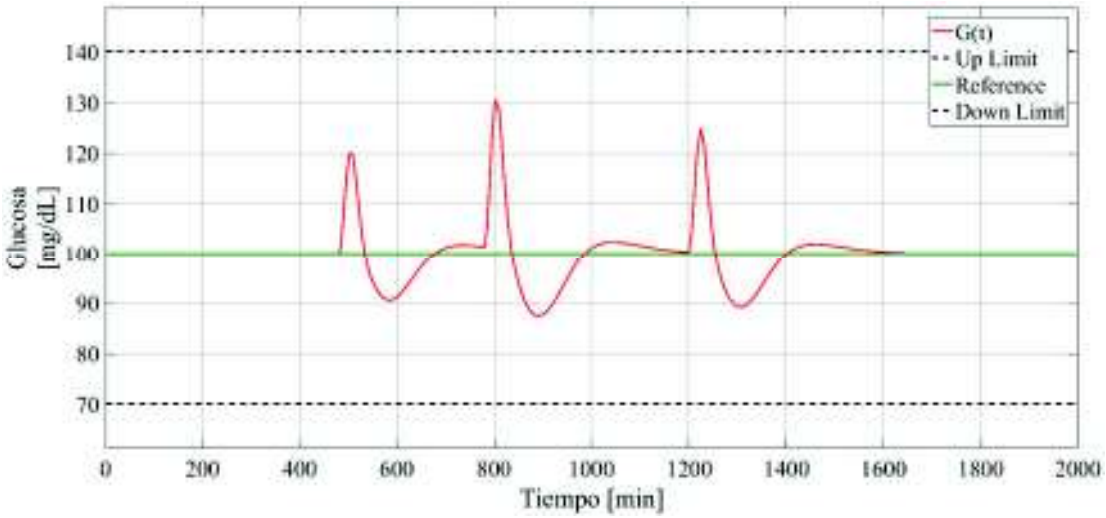

Figura 3.8 Glucemia para el paciente 1 del Modelo de Bergman con el controlador SMC y Feedforward.

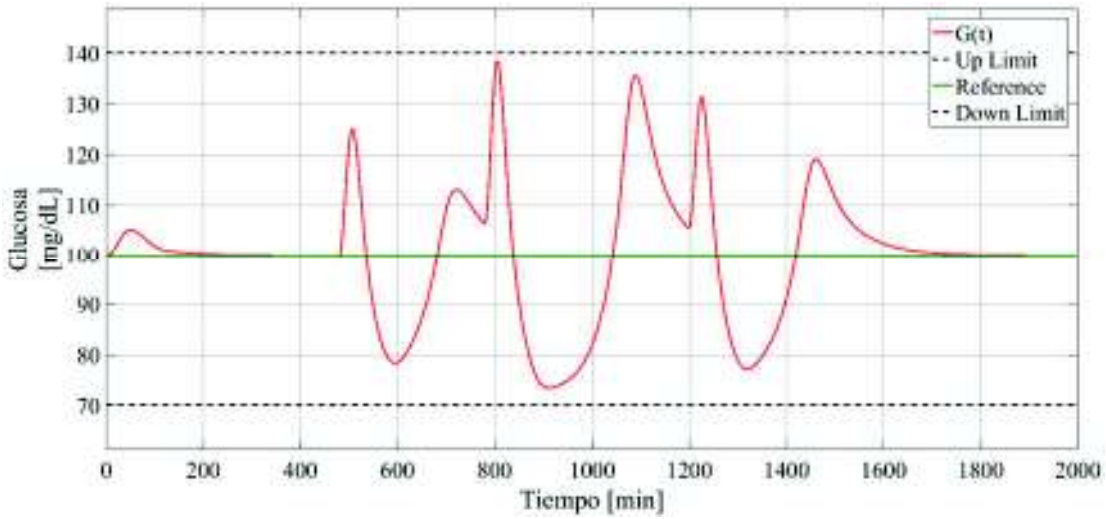

Figura 3.9 Glucemia para el paciente 2 del Modelo de Bergman con el controlador SMC y Feedforward.

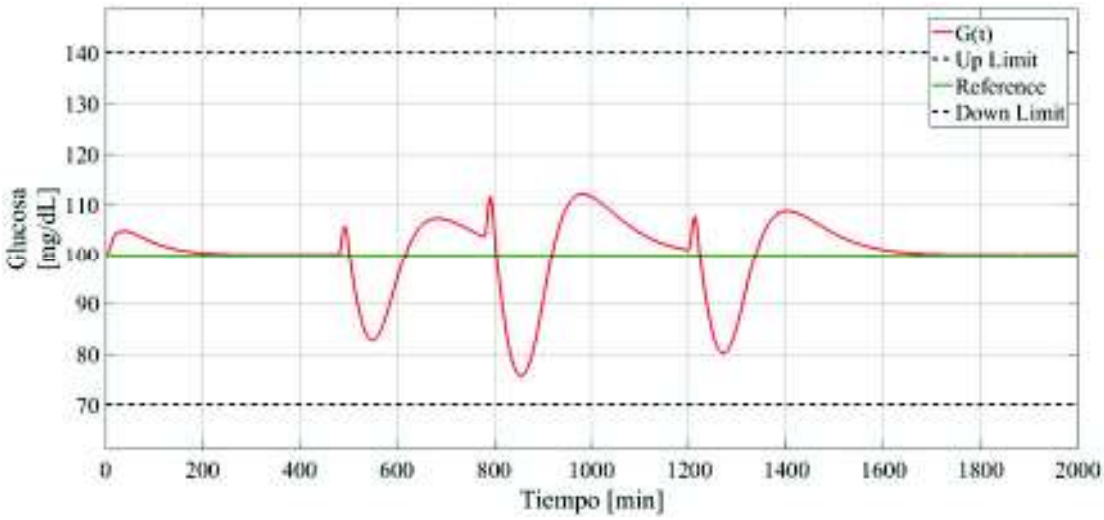

Figura 3.10 Glucemia para el paciente 3 del Modelo de Bergman con el controlador SMC y Feedforward.

Entonces como se puede observar en las figuras que entregan el nivel de glucemia de cada uno de los pacientes durante el día, a pesar de la variación paramétrica entre los pacientes, ya que cada uno de los valores de los parámetros de los pacientes varía entre sí como se muestra en la Tabla 3.4, la respuesta obtenida fue la deseada, ya que la glucemia se mantuvo entre los límites establecidos por la ADA [16] para los tres casos, aunque para el primer paciente la respuesta fue la mejor, ya que en base a estos fue diseñado el controlador, sin embargo con estos mismos datos y colocado en los otros pacientes se dio una respuesta aceptable.

3.4. Comparación ISE

Para conocer la desviación de la glucemia que entrega cada modelo y controlador desde su valor deseado durante la respuesta transitoria se utiliza una medida de la integral del error al cuadrado (ISE, por sus siglas en inglés, Integral of square of the error), cuya ecuación se muestra en la Ecuación 3.1.

$$ISE = \int_0^{\infty} [SP(t) - CV(t)]^2 dt$$

Ecuación 3.1 ISE, donde SP se refiere al valor deseado (Set Point) y CV la glucemia (Controlled Variable) [45].

Así en base a la Ecuación 3.1 tomando el valor de glucemia de equilibrio y la glucemia a la salida del paciente para cada uno de los modelos y de los controladores simulados, se pudo encontrar los valores mostrados en la Tabla 3.5 para comparar el ISE entre modelos y controladores.

Tabla 3.5 Resultados del ISE de cada uno de los modelos con sus controladores respectivos

Modelo	Feedforward	Controlador	ISE
Bergman	No	PID	$1.33*10^6$
		SMC	$1.67*10^5$
	Si	PID	$3.34*10^5$
		SMC	$6.96*10^4$
Roy	No	PID	$8.56*10^5$
		SMC	$7.11*10^4$
	Si	PID	$1.28*10^5$
		SMC	$1.87*10^4$

Por lo tanto comparando los valores ISE entre los modelos y entre los controladores, el menor valor ISE es el entregado por el Modelo de Roy y Parker con el controlador SMC junto con el Feedforward, los parámetros del modelo son los mostrados en la Tabla 3.6, mientras que los de los controladores se muestran en la Tabla 3.3.

Tabla 3.6 Parámetros del Modelo de Roy y Parker

Parámetro	Valor
p1 (1/min)	0.035
p2 (1/min)	0.05
p3 (mL/uU.min^2)	$2.8*10^{-5}$
p4 (1/mL)	0.098
Gb (mg/dL)	100
Ib (uU/mL)	8

El controlador SMC junto con el Feedforward ha sido el que entrego un mejor resultado para esta simulación realizada en computadora, con una validación para el modelo mínimo de Bergman, sin embargo para que estos puedan formar parte de un páncreas artificial que controle la glucemia de un paciente diabético tipo 1, estos deben pasar un ensayo médico para poder tener una validación clínica y entonces formar parte del lazo de control del sistema glucorregulatorio del cuerpo humano.

4. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se realizó el diseño de dos esquemas de control para regular el nivel de concentración de glucosa en la sangre para pacientes con diabetes mellitus tipo 1, un esquema de control clásico (PID) Y otro esquema de control robusto (SMC), con base a los parámetros de dos modelos escogidos por su uso en la actualidad y ajuste con la realidad al momento de emular la actividad del páncreas, que fueron el modelo de Bergman y el modelo de Roy y Parker.

En cuanto al proceso de simulación, los resultados fueron positivos debido a que los niveles de glucosa, para cada paciente experimental junto con cada controlador implementado, se mantuvieron dentro del rango normal, establecido por la ADA, para las perturbaciones de las comidas presentadas.

La inclusión del Controlador Feedforward mejoró la respuesta del sistema, tanto al utilizar el modelo mínimo de Bergman como al utilizar el modelo de Roy y Parker. En el modelo de Roy y Parker al momento de hacer ejercicio la variación de la glucosa es menor que en el de Bergman debido a que el ejercicio que realiza el paciente contribuye a la disminución de glucosa en la sangre.

Así la comparación para el mejor resultado entregado por los controladores con cada uno de los modelos depende de la finalidad. El modelo de Roy y Parker con los controladores SMC y FeedForward tiene una disminución de la glucemia, después de la perturbación, más rápida que en los otros casos; mientras que para el modelo de Roy y Parker con el controlador SMC y sin FeedForward, la disminución de glucemia se realiza de una forma continua pero más suave que en el resto de casos.

Se realizó una serie de ensayos de variación paramétrica, uno en el cual se probó una variación de la sensibilidad a la insulina y de la tasa de caída de insulina para un paciente, con valores cambiantes durante el día, y otro ensayo con parámetros diferentes para 3 pacientes, estos fueron probados para el esquema de control robusto con el modelo de Bergman. Los cuales igualmente entregaron resultados positivos ya que la glucemia se mantuvo dentro de los niveles normales de glucemia establecidos por la ADA.

Finalmente, los parámetros iniciales del modelo fueron encontrados para una variación del 10% de la entrada de perturbación, pero al fin y al cabo, este porcentaje no es de carácter relevante debido a la no linealidad del modelo, por lo tanto sólo dos parámetros del controlador fueron sintonizados utilizando los parámetros iniciales, pero por método heurístico se sintonizaron los demás parámetros para el control.

En este sentido, los objetivos para este trabajo de investigación se cumplieron en su totalidad y con resultados favorables. De tal forma, este trabajo es un aporte en el campo científico y podrá ayudar a regular los niveles de concentración de glucosa en la sangre para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con efectividad.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] J. Bondia, J. Vehí, C. C. Palerm y P. Herrero, «El Páncreas Artificial: Control Automático de Infusión de Insulina en Diabetes Mellitus Tipo 1,» *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial,* vol. 7, nº 2, pp. 5-20, Abril 2010.

[2] Organización Mundial de la Salud, «10 datos sobre la diabetes,» Abril 2016. [En línea]. Available: http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/es. [Último acceso: 2 Marzo 2017].

[3] J. A. Merchán, «Acercamiento Clínico Nutricional a Trastornos Metabólicos de Diabetes 1,» Guayaquil, 2012.

[4] I. Cisneros, «Modelos Matemáticos para la Diabetes,» Cantabria, 2014.

[5] Centro de Salud Bollullos, «Qué es la diabetes?,» [En línea]. Available: http://www.centrodesaluddebollullos.es/Centrodesalud/Ciudadano/PDF/Que%20es%20la%20diabetes.pdf. [Último acceso: 18 Mayo 2017].

[6] International Diabetes Federation, «About Diabetes,» [En línea]. Available: https://www.idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes. [Último acceso: 2017 Mayo 21].

[7] Medline Plus, «Diabetes Tipo 1,» 24 Julio 2015. [En línea]. Available: https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000305.htm. [Último acceso: 27 Febrero 2017].

[8] U. W. A. Diabetes, «Diabetes in a nutshell,» 15 Marzo 2016. [En línea]. Available: https://uwadblog.wordpress.com/2016/03/15/diabetes-in-a-nutshell/. [Último acceso: 21 Junio 2017].

[9] G. Gottau, «Las 4 P de la Diabetes,» *Vitónica,* 15 Junio 2010.

[10] M. H. C. Ascension, «The not-so-sweet truth about blood sugar,» 2017. [En línea]. Available: http://ministryhealth.org/HC/Home/2014/Summer2014/BloodSugar.nws. [Último acceso: 21 Junio 2017].

[11] A. Jaleel y S. Baig, «Classification and Criteria for Diagnosis of Diabetes Mellitus: Recent Proposal,» *Journal of the Pakistan Medical Association,* vol. 49, nº 8, pp. 202-203, 1999.

[12] J. Mayfield, «Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: New Criteria,» American Family Physician, vol. 58, nº 6, pp. 1355-1362, 15 Octubre 1998.

[13] F. J. Tebas Massó y F. Escobar Jiménez, La Diabetes Mellitus en la Práctica Clínica, Madrid: Médica Panamericana, 2009.

[14] euroClinix, «Diabetes Controlar os Níveis de Glicose no Sangue,» 2017. [En línea]. Available: https://www.euroclinix.net/pt/diabetes. [Último acceso: 21 Junio 2017].

[15] M. Fonteboa, «Cuántas veces medir la glucosa?,» Diabetes Bienestar y Salud, 2015.

[16] American Diabetes Association, «What are the target ranges?,» 4 Agosto 2016. [En línea]. Available: http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/checking-your-blood-glucose.html??referrer=https://www.google.com.ec/. [Último acceso: 13 Marzo 2017].

[17] W. García, J. Vehí, J. Bondía, C. Tarín y R. Calm, «Robust Sliding Mode Closed-loop Glucose Control with Meal Compensation in Type 1 Diabetes Mellitus,» IFAC, Julio 2008.

[18] D. S. Management, «Blood Sugar Chart,» 7 Marzo 2017. [En línea]. Available: https://www.diabetesselfmanagement.com/managing-diabetes/blood-glucose-management/blood-sugar-chart/. [Último acceso: 10 Junio 2017].

[19] A. G. Gallardo Hernández, «Controlador de glucosa en sangre,» México DF, 2011.

[20] I. Ajmera, M. J. Swat, C. Laibe, N. Le Novère y V. Chelliah, «The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications,» *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology,* vol. 2, nº 7, pp. 1-14, 10 Julio 2013.

[21] J. E. C. Álvarez, «Acciones de la Insulina,» de *El Mono Obeso*, 2003, p. 5.

[22] V. W. Bolie, «Coefficients of normal blood glucose regulation,» American Physiological Society, vol. 16, nº 5, pp. 783-788, 1 Septiembre 1961.

[23] R. N. Bergman, L. S. Phillips y C. Cobelli, «Physiologic Evaluation of Factors Controlling Glucose Tolerance in Man,» *The American Society for Clinical Investigation,* vol. 68, pp. 1456-1467, Diciembre 1981.

[24] A. De Gaetano y O. Arino, «Mathematical modelling of the intravenous glucose,» *Mathematical Biology,* vol. 40, pp. 136-168, 22 Junio 2000.

[25] R. Hovorka, V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. O. Federici, T. R. Pieber, H. C. Schaller, L. Schaupp, T. Vering y M. E. Wilinska, «Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes,» Institute of Physics, vol. 25, pp. 905-920, 2004.

[26] C. Dalla Man, R. A. Rizza y C. Cobelli, «Meal Simulation Model of Glucose-Insulin System,» IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 54, nº 10, pp. 1740-1749, 2007.

[27] A. Roy y R. S. Parker, «Dynamic Modeling of Exercise Effects on Plasma Glucose and Insulin Levels,» *Diabetes Science and Technology,* vol. 1, nº 3, pp. 338-347, 2007.

[28] J. T. Sorensen, «A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes,» Massachusetts, 1985.

[29] A. Hernández Yero, «La diabetes mellitus en la historia de la humanidad,» *Informed,* 2012.

[30] D. Álvarez Aldana y Y. Rodríguez Bebert, Historia de la Diabetes Mellitus, Ciego de Ávila, 2006.

[31] V. J. Ravindranath Aathira, «Advances in management of type 1 diabetes mellitus,» World Journal of Diabetes, vol. 5, nº 5, pp. 689-696, 2014.

[32] Mila y Jimmy, «Jaime Mi Dulce Guerrero (Pasado, Presenta y Futuro de la Diabetes tipo 1 y 2),» . [En línea]. Available: http://jaime-dulceguerrero.com/el-pasado-presente-y-futuro-de-la-diabetes-tipo-1-2/. [Último acceso: 09 Julio 2017].

[33] K. Lunze, T. SIngh, M. Walter, M. D. Brendel y S. Leonhardt, «Blood glucose control algorithms for type 1 diabetic patients: A methodological review,» Biomedical Signal Processing and Control, vol. 8, nº 2, pp. 107-119, 2013.

[34] P. García, «Franklin Electric,» 5 Septiembre 2013. [En línea]. Available: https://franklinelinkmx.wordpress.com/2013/09/05/que-es-el-control-pid/. [Último acceso: 18 Julio 2017].

[35] V. Mazzone, Controladores PID, Quilmes, 2002.

[36] Todoproductividad Ingeniería y Empresa, «Control Proporcional Integral Derivativo,» 27 Agosto 2012. [En línea]. Available: http://todoproductividad.blogspot.com/2012/08/control-proporcional-integral.html. [Último acceso: 18 Julio 2017].

[37] O. Camacho y C. A. Smith, «Sliding mode control: an approach to regulate nonlinear chemical processes,» ISA Transactions, vol. 39, pp. 205-218, 2000.

[38] F. Barragán, «Técnicas de Control Robusto H/H para Sistemas Controlados a través de Redes de Comunicaciones,» Sevilla, 2012.

[39] R. González y A. Cipriano, «Control Difuso con Estimador de Estados para Sistemas de Páncreas Artificial,» Iberoamericana de Automática e Informática Industrial, vol. 13, pp. 393-402, 2016.

[40] O. Camacho, «Universidad de los Andes, Venezuela,» 03 Septiembre 2008. [En línea]. Available: http://webdelprofesor.ula.ve/ingenieria/ocamacho/sistemas%20de%20control/CAPITULO_%203.pdf. [Último acceso: 25 Julio 2017].

[41] T. H. Fletcher, «Brigham Young University,» 2010. [En línea]. Available: https://www.et.byu.edu/~tom/classes/436/ClassNotes/Class36(FeedforwardControl).pdf. [Último acceso: 25 Julio 2017].

[42] N. Tadrisi Parsa, A. R. Vali y R. Ghasemi, «Back Stepping Sliding Mode Control of Blood Glucose for Type I Diabetes,» *International Journal of Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering,* vol. 8, nº 11, pp. 779-784, 2014.

[43] R. D. Rojas, «Control HSMC para regulación de glucosa sanguínea,» MASKANA ID ingeniería, pp. 125-131, 2014.

[44] G. Gallardo Hernández, L. Fridman, S. Islas Andrade, C. Revilla Monsalve y J. Rivera Dueñas, «Control Robusto de Glucosa en Sangre ante Dinámicas no Modeladas,» Congreso Anual de la Asociación de México de Control Automático, 2009.

[45] T. E. Marlin, Process Control (Designing Processes and Control Systems for Dynamic Performance), Ontario: McGraw-Hill, 2015.

[46] Picuino, «Picuino, Control Feedforward,» [En línea]. Available: https://sites.google.com/site/picuino/feedforward_control.

[47] L. Canles, «Scribd, Tipos de Control,» 2014. [En línea]. Available: https://es.scribd.com/doc/236479097/Control-Anticipativo.

6. ANEXOS

ANEXO I. Mapa de relación de los modelos, clasificados según las letras mostradas en el texto [20].

ANEXO II. Interfaz Usuario.

ANEXO I

Modelos Clínicos:

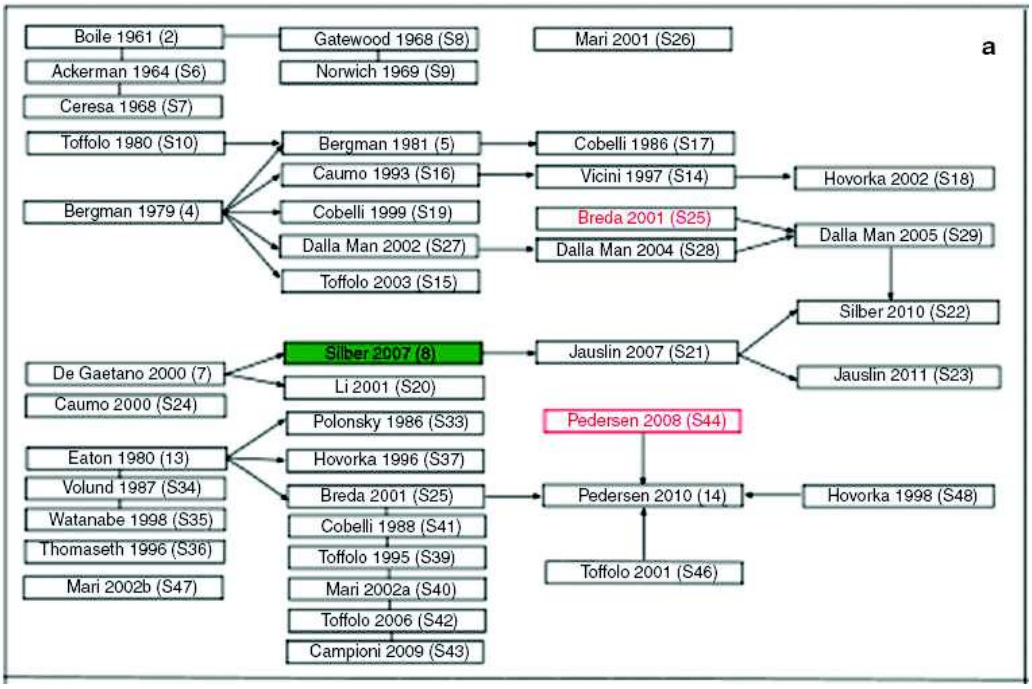

Figura I.1 Modelos Clínicos para pruebas de diagnóstico.

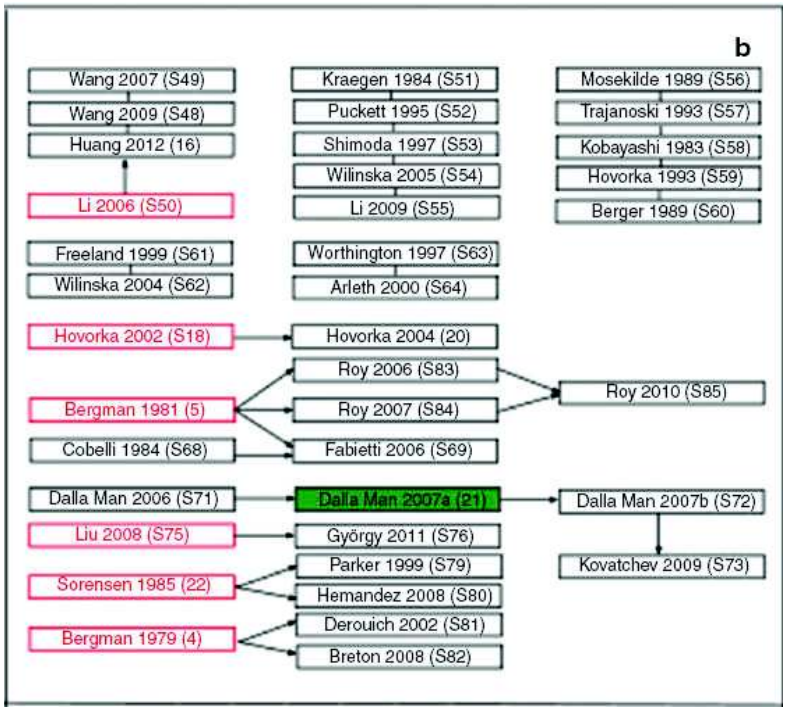

Figura I.2 Modelos Clínicos para el control.

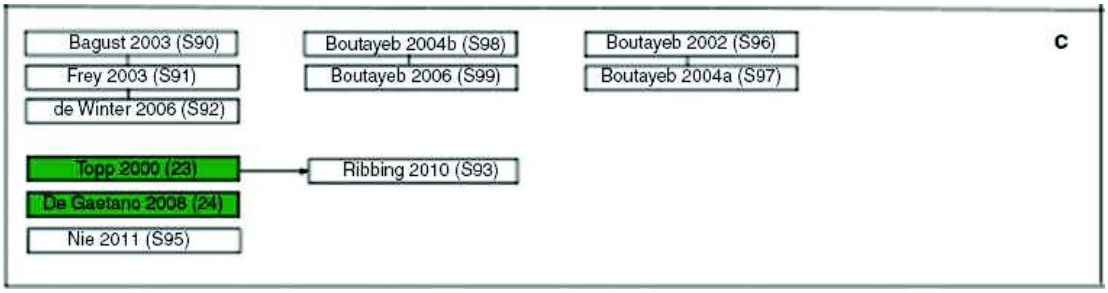

Figura I.3 Modelos Clínicos para entender la progresión.

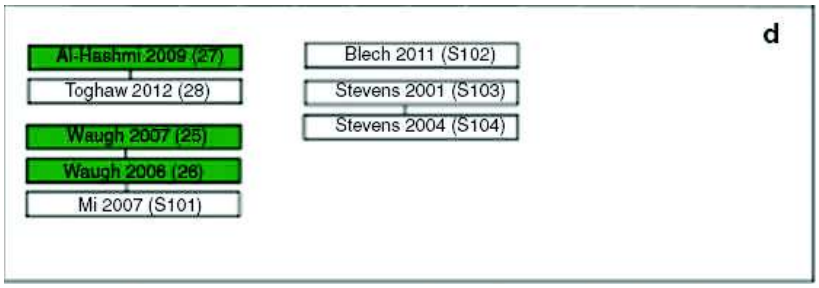

Figura I.4 Modelos Clínicos para riesgos y complicaciones.

Modelos No Clínicos:

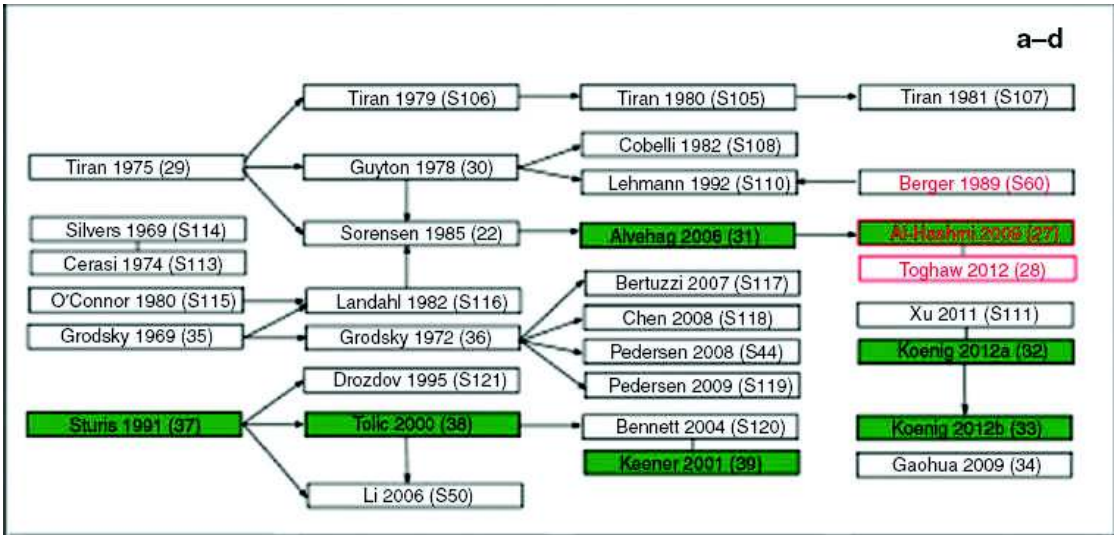

Figura I.5 Modelos No Clínicos para: (a) dinámica glucosa-insulina de todo el cuerpo, (b) dinámica de la glucosa hepática, (c) homeostasis de la glucosa en el cerebro y (d) secreción de insulina por células β.

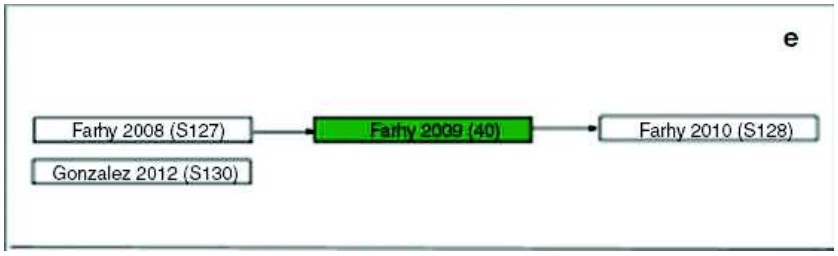

Figura I.6 Modelos No Clínicos para la dinámica del glucagón.

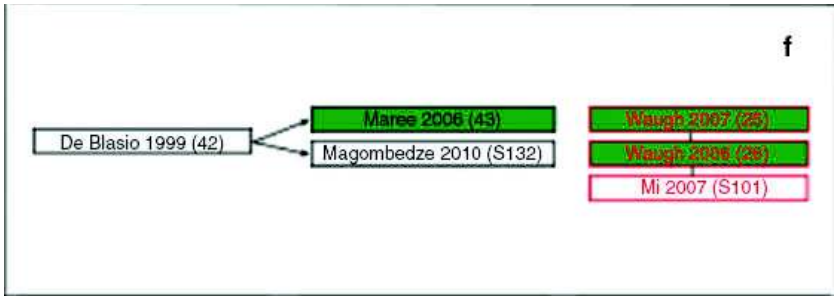

Figura I.7 Modelos No Clínicos para la acción de macrófagos.

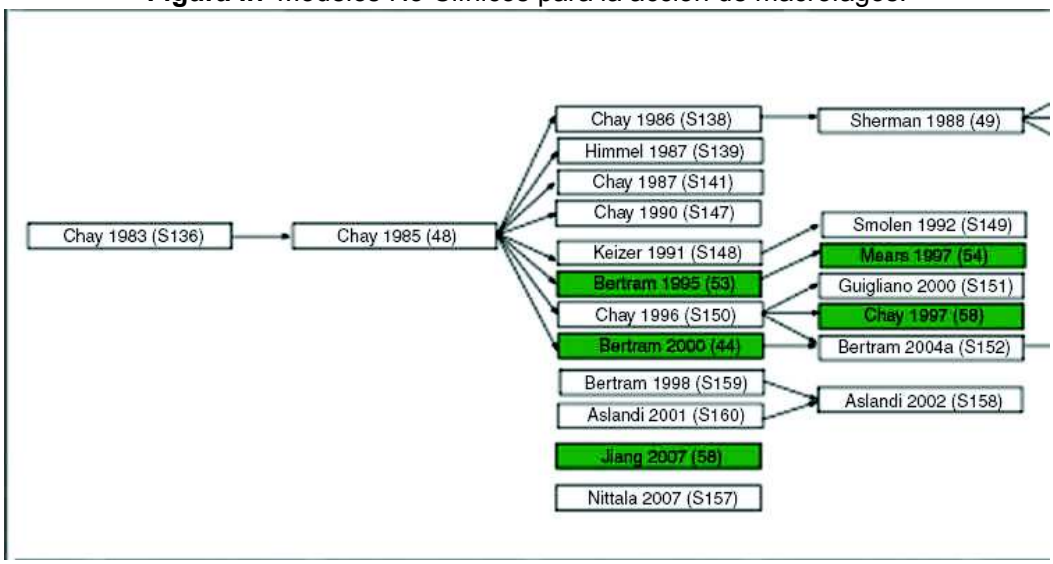

Figura I.8 Modelos No Clínicos para la electrofisiología de las células β (1).

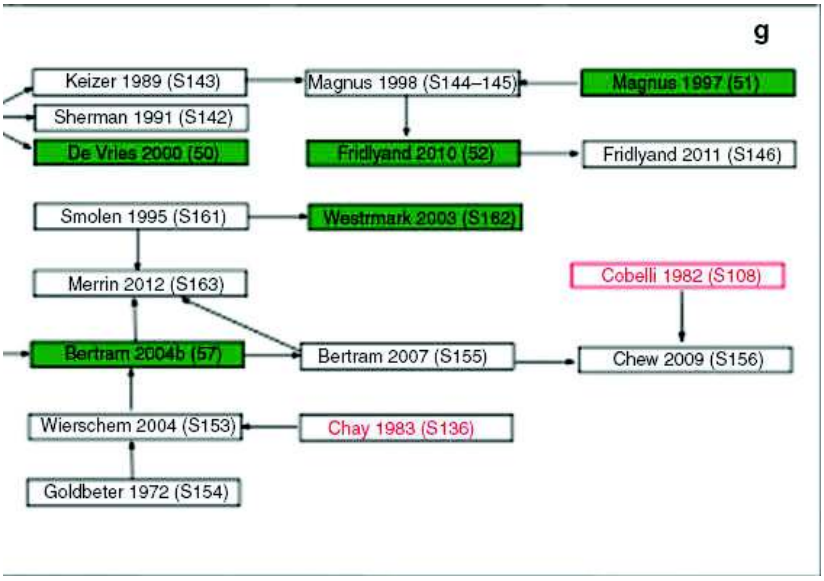

Figura I.9 Modelos No Clínicos para la electrofisiología de las células β (2).

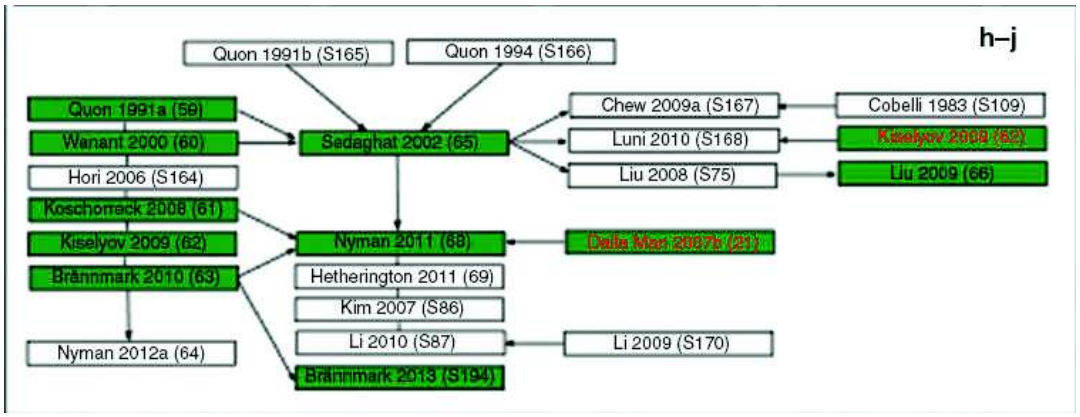

Figura I.10 Modelos No Clínicos para: (h) dinámica de los receptores de insulina, (i) señalización de insulina y (j) modelos jerárquicos multinivel o multiescala.

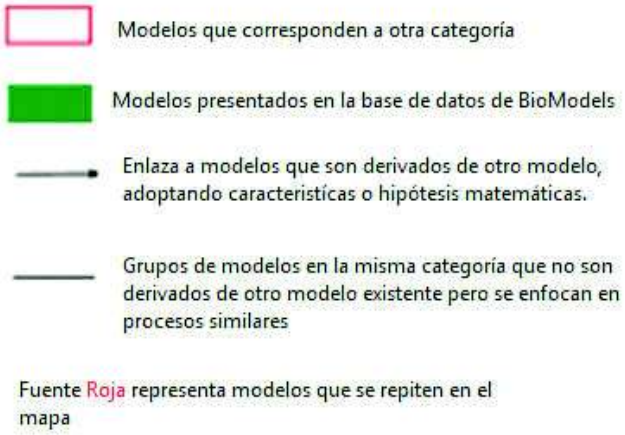

Figura I.11 Especificaciones del cuadro.

ANEXO II

La interfaz presentada para realizar las simulaciones de una manera resumida para el usuario, donde las diferentes pruebas mostradas en resultados y discusión puedan ser elegidas se muestra a continuación.

Las opciones que tiene la interfaz gráfica son las siguientes:

- Modelo, para escoger entre el modelo de Bergman o el de Roy y Parker.
- Paciente, para el modelo de Bergman se presentan los parámetros para 3 pacientes.
- Controlador, se escoge el controlador para el cual se desea obtener la simulación, SMC, PID o ambos.
- Feed Forward, para activar o desactivar el control Feed Forward.
- ISE PID, muestra el valor ISE para el PID.
- ISE SMC, muestra el valor ISE para el SMC.
- Factor de Variación Paramétrico, un factor entre 0 y 1 para la variación paramétrica interpaciente.
- Comida, En los cuadros de texto se colocan los valores de cada una de las comidas en gramos de carbohidratos.
- Además se presenta una imagen del lazo de control para el modelo escogido y para el bloque de control elegido.

Después de haber escogido cada una de las opciones se procede a presionar el botón “RUN” para empezar a correr la simulación, luego se obtiene la gráfica de la glucemia del paciente.

Figura II.1 Interfaz Gráfica