



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Ingeniería Eléctrica

**IDENTIFICACIÓN Y CONTROL DE UN SISTEMA
GLUCOSA-INSULINA PARA PACIENTES CON DIABETES
TIPO 1**

T E S I S

Que para obtener el grado de
MAESTRA EN CIENCIAS EN INGENIERÍA ELÉCTRICA
Opción en Sistemas de Control

Presenta

FEBE JOCABED ZAVALA MENDOZA

Director de tesis

DR. FERNANDO ORNELAS TELLEZ
Doctor en Ciencias en la especialidad de Ingeniería Eléctrica

Morelia, Michoacán, México, Junio 2017





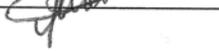
IDENTIFICACIÓN Y CONTROL DE UN SISTEMA GLUCOSA-INSULINA PARA PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

Los Miembros del Jurado de Examen de Grado aprueban la **Tesis de Maestría en Ciencias en Ingeniería Eléctrica** de *Febe Jocabed Zavala Mendoza*

Dr. Félix Calderón Solorio
Presidente del Jurado



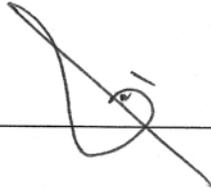
Dr. Fernando Ornelas Tellez
Director de Tesis



Dr. J. Jesús Rico Melgoza
Vocal

J. Jesús Rico Melgoza

Dr. Juan Anzures Marín
Vocal



Dra. Adriana del Carmen Téllez Anguiano
Revisor Externo (ITM)



Dr. Félix Calderón Solorio
*Jefe de la División de Estudios de Posgrado
de la Facultad de Ingeniería Eléctrica. UMSNH
(Por reconocimiento de firmas).*



DEDICATORIA

A Dios, por darme el maravilloso don de la vida, por guiarme espiritualmente cada día y ayudarme a conocer el propósito de la vida, y darle sentido a la misma.

A mis padres, que me han enseñado excelentes valores y brindado la mejor educación, a quienes admiro y aprecio con todo mi corazón, por su gran amor, total apoyo, paciencia, dedicación, consejos y ejemplo de vida que me han servido para cumplir cada meta.

A mis hermanos, Néstor, Omar, Janeth, Sandra, Eder, Mara y Yire, gracias por sus buenos consejos y apoyo, por ser parte de mi vida, los quiero mucho.

A mis amigos, que estuvieron conmigo apoyándome, por compartir buenos y malos momentos de mi vida, por su confianza y aprecio.

Al Dr. Fernando Ornelas Tellez, mi director de Tesis quien es un ejemplo para mí, gracias por su enseñanza, apoyo, confianza, paciencia y gracias por compartir sus conocimientos conmigo.

A mis profesores, gracias por su enseñanza brindada en mi formación académica durante esta etapa de mi vida.

A Conacyt por la ayuda brindada mediante la beca en el proceso de mis estudios de Maestría.

Lista de Publicaciones

“Adaptive Reduced-order Identifier applied to the Glucose-Insulin Nonlinear System”

Angel E. Villafuerte-Nuñez, Febe Jocabed Zavala-Mendoza, Fernando Ornelas-Tellez and J. Jesus Rico-Melgoza

International Autumn Meeting on Power, Electronics and Computing (ROPEC), Ixtapa, México, Noviembre 2016.

“Adaptive Polynomial Identification: Application to the Glucose-Insulin System”

Angel E. Villafuerte-Nuñez, Febe Jocabed Zavala-Mendoza, Fernando Ornelas-Tellez and J. Jesus Rico-Melgoza

International Journal of Adaptive Control and Signal Processing 2016 (se encuentra actualmente en revisión).

Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por un defecto en la regulación de la glucosa a través del suministro de insulina por el páncreas. Dicha enfermedad es de alto riesgo ya que es la segunda causante de muerte en México. En la presente tesis se estudia un sistema glucosa-insulina en el cuerpo humano, y es descrito por un modelo matemático desarrollado por un grupo de investigación liderado por Cobelli; con base al modelo está desarrollado el Simulador Metabólico de Diabetes Tipo 1 (T1DMS acrónimo del inglés Type 1 Diabetes Metabolic Simulator) UVa/Padova aprobado por la Administración de Alimentos y Medicinas (FDA acrónimo del inglés Food and Drug Administration), que lleva a cabo el proceso metabólico del sistema glucosa-insulina, y es usado en esta tesis para probar un sistema de control para la regulación de glucosa en pacientes diabéticos tipo 1. Para fines de investigación de este trabajo, se asume que el modelo de Cobelli es desconocido, disponiendo únicamente de características como el orden del sistema, la interconexión de variables importantes en los componentes del sistema, la medición de la glucosa, y adicionalmente se tiene acceso al modelo para emular el suministro externo de insulina para la regulación de glucosa en pacientes diabéticos. Este trabajo propone modelar el sistema glucosa-insulina mediante un identificador polinomial adaptable. Se presenta el desarrollo de un identificador adaptativo de orden completo y uno de orden reducido para describir el comportamiento de la dinámica del sistema desconocido. La adaptación de los parámetros del identificador está basada en un algoritmo de mínimos cuadrados recursivos. Por último, se presenta el diseño de un controlador óptimo robusto para sistemas no lineales que admiten la representación de coeficientes dependientes del estado, el cual es aplicado al identificador para lograr una regulación óptima del nivel de glucosa en personas con diabetes, y que a su vez rechace las perturbaciones a las que esté expuesto el paciente, tales como diferentes hábitos de alimentación, actividad física, edad, etc. Una característica importante en el diseño de un controlador óptimo, es que considera la minimización de un índice de desempeño, el cual evalúa la evolución o movimiento de las variables del sistema y el esfuerzo de control, lo que permite la regulación óptima de la glucosa con la dosificación de insulina mínima. La validación del identificador y del control se realiza mediante el simulador T1DMS y simulaciones en *Wolfram Mathematica*[®] y *MATLAB*[®].

Palabras clave: Sistema glucosa-insulina, simulador T1DMS, identificador poli-

nomial adaptable, mínimos cuadrados recursivos, control óptimo robusto.

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by a defect in the regulation of glucose through the supply of insulin by the pancreas. This disease is a high risk since it is the second cause of death in Mexico. In this thesis a glucose-insulin system is studied in the human body, and is described by a dynamic mathematical model developed by a research group led by Cobelli; based on this model the UVa/Padova Type 1 Diabetes Metabolic Simulator (T1DMS) approved by the Food and Drug Administration (FDA) is developed, which performs the metabolic dynamics of the glucose-insulin system, and it is used in this thesis to test a control system for the regulation of glucose in type 1 diabetic patients. For the purposes of investigation of this thesis, it is assumed that the model of Cobelli is unknown, knowing only characteristics such as the order of the system, the interconnection of important variables in the components of the system, the measurement of glucose, and additionally access to the model to emulate the external supply of insulin for the regulation of glucose in diabetic patients. This work proposes to model the glucose-insulin system using an adaptive polynomial identifier. The development of an adaptive identifier of full order and a reduced order are presented to describe the behavior of the dynamics of the unknown system. The adaptation of the identifier parameters is based on a recursive least squares algorithm. Finally, a robust optimal controller design for nonlinear systems is presented that support the representation of state dependent coefficients, which is applied to the identifier to achieve an optimal regulation of the glucose level in people with diabetes, and that, in turn, rejects the disturbances to which the patient is exposed, such as different eating habits, physical activity, age, etc. An important feature in the design of an optimal controller, is that it considers the minimization of a performance index for the system through a functional cost, which evaluates the progress or movement in the system variables and the control effort that allows the optimal regulation of glucose with minimal insulin dosage. The validation of the identifier and the control is done through T1DMS simulator and simulations in *Wolfram Mathematica*[®] and *MATLAB*[®].

Key words: Glucose-insulin system, T1DMS simulator, adaptive polynomial identifier, recursive least squares, robust optimal control.

Contenido

Dedicatoria	III
Lista de Publicaciones	V
Resumen	VII
Abstract	IX
Contenido	XI
Lista de Figuras	XIII
Lista de Tablas	XV
Lista de Símbolos	XVII
Lista de Acrónimos	XIX
1. Introducción	1
1.1. Planteamiento del Problema	2
1.2. Estado del Arte	2
1.2.1. Historia de la diabetes mellitus	2
1.2.2. Proceso de identificación como proceso de modelado	14
1.2.3. Sistemas de control	15
1.3. Motivación	18
1.4. Hipótesis	19
1.5. Objetivos	19
1.5.1. Objetivo general	19
1.5.2. Objetivos particulares	19
1.6. Contribuciones	20
1.7. Estructura de Tesis	20
2. Modelado del sistema glucosa-insulina	23
2.1. Diabetes Mellitus	23
2.1.1. Fisiopatología	24
2.1.2. Sistema glucosa-insulina	24
2.1.3. Insulina	27
2.2. Modelo del sistema glucosa-insulina	28
2.2.1. Modelo de Cobelli	29
2.3. Simulador T1DMS UVA/Padova	34
2.4. Conclusiones	35

3. Identificación polinomial adaptiva	37
3.1. Identificación polinomial adaptiva	37
3.1.1. Sistemas no lineales	38
3.1.2. Modelo del identificador basado en una estructura polinomial	38
3.1.3. Análisis de convergencia del identificador	39
3.2. Esquema de identificación polinomial de orden completo aplicado al simulador T1DMS	40
3.3. Esquema de identificación polinomial de orden reducido aplicado al simulador T1DMS	42
3.4. Resultados	44
3.4.1. Resultados del identificador de orden completo	44
3.4.2. Resultados del identificador de orden reducido	49
3.5. Conclusiones	52
4. Control óptimo robusto	55
4.1. Control de seguimiento óptimo robusto para sistemas no lineales	55
4.2. Control de seguimiento óptimo robusto aplicado al modelo de Cobelli	58
4.2.1. Control óptimo fuera de línea	59
4.2.2. Control óptimo en línea	62
4.3. Control de seguimiento óptimo robusto aplicado al simulador T1DMS	66
4.3.1. Resultados	67
4.4. Conclusiones	71
5. Conclusiones y Trabajo Futuro	75
5.1. Conclusiones	75
5.2. Trabajo Futuro	76
Referencias	79

Lista de Figuras

1.1. Prevalencia Nacional de diabetes en adultos [ENS].	4
1.2. Causas de mortalidad en México [INEGI2013].	5
1.3. Principales complicaciones en la diabetes [Monografias].	7
1.4. Glucómetro [glukox].	11
1.5. Monitor continuo de glucosa [santospatria].	12
2.1. Regulación de glucosa-insulina [Bioclinicahoy].	25
2.2. Páncreas endócrino [Maha].	26
2.3. Bomba de insulina [Diabelife].	28
2.4. Diagrama de bloques del sistema glucosa- insulina.	30
2.5. Simulador [Group].	35
2.6. Bloque de paciente [Group].	35
3.1. Variables identificadas basadas en la señal de glucosa del T1DMS.	41
3.2. Identificación de orden reducido del sistema glucosa-insulina.	43
3.3. Subsistema de glucosa (identificador de orden completo). <i>a)</i> identificación y convergencia de la glucosa, <i>b)</i> variable de glucosa en plasma identificada, <i>c)</i> variable de glucosa en tejido identificada.	45
3.4. Subsistema de insulina (identificador de orden completo). <i>a)</i> variable de insulina en hígado identificada, <i>b)</i> variable de insulina en plasma identificada, <i>c)</i> variable de concentración de insulina identificada.	46
3.5. Producción de glucosa endógena (identificador de orden completo). <i>a)</i> variable de insulina retardada identificada, <i>b)</i> variable de insulina retardada identificada.	47
3.6. Absorción de glucosa intestinal (identificador de orden completo). <i>a)</i> variable de glucosa en fase sólida identificada, <i>b)</i> variable de glucosa en fase líquida identificada, <i>c)</i> variable de glucosa en el intestino identificada.	48
3.7. Secreción de insulina (identificador de orden completo). <i>a)</i> variable de insulina en el portal venoso identificada, <i>b)</i> variable de secreción de insulina identificada.	49
3.8. Señal de insulina en el intestino identificada (identificador de orden completo).	49
3.9. Subsistema de glucosa (identificador de orden reducido). <i>a)</i> identificación de la glucosa en sangre, <i>b)</i> variable de glucosa en plasma identificada.	50

3.10. Subsistema de insulina (identificador de orden reducido). <i>a)</i> variable de insulina en hígado identificada, <i>b)</i> variable de insulina en plasma identificada, <i>c)</i> variable de insulina identificada.	51
3.11. Secreción de insulina (identificador de orden reducido). <i>a)</i> variable de insulina en el portal venoso identificada, <i>b)</i> variable de secreción de insulina identificada.	52
4.1. Esquema del proceso de identificación y control.	58
4.2. Señal de glucosa identificada y regulada fuera de línea.	62
4.3. Señal de control fuera de línea.	63
4.4. Señal de glucosa identificada y regulada en línea.	65
4.5. Señal de control.	66
4.6. Señal de glucosa del T1DMS sin control.	68
4.7. Señal de glucosa del T1DMS identificada y regulada.	69
4.8. Señal de control del T1DMS.	69
4.9. Señal de glucosa del T1DMS identificada y regulada con 2 ingestas.	70
4.10. Señal de control para 2 ingestas.	70
4.11. Identificación y convergencia de las señales dinámicas (identificador de orden completo): <i>a)</i> glucosa en plasma G_p , <i>b)</i> glucosa en tejido G_t , <i>c)</i> glucosa G , <i>d)</i> insulina en hígado I_l , <i>e)</i> insulina en plasma I_p , <i>f)</i> insulina retardada I_1 , <i>g)</i> insulina retardada I_d , <i>h)</i> insulina intersticial X , <i>i)</i> insulina polimérica S_1 , <i>j)</i> insulina monomérica S_2	72
4.12. Identificación y convergencia de las señales dinámicas (identificador de orden reducido): <i>a)</i> glucosa G , <i>b)</i> insulina en hígado I_l , <i>c)</i> insulina en plasma I_p , <i>d)</i> insulina retardada I_1 , <i>e)</i> insulina retardada I_d , <i>f)</i> insulina intersticial X , <i>g)</i> insulina polimérica S_1 , <i>h)</i> insulina monomérica S_2	73

Lista de Tablas

1.1. Tratamiento médico en diabetes tipo 1 y 2 [Kathleen09].	10
3.1. Parámetros usados en el proceso de identificación de orden completo.	44
3.2. Parámetros usados en el proceso de identificación de orden reducido.	50
4.1. Parámetros usados en el identificador de orden completo.	61
4.2. Parámetros usados en el identificador de orden reducido.	65
4.3. Parámetros usados en el proceso de identificación en el T1DMS.	68

Lista de Símbolos

$HbA1c$	Prueba de hemoglobina glicosilada.
β	beta.
α	alfa.
δ	delta.
G	Glucosa.
I	Insulina.
R_a	tasa de aparición.
EGP	producción de glucosa endógena.
U	utilización de glucosa.
S	secreción de insulina.
D	degradación de insulina.
G_p	masa de glucosa en plasma.
G_t	masa de glucosa en tejidos.
E	excreción renal de glucosa.
U_{ii}	utilización de insulina independiente.
U_{id}	utilización de insulina dependiente.
V_G	volumen de distribución de glucosa.
k_1 y k_2	parámetros constantes.
I_p	masa de insulina en plasma.
I_L	masa de insulina en el hígado.
V_I	volumen de distribución de insulina.
m_1 a m_4	parámetros del modelo.
I_{po}	insulina en la vena portal.
I_d	insulina retardada.
k_{p1}	extrapolado EGP a cero en glucosa e insulina.
k_{p2}	eficacia de la glucosa hepática.
k_{p3}	parámetro que rige la amplitud de la acción de insulina en el hígado.
k_i	retardo entre la señal de insulina y la acción de insulina.
Q_{sto}	cantidad de glucosa en el estómago.
Q_{sto1}	fase sólida de glucosa en el estómago.
Q_{sto2}	fase líquida de glucosa en el estómago.
Q_{gut}	masa de glucosa en el intestino.
k_{gri}	velocidad de molienda.
f	fracción de la absorción intestinal.

BW	peso corporal .
d	cantidad de glucosa ingerida.
d_G	cantidad de la ingesta de hidratos de carbono.
A_G	biodisponibilidad de hidratos de carbono.
T_{maxI}	tiempo máximo de absorción de insulina.
T_{maxG}	tiempo máximo de la aparición de glucosa.
k_{empt}	constante de velocidad del vaciado gástrico.
b y n	parámetros del modelo.
k_{max} y k_{min}	parámetros del modelo.
V_{m0} y V_{mx}	parámetros del modelo.
k_{m0} y k_{mx}	parámetros del modelo.
p_{2u}	constante de velocidad de insulina sobre la glucosa periférica.
γ	constante de velocidad de transferencia entre la vena portal y el hígado.
K	capacidad de respuesta del páncreas a la tasa de glucosa de cambio.
α	tiempo de retardo entre la señal de la glucosa y la secreción de insulina.
β	capacidad de respuesta pancreática a la glucosa.
k_{e1}	tasa de filtración glomerular.
k_{e2}	umbral renal de la glucosa.
k_d	constante de degradación.
k_{a1} y k_{a2}	constantes de absorción.

Lista de Acrónimos

T1DMS Simulador Metabólico de Diabetes tipo 1 (acrónimo del inglés Type 1 Diabetes Metabolic Simulator).

T1DM Diabetes Mellitus tipo 1 (acrónimo del inglés Type 1 Diabetes Mellitus).

FDA Administración de Alimentos y Medicinas (acrónimo del inglés Food and Drug Administration).

a.C antes de Cristo.

OMS Organización Mundial de la Salud.

ENSANUT Encuesta Nacional de Salud y Nutrición.

INEGI Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

RLSA Algoritmo de Mínimos Cuadrados Recursivos (acrónimo del inglés Recursive Least Square Algorithm).

SISO Una Sola Entrada y Una Sola Salida (acrónimo del inglés Single Input Single Output).

MIMO Múltiples Entradas y Múltiples salidas (acrónimo del inglés Multiple inputs Multiple Outputs).

LQR Regulador Cuadrático Lineal (acrónimo del inglés Linear Quadratic Regulator).

LCL Inductor-Capacitor-Inductor.

RIA Radioinmunoanálisis.

GLP-1 Glucagón como Péptido-1 (acrónimo del inglés Glucagon like Peptide-1).

MCG Monitor de Glucosa Continuo.

SDCF Factorización de Coeficientes Dependientes del Estado (acrónimo del inglés State Dependent Coefficients Factorization).

Capítulo 1

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica caracterizada por un defecto en la regulación de la glucosa por la insulina. En la actualidad, la prevalencia de diabetes es alta en la población mexicana, ocupando el segundo lugar en las principales causas de mortalidad [Cervantes-Villagrana13]. La diabetes tipo 1 denominada insulino dependiente o diabetes juvenil, es una enfermedad en donde las células β en el páncreas son destruidas, lo cual conduce a una deficiencia absoluta de insulina [Farreras12]. La insulina es una hormona natural producida por el páncreas que ayuda a la regulación de los niveles de glucosa en la sangre en el cuerpo humano. El estricto control del azúcar en la sangre puede prevenir o demorar las complicaciones de esta enfermedad. Sin embargo, se pueden presentar complicaciones, incluso cuando se tiene un buen control de la enfermedad.

En los últimos años, se han desarrollado modelos matemáticos para describir procesos biológicos, tal como lo es el sistema de glucosa-insulina; se tiene también la disponibilidad de diferentes dispositivos de medida continua de la glucosa en tiempo real, así como, la utilización de sistemas de infusión subcutánea continua de insulina que han acelerado los esfuerzos para desarrollar un páncreas artificial que permita el control automático de la glucosa mediante una bomba de insulina. Idealmente, tanto el medidor de glucosa como la bomba de insulina y el algoritmo de control estarían integrados en un único dispositivo.

Sin embargo, aún con el desarrollo y avance en el cuidado de esta enfermedad, la diabetes tipo 1 sigue siendo un tema preocupante dentro de las aplicaciones biomédicas, ya

que a pesar de las terapias basadas en insulina, las personas que padecen diabetes están lejos de llevar una vida normal. Dentro de las aplicaciones biomédicas se han desarrollado simuladores con un propósito terapéutico y educativo, también se han desarrollado modelos matemáticos que describen la interacción glucosa-insulina en el organismo y métodos de identificación que se adapten al sistema y métodos de control que regulen los niveles de glucosa. Este trabajo de tesis pretende implementar a nivel simulación un esquema de identificación para las dinámicas del sistema glucosa-insulina y un esquema de control para el suministro de insulina en personas con diabetes tipo 1, logrando así una regulación adecuada en los niveles de glucosa.

1.1. Planteamiento del Problema

La diabetes mellitus es un importante problema de salud pública, tanto por su creciente prevalencia e incidencia, como por sus complicaciones agudas y crónicas que determinan alta mortalidad. El sistema glucosa-insulina del organismo humano es un sistema incierto, el cual se encarga de la regulación de la glucosa; sin embargo, en las personas con diabetes tipo 1 su sistema glucosa-insulina ya no cumple con su función, es decir, no produce insulina y por ende no hay regulación de glucosa. Por lo anterior, surge la necesidad de diseñar un sistema de control robusto para suministrar de manera externa la insulina, y así llevar a cabo la regulación de glucosa en personas diabéticas.

1.2. Estado del Arte

1.2.1. Historia de la diabetes mellitus

En el papiro de Ebers (1550 años a.C) se menciona una sintomatología que posteriormente se le llamaría diabetes mellitus. En la India, 10 siglos después del papiro de Ebers, en el libro *Ayur Veda Saruta* (veda significa ciencia), se describe una rara enfermedad en personas pudientes, obesas, que comen mucho dulce y que su característica más peculiar es que la orina tiene un olor dulce. La enfermedad se diferencia en dos tipos: la que se presenta en jóvenes, llevándolos a la muerte prematura y la que se presenta en personas

mayores. Celso del imperio Romano hizo una detallada descripción de la enfermedad; y el griego Galeno interpretó que el padecimiento era consecuencia de una falla renal, ya que el riñón no era capaz de retener la orina [Casanueva08].

En la edad media (alrededor del siglo XI), Avicena evaporó la orina de un diabético y comprobó que dejaba residuos con sabor a miel y describió las complicaciones de lo que ahora se conoce como diabetes. En el siglo XIII, Paracelso afirmó que el riñón no era el responsable de la enfermedad, sino que ésta se debía a un mal de la sangre. En 1679, el médico Thomas Willis humedeció su dedo en orina de una persona con diabetes y comprobó el sabor dulce de este líquido, así mismo, en otros enfermos encontró que la orina no tenía ningún sabor; con el propósito de diferenciarlos, estableció los términos diabetes mellitus (con sabor a miel) y diabetes insípida [Casanueva08]. En 1869, el alemán Langerhans descubrió dos tipos de células en el páncreas: las glándulas acinosas que producen enzimas digestivas y los islotes de células α y β , conocidos posteriormente como islotes de Langerhans, haciendo una relación entre la diabetes y el funcionamiento del páncreas. La consolidación de esta relación se estableció en 1889 por los alemanes Minkowski y von Mering [Kizilel05].

En 1995 existían 135 millones de pacientes diabéticos en el mundo, pero se estima que para el 2025 sean 300 millones. Entre 1995 y 2025 se ha estimado un incremento del 35 % de la prevalencia, predominando en el sexo femenino y es más frecuente en el grupo de edad de 45 a 64 años [Altamirano01].

La Federación Internacional de Diabetes [IDF15] muestra las siguientes cifras en relación de la diabetes en el mundo:

- 1 de cada 11 adultos vive con diabetes.
- 5 % no tienen diagnóstico.
- El 77 % de las personas con diabetes viven en países de ingresos bajos y medios.
- La mitad de las muertes atribuibles a la diabetes ocurre en personas menores de 60 años.
- Cada 6 segundos una persona muere a causa de la diabetes.

- La mitad de las personas con diabetes no son conscientes de que padecen la enfermedad.
- La diabetes ha originado al menos 548 millones de dólares de gasto sanitario en 2012; el 11 % de los gastos totales en sanidad en adultos (20-79 años).
- La diabetes causó 4.9 millones de muertes en 2014.
- 542,000 niños viven con diabetes tipo 1.
- 78,000 niños desarrollan diabetes tipo 1 cada año.
- La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte entre las personas con diabetes y puede representar el 50 % o más de muertes debidas a la diabetes en algunas poblaciones.
- El número de personas con diabetes está aumentando en cada país.
- México ocupa el 6to. lugar mundial en número de personas con diabetes

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 la prevalencia nacional de diabetes es de 9.2% en personas adultas, la estadística por entidad federativa se muestra en la Figura 1.1.

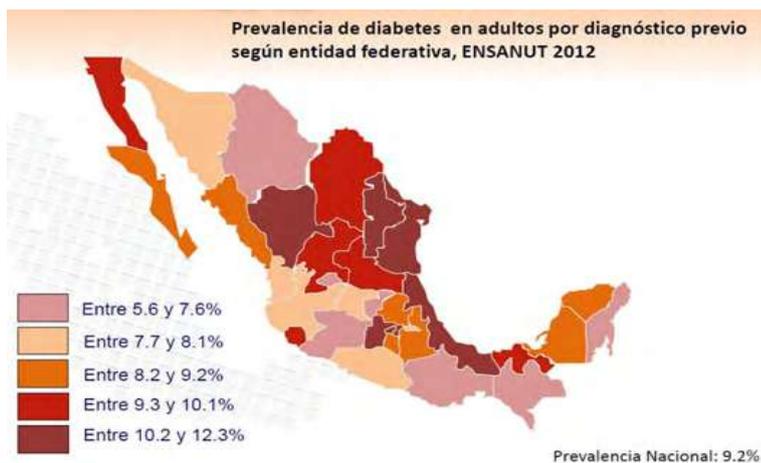


Figura 1.1: Prevalencia Nacional de diabetes en adultos [ENS].

De la proporción de adultos con diagnóstico previo de diabetes [ENSANUT] (9.2%):

- Poco más del 80 % recibe tratamiento. El 25 % presentó evidencia de un adecuado control metabólico (1 de cada 4 personas, en el 2006 únicamente 5.3 % de las personas con diabetes presentó adecuado control).
- 13 % reciben insulina sola o insulina combinada con pastillas (ENSANUT 2006, sólo el 7.3 % recibían insulina).
- La complicación más reportada fue la visión disminuida (47.6 %).
- El 16 % no cuenta con protección en salud (servicios de salud).
- 7 % está en riesgo alto (HbA1c entre 7 % y 9 %) y 49.8 % está en riesgo muy alto (HbA1c > 9 %) de padecer las complicaciones.
- 47 % han recibido también diagnóstico de hipertensión arterial.
- Del total de la población mayor a 20 años, el 4.3 % vive con diabetes e hipertensión

La última encuesta realizada por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en 2013 señala que la segunda causa de muerte en México (Figura 1.2) es por la diabetes mellitus.

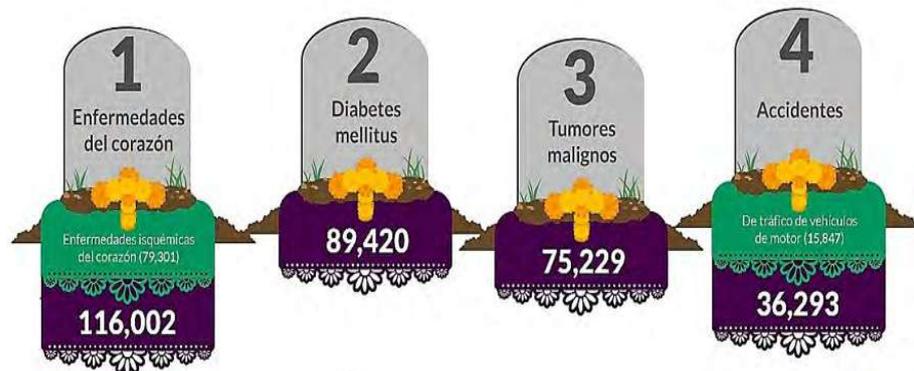


Figura 1.2: Causas de mortalidad en México [INEGI2013].

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la diabetes como una grave enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina

(una hormona que regula el nivel de glucosa en la sangre), o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce [OMS].

Clasificación de la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus se puede clasificar en tres tipos principales: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 [Farreras12] y la diabetes gestacional [Casanueva08].

Diabetes tipo 1. También conocida como diabetes juvenil, es una enfermedad multifactorial con un fuerte componente genético causado por la destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas. Después del asma, la diabetes tipo 1 es la segunda enfermedad grave infantil. Las personas que la padecen necesitan dosis de insulina exógena para sobrevivir.

Los síntomas que se presenta son: sed excesiva, orinar con mucha frecuencia, cansancio permanente, glucosa en la orina, cambios en la vista (vista borrosa), apetito excesivo, pérdida de peso, olor afrutado o dulce en el aliento, respiración pesada, estupor y/o pérdida del conocimiento.

Diabetes tipo 2. Es la forma más común de esta enfermedad, y afecta aproximadamente al 5% de la población general. Está caracterizada por una respuesta inadecuada de las células β -pancreáticas a la progresiva resistencia a la insulina que acompaña típicamente a la edad avanzada, la inactividad y el aumento de peso.

Los síntomas que se presenta son: sed excesiva, hiperglucemia, polifagia, pérdida de peso, orinar con mucha frecuencia, hambre y fatiga.

Diabetes gestacional. Es una alteración metabólica que tiene cualquier grado de intolerancia de glucosa durante el embarazo y desaparece después del parto.

La presencia de diabetes gestacional determina los siguientes riesgos: macrosomía fetal, mortalidad perinatal, obesidad, diabetes, hipertensión arterial, síndrome metabólico en los hijos, diabetes tipo 2 en la madre (70% a los 10 años) y preeclampsia [Rodota12].

Complicaciones

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto en la sociedad y en el sistema sanitario. Esto es debido a que la diabetes afecta a varios órganos y varias partes del cuerpo y por ello es importante un buen control de la enfermedad. Las personas diabéticas tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas graves de salud debido a la concentración elevada de glucosa en sangre y que afectan principalmente al cerebro, corazón, riñones, ojos, nervios y los pies [Campos Carceller15], las cuales se ilustran en la Figura 1.3.

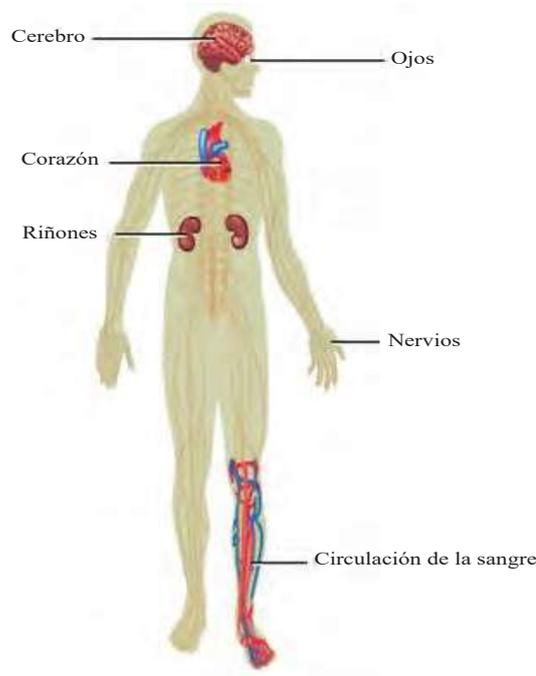


Figura 1.3: Principales complicaciones en la diabetes [Monografias].

Hipoglucemia. Es una de las principales complicaciones de la diabetes. Se caracteriza por un nivel bajo de concentración de glucosa en la sangre (70 mg/ml o menos), causada por poca ingesta de alimentos durante un tiempo prolongado, realización de mucho ejercicio físico, demasiada administración de insulina e ingesta de alcohol sin alimentos. [Kathleen09]. Los síntomas que puede tener una persona con hipoglucemia son varios, entre los cuales se puede destacar dolor de cabeza, visión doble, mareos o pérdida del conocimien-

to. Además si el nivel de glucosa en sangre cae hasta los 40 *mg/dl* se puede producir coma e incluso la muerte [Campos Carceller15].

Hiperglucemia. Es el exceso de glucosa en la sangre (180 *mg/dl* o más), causado por defecto de insulina, resistencia a la insulina y por el aumento en la ingesta de alimentos. Se presentan síntomas como, fatiga, pérdida de peso, sed, hambre y orinar frecuentemente [Kathleen09].

Enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y discapacidad entre personas diabéticas. Los tipos de enfermedad cardiovascular que se relacionan con la diabetes son principalmente, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame cerebral y enfermedad arterial periférica. Para disminuir el riesgo de contraer una enfermedad cardiovascular es muy importante un buen control de la concentración de glucosa en sangre, además de cuidar la alimentación y realizar ejercicio de forma regular.

Nefropatía. La diabetes aumenta 25 veces el riesgo de padecer insuficiencia renal. La enfermedad renal consiste en el deterioro progresivo de pequeños vasos sanguíneos y que provocan una pérdida de la eficiencia en los riñones, llegando a fallar por completo. Alrededor de un 20 % de los enfermos de diabetes presentan nefropatía. Mantener la presión arterial bajo control es una de las mejores maneras de retardar el daño renal, además de consumir una dieta baja en grasas y hacer ejercicio regularmente.

Neuropatía. La diabetes puede afectar cualquier parte del cuerpo del paciente cuando la glucosa en sangre y la tensión arterial son elevadas. La neuropatía periférica afecta a las extremidades y sobretodo, a los pies y puede provocar dolor, hormigueo y pérdida de sensibilidad. La pérdida de sensibilidad es especialmente importante ya que puede hacer que las lesiones pasen desapercibidas, causando infecciones graves, pie diabético o amputaciones. La neuropatía suele degenerar sensaciones extrañas llamadas distesias y alodiasias que ocurren espontáneamente o en reacción a un estímulo externo y un dolor

muy característico llamado dolor neuropático. El dolor neuropático se percibe normalmente como una sensación de quemadura permanente, pinchos y agujas o *shock eléctrico*.

Retinopatía. La retinopatía diabética es una complicación ocular de la diabetes que está causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que llegan a la retina. Estos vasos sanguíneos pueden llegar a bloquearse, causando la pérdida de visión y cuando se lesionan, pueden formarse pequeñas ampollas o microaneurismas que con frecuencia explotan y derraman sangre u otros fluidos en los tejidos, ocasionando la inflamación de la retina y el depósito de materiales transportados por la sangre.

Pie diabético. Las complicaciones vasculares y neuropáticas son las principales culpables de causar el pie diabético, que es una ulceración, infección o destrucción de los tejidos de las extremidades inferiores en personas con diabetes. El daño que produce la diabetes en los nervios puede provocar la pérdida de sensibilidad en los pies, mientras que el daño en los vasos sanguíneos puede evitar que los pies no reciban suficiente sangre y oxígeno.

Tratamientos

El tratamiento para la diabetes tipo 1 y 2 es tanto de carácter médico como nutricional.

El tratamiento nutricional para personas con diabetes tipo 1 es el siguiente:

- Sincronización de la acción de la insulina con la ingesta de alimentos; consistencia en la cronología y la cantidad de carbohidratos.
- Ajuste de la dosis de insulina antes de las comidas en función del contenido de carbohidratos de alimentos.
- Ingesta de calorías y nutrientes adecuada para favorecer el crecimiento y desarrollo en los niños.

El tratamiento nutricional para personas con diabetes tipo 2 es el siguiente:

- Estrategias del estilo de vida (alimentos y actividad física) que mejoran la dislipidemia y la tensión arterial.
- Instrucción sobre nutrición (recuento de carbohidratos y modificación de grasas).
- Restricción de energía para proporcionar pérdida de peso del 5 % al 10 %.
- Monitoreo de la glucosa sanguínea para determinar ajustes en la alimentación o medicamentos.

El tratamiento médico para la diabetes tipo 1 y 2 se muestra en la tabla 1.1.

Tabla 1.1: Tratamiento médico en diabetes tipo 1 y 2 [Kathleen09].

Tratamiento médico	
Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
<p>Monitoreo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucosa sanguínea - Prueba de HbA1C <p>Medicación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inyecciones de insulina <ul style="list-style-type: none"> Acción rápida Acción corta Acción intermedia Acción larga Mezclas - Bomba de insulina 	<p>Diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucosa en ayunas 126mg/dl - Glucosa no en ayunas 200mg/dl - Prueba de sobrecarga de glucosa oral 200mg/dl <p>Monitoreo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glucosa sanguínea - Prueba de HbA1C <p>Medicación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfonilureas - Secretagogos no sulfonilureas - Biguanidas - Inhibidores de α-glucosidasa - Tiazolidinedionas - Incretinas

Para las personas con diabetes tipo 1 es esencial llevar un chequeo regular de la glucosa que les permita tener control de la misma. En [Zarkogianni15] se presentan los logros más recientes en los sensores (sensores no invasivos) para la glucosa y el monitoreo del estilo

de vida facilitando el manejo de la enfermedad y el apoyo a profesionales del cuidado de la salud en la toma de decisiones.

Monitoreo de glucosa

El monitoreo del azúcar en sangre es fundamental para el tratamiento de la diabetes y todos deben saber cómo y cuándo monitorearse. El monitoreo de los niveles de azúcar en la sangre se realiza por medio de glucómetros y monitores continuos de glucosa.

Glucómetro. Es un instrumento de medida que analiza los niveles de azúcar en sangre con una gota de sangre obtenida de la yema del dedo. Algunos medidores también están aprobados para analizar la sangre obtenida de sitios alternativos. Existen muchas marcas y modelos, que varían en precio y características. Cada medidor necesita una muestra de sangre que generalmente se obtiene pinchando el dedo con un dispositivo de punción. La sangre se coloca sobre una tira reactiva que se inserta dentro del medidor y es analizada por el éste. Un ejemplo del glucómetro se muestra en la Figura 1.4.



Figura 1.4: Glucómetro [glukox].

El análisis de la sangre en sitios alternativos puede tener un retraso respecto al análisis mediante la punción capilar del dedo de 20 minutos o más. Los resultados de los

sitios de análisis alternativos son similares a los resultados del análisis mediante punción capilar del dedo sólo cuando el azúcar en sangre es regular y no se mueve rápidamente hacia arriba o hacia abajo. El análisis mediante punción capilar del dedo es todavía el reflejo más preciso de los niveles de azúcar en la corriente sanguínea [UniversityofCalifornia].

Medidores continuos de glucosa. Los monitores de glucosa continuos (MCG) son dispositivos que miden la glucosa en los fluidos corporales entre las células (también conocido como fluido intersticial); no miden la glucosa en sangre en forma directa. Este dispositivo mide los niveles de glucosa continuamente, dando lecturas cada 5 minutos (288 al día) durante las 24 horas del día. El monitor de glucosa puede ayudarle a entender cómo la comida, el ejercicio y la medicación afectan a los niveles de glucosa, lo que le permitirá tratar mejor su diabetes. Los monitores continuos de glucosa incluyen además alarmas para indicar si los niveles de glucosa sobrepasan los niveles predefinidos o caen por debajo de ellos, así como alarmas de tendencia y predictivas. Los componentes del monitoreo son: un monitor (pequeño dispositivo del tamaño de un móvil), un sensor que mide la glucosa en el líquido intersticial y que se inserta en la zona del vientre, y un transmisor que, conectado al sensor, envía la información de éste de manera inalámbrica al monitor, tal como se ilustra en la Figura 1.5.



Figura 1.5: Monitor continuo de glucosa [santospatricia].

Sin embargo, el monitor continuo no elimina por completo la necesidad de hacerse controles capilares, ya que el monitor precisa de calibrarse cada 12 hrs, para lo que son necesarias al menos 2 mediciones capilares al día [Medtronic].

Se han desarrollado simuladores para terapia, en los cuales se simulan los efectos de la glucosa en sangre.

Simuladores de niveles de glucosa

Los simuladores son de gran ayuda para las terapias en tratamientos con diabetes mellitus, ya que calculan los niveles de glucosa en función del análisis de la ingesta de alimentos y dosis de insulina; aplicando modelos matemáticos de la dinámica y del metabolismo de la glucosa en el organismo. Hay simuladores para terapias de insulina, como por ejemplo:

- **El simulador SiDiary 6** permite seguir fácilmente todos los datos relevantes de diabetes. De esta manera se puede optimizar la calidad de la atención médica en colaboración con su médico. El software es útil para todo tipo de diabetes (tipo 1, tipo 2, gestacional), incluso es útil sin medicación. Útil para todo tipo de terapia (terapia de base, terapia de conexión intuitiva, terapia insulínica sottocutánea continua) [SINOVO].
- **El simulador AIDA** contiene un modelo simple de la interacción de glucosa-insulina en el cuerpo humano. Está diseñado para simular los efectos en el perfil de glucosa en la sangre de los cambios en la insulina y la dieta típica de un dependiente de la insulina del paciente diabético tipo 1 para la educación [McKenna].
- **El simulador de diabetes tipo 1 UVa/Padova** se basa en un modelo dinámico de la interacción glucosa-insulina en organismo de personas con diabetes tipo 1. El simulador utiliza una población *in silico* de 30 sujetos con diabetes tipo 1 y se ha validado frente a datos clínicos reales y por la FDA [Group].

En esta tesis se presenta el simulador de diabetes tipo 1 UVa/Padova [Dalla Man14].

1.2.2. Proceso de identificación como proceso de modelado

Se puede definir la identificación de sistemas como los estudios de técnicas que persiguen la obtención de modelos matemáticos de sistemas dinámicos a partir de mediciones realizadas en el proceso: tales como entradas o variables de control, salidas o variables controladas y perturbaciones. El enfoque de la identificación se puede realizar en función de la estructura del modelo y de si tienen o no interpretación física sus parámetros. Se pueden distinguir las siguientes estructuras: caja blanca, en la cual se conoce y se tiene acceso a todo el sistema, caja gris, donde se tiene un conocimiento previo del sistema (orden del sistema, estructura, etc.) y caja negra, donde únicamente se conoce la información entrada-salida [Sedano05].

El proceso de identificación consiste en determinar modelos matemáticos de sistemas dinámicos basados en datos observados de entrada-salida. En el caso de que el modelo sea lineal, existen teorías bien estructuradas, metodologías y algoritmos para el modelado correspondiente. Para el caso de los modelos no lineales, la situación es más compleja; el identificar modelos no lineales conlleva la selección de la estructura del modelo con cierta cantidad de parámetros y la selección de un algoritmo que estime dichos parámetros [Garrido99]. En este sentido, el éxito de un método de identificación en general depende de los modelos de identificadores utilizados y de los datos del sistema disponibles a partir de las mediciones. En la literatura existen diferentes técnicas que se utilizan para identificar sistemas no lineales [Nowak02, Nelles02], como polinomios aproximadores, redes neuronales [Madan87, Funaro92], y redes polinomiales [Nikolaev06], entre otros. Estos métodos se basan en estructuras polinomiales, que son simples funciones matemáticas que consisten sólo en potencias de las variables, es decir, las variables multiplicadas por sí mismas o por otras [Trott08]. Además, pueden utilizarse para fines de análisis y diseños de control [Herion05].

Cuando un sistema tiene parámetros variantes en el tiempo o perturbaciones inesperadas, las cuales afectan la dinámica del sistema, es conveniente usar un mecanismo de identificación adaptable, la cual permite adaptar los parámetros a los cambios dados en el comportamiento del sistema, minimizando el error de identificación (es decir, la diferencia entre los datos del identificador y los datos del sistema real) [Yuen01, Chen15, Lu10].

Diferentes técnicas son usadas para obtener el valor de los parámetros en modelos identificadores, por ejemplo, en [Wang14] un sistema es transformado en un modelo de identificación bilineal mediante el uso de la propiedad del operador de cambio al modelo en espacio de estados y presenta un algoritmo de mínimos cuadrados recursivos (RLSA acrónimo del inglés recursive least square algorithm) para estimar los parámetros y estados mediante el principio de identificación jerárquica y sustituyendo las variables de estado desconocidas por las estimadas. Una técnica de identificación de parámetros por mínimos cuadrados se aplica en [Rahimi-Eichi14] para estimar en tiempo real los estados de carga en una batería con el objetivo de ser usada en autos eléctricos y redes inteligentes.

El algoritmo de estimación de parámetros de mínimos cuadrados es propuesta por una clase de ecuaciones de Hammerstein con error de ruido y modelo de error de salida en [Lei14]; el algoritmo es una combinación del modelo de identificación auxiliar y la técnica de descomposición donde el sistema no lineal es descompuesto en dos subsistemas, cada subsistema contiene un vector de parámetros para ser identificado. La identificación adaptativa es una técnica adecuada para la obtención de modelos matemáticos que se adapten al comportamiento de la dinámica de un sistema real [Ornelas-Tellez15, Villafuerte15]. Por otro lado, para propósitos de ajustes del identificador, se desea tener las mediciones de todas o varias variables de estado, sin embargo, en la mayoría de los sistemas el acceso a las variables está restringido y sólo pocas variables están disponibles para medición, lo cual depende de las características físicas del sistema.

En este trabajo se usará un identificador adaptable para modelar el comportamiento del sistema glucosa-insulina, donde para la adaptación de los parámetros del identificador se usa un RLSA, así como para fines de diseño de sistemas de control.

1.2.3. Sistemas de control

El control ha sido utilizado por muchos años, de la literatura se pueden resaltar principalmente 2 períodos.

- El período clásico (antes de 1960).
- El control moderno (después de 1955).

En 1947, período clásico, James, Nichols y Philips publican el desarrollo completo de técnicas para el diseño de servomecanismos. Entre 1950 y 1970, años dentro del período del control moderno, el avance de la electrónica de estado sólido produjo cambios en las técnicas de control continuo y discreto, se desarrollaron controles digitales y sistemas de control automatizado para máquinas y herramientas [Lázaro Castillo08].

El control automático ha sido vital en el avance de la ingeniería y la ciencia, ya que se ha vuelto parte importante e integral en los procesos modernos industriales y de manufactura. Gracias a los avances en la teoría y práctica del control, se puede obtener un desempeño óptimo de los sistemas dinámicos, mejorar la productividad, aligerar la carga de muchas operaciones manuales rutinarias y repetitivas, entre otras actividades [Ogata03]. Un sistema de control clásico es generalmente un proceso de prueba y error, en el cual varios métodos de análisis son usados de manera iterativa para determinar el diseño de parámetros de un sistema aceptable. Un rendimiento aceptable es definido en términos del dominio del tiempo y la frecuencia, criterios tales como tiempo de subida, tiempo de establecimiento, pico máximo, margen de ganancia y fase, y ancho de banda [Kirk70].

La teoría de control clásico (convencional), generalmente trata con una sola entrada y una sola salida (SISO acrónimo del inglés single input single output), principalmente basada en la transformada de Laplace y se usa en la representación de sistemas de diagramas de bloques. Por otro lado, la teoría de control moderno trata con múltiples entradas y múltiples salidas (MIMO acrónimo del inglés multiple inputs multiple outputs), basada en la representación de variables de estado en términos de conjuntos de ecuaciones diferenciales. La teoría de control moderno dicta que todas las variables de estado deberían ser retroalimentadas después de una ponderación adecuada [Naidu02].

Control óptimo

Un enfoque nuevo y directo para la síntesis de sistemas complejos [Kirk70], llamado control óptimo, es una rama particular del control moderno [Anderson90], también conocido como optimización dinámica, que se encarga de estudiar el mejoramiento de los sistemas que evolucionan con el tiempo. El control óptimo en origen estuvo estrictamente relacionado con la teoría del cálculo de variaciones, desarrollada por Johann Bernoulli (1667-1748),

Isaac Newton (1642-1727), Leonhard Euler (1707-1793), Giuseppe Luigi Lagrange (1736-1813), Andrien Legendre (1752-1833), Carl Jacobi (1804-1851), William Hamilton (1805-1865), Karl Weierstrass (1815-1897), Adolph Mayer (1839-1907) y Oskar Bolza (1857-1942). Avances importantes en la teoría de control óptimo en el siglo XX fueron el desarrollo de la programación dinámica por Richard Bellman (1920-1984) y la formulación del principio del mínimo por Lev Pontryagin (1908-1988).

El objetivo principal de la teoría de control óptimo es determinar las señales de control que hagan que un sistema evolucione de manera tal que se satisfagan las limitaciones físicas, se cumplan los objetivos de control y al mismo tiempo se minimice o maximice un índice de desempeño [Kirk70]. La teoría de control óptimo permite resolver problemas dinámicos de naturaleza muy variada, por ejemplo, como estrategia del control óptimo, el método del regulador cuadrático lineal (LQR acrónimo del inglés linear quadratic regulator) se consigue mediante la solución de la ecuación diferencial de Riccati, el cual se aplica en [Tang12] para un inversor monofásico conectado a la red con un filtro LCL una vez que es modelado matemáticamente. Los sistemas de alimentación ininterrumpibles son usados para proveer energía continua de alta calidad para cargas críticas, en [Komurcugil06] se utiliza el método LQR para un inversor monofásico.

Sin embargo, la determinación de la solución óptima de control para sistemas no lineales es una tarea difícil [Sepulchre97, Freeman96]. Una clase interesante de sistemas no lineales para los cuales se puede obtener la solución de control no lineal óptima son los sistemas no lineales con factorización de coeficientes dependientes del estado (SDCF acrónimo del inglés State Dependent Coefficients Factorization), para los cuales existe un procedimiento sistemático para sintetizar controladores, observadores y filtros no lineales [Erdem01, Cimen08]. La metodología de control basada en la SDCF implica la factorización de la dinámica no lineal en el vector de estado y el producto de una función de valor matricial que depende del estado mismo, capturando así las no linealidades del sistema, llevando el sistema no lineal a una estructura similar a la lineal y luego sintetizar controladores no lineales de una manera análoga a la de sistemas lineales. Se han reportado diferentes aplicaciones de esta metodología de control, por ejemplo, diseño de piloto automático [Mracek97], diseño de guía y control integrado [Palumbo99, Vaddi07], control de procesos [Cloutier99],

diseño de estimadores de estado [Garcia11], etc. Se propone un esquema de control óptimo robusto no lineal en [Sepulveda] para un inversor de potencia trifásico. En aplicaciones biomédicas como la quimioterapia óptima en el tratamiento del cáncer basada en el diseño de un controlador no lineal de retroalimentación de estado [Batmani13]. En [Barceló Rico12], se presentan enfoques multimodelos para la estimación de glucosa en plasma en el monitoreo continuo de glucosa. En [Chee05] se utiliza la técnica H^∞ para determinar las dosis de insulina que se aplica bajo un umbral establecido. Un modelo predictivo de control para la concentración de glucosa en personas con diabetes tipo 1 es descrito en [Magni09] y en [Kovatchev09] se presentan pruebas en silico de simuladores los cuales contienen algoritmos de control. En [Villafuerte15] se aplica un control óptimo robusto al modelo de Bergman.

1.3. Motivación

La diabetes está ligada fuertemente a condiciones ambientales como hábitos, costumbres alimentarias y sedentarismo. La calidad de vida de pacientes con diabetes decremente en tanto que aumenta la severidad de complicaciones médicas de la enfermedad y la calidad de vida influye en el control metabólico del paciente. Hasta el momento, el control del paciente diabético se realiza de modo manual, por parte del médico, que asigna el tratamiento más adecuado en cada momento, y del paciente, que aplica la terapia recomendada en función de las variaciones diarias que se producen en sus hábitos de vida en cuanto a ingestas, ejercicio, etc. Por tanto, se puede considerar que el control de la diabetes se realiza mediante lo que se conoce como lazo abierto, ya que es el paciente, en función de su comportamiento y evolución es el que dicta en último término la cantidad de insulina a administrar a partir de las medidas de glucosa en sangre y del resto de variables que le rodean.

El objetivo de la terapia en la diabetes tipo 1 es mantener la concentración de glucosa lo más estable posible, con la menor variabilidad dentro de los márgenes de normogluceemia. Para ello, es necesario administrar la cantidad de insulina adecuada en cada momento mediante un sistema de control óptimo robusto, de manera que sea posible reproducir el perfil fisiológico del páncreas de un sujeto sano, y que se tenga una mejor calidad

de vida en el paciente.

1.4. Hipótesis

Es posible diseñar un identificador polinomial adaptivo de orden completo y uno de orden reducido, que permitan modelar el sistema glucosa-insulina (sistema no lineal), logrando la convergencia del identificador con sólo una medición de salida (medición de glucosa), e implementar una acción de control robusta con base en el identificador que regule los niveles de glucosa en la sangre mediante la administración óptima de insulina.

Es importante destacar que en este trabajo se usará el simulador T1DMS, ya que ofrece una simulación por ordenador realista de ensayos clínicos utilizando una población *in silico* de 30 sujetos con parámetros derivados de los estudios de seguimiento metabólicos triples que reflejan el metabolismo humano con diabetes mellitus tipo 1 (T1DM acrónimo del inglés Type 1 Diabetes Mellitus). El simulador se ha validado frente a datos clínicos reales y es aprobado por la FDA como un sustituto de los ensayos con animales pre-clínicos en el ensayo de ciertas estrategias de control para la T1DM [Group].

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo general

Diseñar y aplicar un algoritmo de identificación y control a la dinámica de la glucosa en pacientes virtuales con diabetes tipo 1, con el objetivo de regular la glucosa a un nivel deseado por medio de la inyección de insulina.

1.5.2. Objetivos particulares

- Diseñar un algoritmo de identificación polinomial de orden completo.
- Diseñar un algoritmo de identificación polinomial de orden reducido.
- Sintonizar el identificador de orden completo y el identificador de orden reducido con la señal de glucosa disponible.

- Implementar el esquema de identificación en el simulador T1DMS.
- Diseñar un algoritmo de control óptimo robusto para lograr la regulación en los niveles de glucosa.
- Implementar el esquema de control en el simulador T1DMS.

1.6. Contribuciones

El desarrollo de esta investigación genera las siguientes contribuciones:

- Un esquema de identificación polinomial adaptivo para el modelado de sistemas no lineales desconocidos y con perturbaciones.
- Un identificador adaptable de estructura completa y reducida, en donde sus parámetros son adaptados en línea por medio de un RLSA.
- La aplicación del identificador polinomial adaptivo de orden completo y de orden reducido al simulador T1DMS.
- La aplicación del esquema de control de seguimiento óptimo robusto al simulador T1DMS.

1.7. Estructura de Tesis

La tesis está organizada como sigue:

Capítulo 2: El capítulo da introducción a la enfermedad de la diabetes mellitus y su fisiopatología. También se describe el modelo de Cobelli (modelo matemático) usado para representar el sistema glucosa-insulina, y se describe el simulador T1DMS UVa/Padova.

Capítulo 3: En este capítulo se presenta el proceso de identificación de la señal de glucosa mediante un identificador polinomial adaptivo de orden completo y de orden reducido, aplicados a la señal adquirida del simulador T1DMS UVa/Padova. También se presentan los resultados obtenidos de ambos identificadores.

Capítulo 4: El capítulo presenta el diseño de un algoritmo de control de seguimiento óptimo

robusto, el cual es aplicado al modelo de Cobelli y al simulador T1DMS. Finalmente, se muestran los resultados obtenidos del control fuera de línea y en línea con base en el modelo de Cobelli, y los resultados obtenidos del simulador.

Capítulo 5: Este capítulo contiene las conclusiones relacionadas con los objetivos que se plantearon al desarrollar este trabajo y se proponen ideas para trabajos futuros.

Capítulo 2

Modelado del sistema glucosa-insulina

En este capítulo se presenta la diabetes y su fisiopatología en la sección 2.1, así como el modelo de glucosa-insulina de Cobelli (modelo matemático que describe el comportamiento dinámico del sistema glucosa-insulina) en la sección 2.2. En la sección 2.3 se describe el simulador T1DMS UVa/Padova basado en el modelo de Cobelli y aprobado por la FDA. Y finalmente, la sección 2.4 presenta la conclusión del capítulo. Cabe mencionar que aunque se abordan varios conceptos de tipo médico, el desarrollo de este trabajo está enfocado al modelado y control del sistema glucosa-insulina usando la teoría de control y no desde un enfoque médico.

2.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus pertenece a un grupo de enfermedades metabólicas y es consecuencia de la deficiencia en el efecto de la insulina, causada por una alteración en la función endocrina del páncreas o por la alteración en los tejidos efectores, que pierden su sensibilidad a la insulina [Polonsky12]. Rodota define la diabetes mellitus como una enfermedad crónica que se caracteriza por hiperglucemia secundaria a una alteración en la secreción de insulina, a una deficiencia en su mecanismo de acción, o por ambas circunstancias [Rodota12].

2.1.1. Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad involucra un deterioro progresivo de la integridad de las células β pancreáticas encargadas de la secreción de insulina en respuesta al incremento de la glucemia [Cervantes-Villagrana13].

2.1.2. Sistema glucosa-insulina

El cuerpo humano debe mantener la glucosa sanguínea a una concentración mínima (de 70 a 100 $mg/100\ ml$) para aportar el combustible al encéfalo, al sistema nervioso central, entre otros consumidores de glucosa [Kathleen09].

En el sistema glucosa-insulina, los tres contribuyentes más importantes en la alimentación de una persona son: los carbohidratos, las grasas y las proteínas; la glucosa se obtiene de los nutrientes ingeridos y esta depende de la insulina para poder ser aprovechada por las células [Agustín10].

La glucosa está controlada en los estados posprandial y de ayuno mediante las acciones de hormonas que liberan u oxidan la glucosa. En el estado posprandial la insulina es responsable del almacenamiento y la utilización del combustible. Es sintetizada por las células β del páncreas y es liberada hacia el torrente sanguíneo en respuesta al aumento posprandial de la glucosa sanguínea. En el estado de ayuno las células α del páncreas secretan glucagón, que actúa principalmente en el hígado estimulando la hidrólisis del glucógeno para mantener la concentración sanguínea de la glucosa [Kathleen09]. En la Figura 2.1 se muestra el proceso de regulación glucosa-insulina en el cuerpo humano.

Páncreas

El páncreas es un órgano que reúne funciones secretoras endócrinas y exócrinas. La secreción exócrina del páncreas está controlada por señales nerviosas y hormonales originadas sobre todo por la presencia de ácido y productos de digestión en el duodeno [On-lineb]. En la secreción endócrina, la unidad anatómo funcional del páncreas son los islotes de Langerhans, cuya masa corresponde a 1% del peso total del órgano. En ellos se sintetizan la insulina (células β), el glucagón (células α) y la somatostatina (células δ). Los islotes tienen

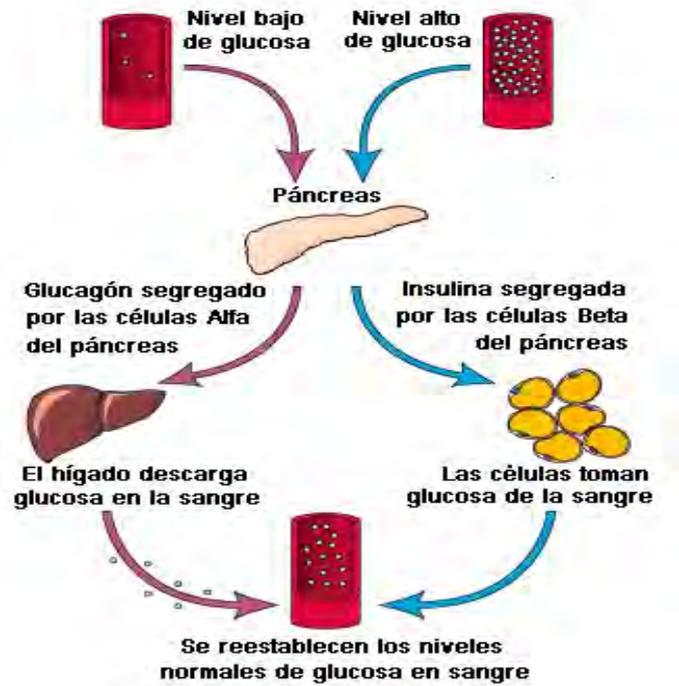


Figura 2.1: Regulación de glucosa-insulina [Bioclinicahoy].

una fina red vascular y están dotados de un sistema venoso tipo portal orientado desde las células β , hacia las α y δ [On-linea]. En la Figura 2.2 se muestra el páncreas endócrino, en el cual dentro de los islotes están las células α en un 20%, las células β cubren el 70% y las células δ un 10%.

Células β y la insulina

Por la acción de enzimas proteolíticas, la pro-insulina genera cantidades equimolares de insulina y péptido C. El páncreas secreta cantidades equimolares de insulina y péptido C. La concentración de insulina determinada por la radioinmunoanálisis (RIA) en ayunas, es de 5 a 15 uU/ml y de 30 a 75 uU/ml en el período postprandial y el péptido C tiene niveles en ayunas de 2 a 4 ng/ml y postprandial de 4 a 6 ng/ml . El tiempo de vida

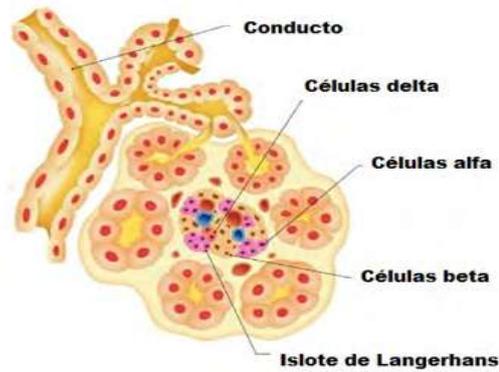


Figura 2.2: Páncreas endocrino [Maha].

media de la insulina es de 4.8 y su degradación se realiza en el hígado y algo en el riñón y la del péptido C y proinsulina a nivel renal.

Células α y el glucagón

El glucagón es una hormona peptídica, sintetizada y secretada por las células alfa del páncreas. El cerebro, glándulas salivares e intestino sintetizan y secretan péptidos inmunológicamente relacionados con el glucagón. El glucagón actúa en el metabolismo de sustratos energéticos y el glucagón como péptido-1 (GLP-1 acrónimo del inglés glucagon like peptide-1) es la señal intestinal más importante para inducir síntesis y secreción de insulina en el páncreas. El glucagón pancreático parece ser degradado fundamentalmente en el riñón, ya que en la insuficiencia renal existe una importante elevación de sus niveles séricos.

Células δ y la somatostatina

La somatostatina aislada originalmente del hipotálamo, está ampliamente distribuida en las neuronas del sistema nervioso central y del intestino y en las células delta de la mucosa gástrica, intestinal, del colon y de los islotes de Langerhans. La localización de la somatostatina en órganos cuya función es la digestión, absorción y utilización de los

nutrientes, le hace desempeñar un rol en la homeóstasis de nutrientes [On-line].

2.1.3. Insulina

La insulina es una hormona segregada por las células β que interviene en el aprovechamiento de los nutrientes y facilita la circulación de la glucosa en la sangre y penetra en las células para proveer energía [Cisneros14].

Existen varios tipos de insulina que se dividen en grupos de acuerdo a la rapidez de absorción, pico, y la duración de su acción [Alvarez Martínez15]. A continuación se describe brevemente cada tipo de insulina.

- **Insulina de acción ultrarrápida:** es pura, sin ningún aditivo, el tiempo en el que se produce el pico máximo de actividad no varía con la dosis. Su inicio de acción es de 5 a 20 minutos, el máximo efecto (o pico máximo) es de 1 hora y la duración de 3 a 4 horas. Ejemplos: lipstro (Humalog), aspart (Novorapid).
- **Insulina de acción rápida:** es usada para imitar la secreción postprandial fisiológica y debe ser aplicada antes de ingerir alimentos. Su inicio de acción es de 30 a 40 minutos, el máximo efecto es de 2 a 4 horas y la duración de 6 a 8 horas. Por ejemplo, la insulina regular (insulina cristalina-zinc).
- **Insulina de acción intermedia:** es usada para imitar los niveles basales fisiológicos. Por ejemplo, la insulina Lispro protamina tiene un inicio de acción de 1 a 2 horas, su máximo efecto es de 4 a 12 horas y la duración de 18 a 26 horas.
- **Insulina de acción prolongada:** ésta tiene un inicio de acción de 4 a 6 horas, su máximo efecto es de 8 a 30 horas y la duración de 24 a 36 horas.

La administración de insulina se usa principalmente en personas con diabetes tipo 1, con la finalidad de mantener los niveles de glucosa en la sangre dentro de los límites normales. La insulina puede ser administrada mediante una bomba de insulina, que es un dispositivo electromecánico computarizado que alberga un reservorio o cartucho de insulina, similar a una jeringuilla. La insulina del cartucho se dispensa a través de un sistema

de infusión, de los que existen varios tipos, el cual se inserta en el tejido subcutáneo, generalmente en el abdomen, ilustrado en la Figura 2.3. Para cubrir las necesidades basales, la insulina se infunde de manera casi continua (en los modelos más avanzados tipo Animas se infunde cada tres minutos), por lo que no se llega a formar depósito de insulina en el tejido subcutáneo[NOVALAB].



Figura 2.3: Bomba de insulina [Diabelife].

Para describir la interacción entre la glucosa y la insulina, con la finalidad de comprender la función del organismo, existen modelos matemáticos usados para describir el comportamiento de dicho proceso biológico.

2.2. Modelo del sistema glucosa-insulina

En la literatura existen modelos matemáticos usados para describir el comportamiento de algunos procesos biológicos, en este caso, la regulación de glucosa en el organismo humano. Investigadores y científicos han desarrollado una gran variedad de modelos matemáticos, métodos estadísticos y algoritmos informáticos, con la finalidad de comprender los diferentes aspectos de la diabetes, incluyendo la dinámica de la glucosa y de la insulina, la gestión y prevención de complicaciones y la epidemiología de la diabetes en general.

El modelo de Ackerman fue uno de los primeros modelos en los procesos fisiológicos,

el cual es un modelo lineal usado como método para la detección de la diabetes en la década de 1960. El modelo mínimo de Bergman [Bergman79] es un modelo no lineal de un sólo compartimento que consta de dos partes, la descripción de la cinética de la glucosa y la descripción de la cinética de la insulina. Otros modelos son, el modelo de Hovorka [Hovorka04], el modelo de Sorensen [Sorensen85], y el modelo de Cobelli [Man07, Magni07] por mencionar algunos.

El modelo de Cobelli usado en esta sección tiene como único fin su estudio para proponer la estructura de los identificadores.

2.2.1. Modelo de Cobelli

La dinámica de la glucosa-insulina en sujetos humanos, se describe en [Dalla Man06, Man07]. El esquema del sistema glucosa-insulina está representado por un modelo con 6 subsistemas, que incluye 14 ecuaciones que describen la relación entre las concentraciones plasmáticas (glucosa G e insulina I), los flujos de glucosa (tasa de aparición Ra , la producción EGP , utilización U , la excreción renal E), y los flujos de insulina (secreción S , y la degradación D). Para la descripción del sistema matemático, las interacciones se representan por medio de subsistemas, tal como se describe en la Figura 2.4. La dinámica para cada subsistema, es como sigue.

Subsistema de Glucosa

Para describir la dinámica de la glucosa se usan 3 ecuaciones diferenciales como

$$\dot{G}_p = EGP + Ra - U_{ii} - E - k_1 G_p + k_2 G_t \quad (2.1)$$

$$\dot{G}_t = -U_{id} + k_1 G_p - k_2 G_t \quad (2.2)$$

$$\dot{G} = \frac{\dot{G}_p}{V_G} \quad (2.3)$$

donde G es la concentración de glucosa en plasma, G_p y G_t son masas de glucosa en plasma y tejidos rápidamente equilibrantes, y tejidos lentamente equilibrantes, respectivamente, EGP es la producción de glucosa endógena, Ra es la tasa de aparición de glucosa en el plasma, E es la excreción renal, U_{ii} y U_{id} se suponen constantes y describen la insulina

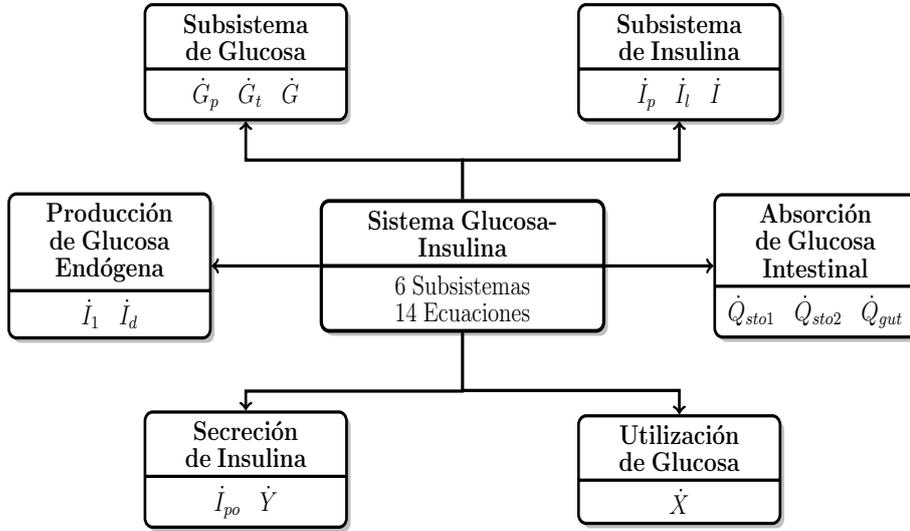


Figura 2.4: Diagrama de bloques del sistema glucosa- insulina.

independiente e insulina dependiente de la utilización de glucosa, respectivamente. V_G es el volumen de distribución de glucosa, y k_1 y k_2 son parámetros constantes.

Subsistema de Insulina

Se utilizan 3 ecuaciones diferenciales para describir la cinética de insulina, donde el flujo de insulina, procedente de los compartimentos subcutáneos entra en el torrente sanguíneo y se degrada en el hígado y en la periferia. Las ecuaciones del subsistema se describen como

$$\dot{I}_l = -(m_1 + m_3)I_l + m_2I_p + S \quad (2.4)$$

$$\dot{I}_p = -(m_2 + m_4)I_p + m_1I_l \quad (2.5)$$

$$\dot{I} = \frac{\dot{I}_p}{V_I} \quad (2.6)$$

donde I es la concentración de insulina en plasma, I_p y I_L son masas de insulina en el plasma y en el hígado, respectivamente. S indica la secreción de insulina, V_I es el volumen de distribución de la insulina y m_1 , m_2 , m_3 y m_4 son parámetros del modelo.

Producción de Glucosa Endógena

La descripción de la función de EGP en términos de señales de glucosa e insulina provenientes del hígado, donde existe reserva de glucosa (glucógeno). La EGP se inhibe por altos niveles de glucosa y la insulina como

$$EGP = k_{p1} - k_{p2}G_p - k_{p3}I_d - k_{p4}I_{po}$$

donde I_{po} es la cantidad de insulina en el portal venoso, I_d es una señal de la insulina retardada representado por dos ecuaciones diferenciales:

$$\dot{I}_1 = -k_i(I_1 - I) \quad (2.7)$$

$$\dot{I}_d = -k_i(I_d - I_1) \quad (2.8)$$

donde k_{p1} es el extrapolado EGP a cero en glucosa e insulina, k_{p2} es la eficacia de la glucosa hepática, k_{p3} es el parámetro que rige la amplitud de la acción de la insulina en el hígado, k_{p4} es el parámetro que rige la amplitud de la acción de la insulina en el hígado y k_i es el parámetro de velocidad que representa el retardo entre la señal de insulina y la acción de insulina. EGP también está restringido a ser no negativo.

Absorción de Glucosa Intestinal

Un modelo de 3 ecuaciones diferenciales describe el tránsito de la glucosa a través del estómago y el intestino, representando el estómago por 2 ecuaciones diferenciales (una para la fase sólida y una para la fase de trituración), mientras que una sola ecuación diferencial se utiliza para describir el intestino, y está representado por la siguiente dinámica

$$\dot{Q}_{sto1} = -k_{gri}Q_{sto1} + d \quad (2.9)$$

$$\dot{Q}_{sto2} = -k_{empt}Q_{sto2} + k_{gri}Q_{sto1} \quad (2.10)$$

$$\dot{Q}_{gut} = -k_{abs}Q_{gut} + k_{empt}Q_{sto2} \quad (2.11)$$

$$Q_{sto} = Q_{sto1} + Q_{sto2}$$

$$Ra = \frac{fk_{abs}Q_{gut}}{BW}$$

donde Q_{sto} es la cantidad de glucosa en el estómago (fase sólida Q_{sto1} y fase líquida Q_{sto2}), Q_{gut} es la masa de glucosa en el intestino, k_{gri} es la velocidad de molienda y k_{abs} es la

constante de velocidad de absorción intestinal, f es la fracción de la absorción intestinal que en realidad aparece en plasma, BW es el peso corporal, y Ra es la tasa de aparición de glucosa en el plasma. d es la cantidad de glucosa ingerida que representa la perturbación causada por la ingesta de comida [Hovorka04] que se da como

$$d = \frac{d_G A_G t e^{-t/T_{maxI}}}{V_G T_{maxG}^2}$$

donde d_G es la cantidad de la ingesta de hidratos de carbono, A_G es la biodisponibilidad de hidratos de carbono, T_{maxI} es el tiempo máximo de absorción de la insulina, T_{maxG} es el tiempo máximo de la aparición de glucosa en el compartimiento de la glucosa accesible y V_G es el volumen de distribución de glucosa. k_{empt} es la constante de velocidad del vaciado gástrico, que es una función no lineal de Q_{sto} descrita como

$$k_{empt} = k_{max} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{ \tanh[\alpha(Q_{sto} - bd)] - \tanh[\beta(Q_{sto} - nd)] \}$$

donde

$$\alpha = \frac{5}{2d(1-b)}, \quad \beta = \frac{5}{2dn}$$

con b , n , k_{max} y k_{min} como parámetros del modelo.

Utilización de Glucosa (U)

La utilización de glucosa se conforma de dos componentes: 1) la utilización de insulina independiente U_{ii} , que tiene lugar en el primer compartimiento y representa la captación de glucosa por el cerebro y los eritrocitos, y 2) la componente de utilización de la insulina dependiente U_{id} , que tiene lugar en el compartimiento remoto y depende de manera no lineal a partir de la glucosa en los tejidos. El total de la utilización de glucosa U es,

$$U = U_{ii} + U_{id}$$

donde U_{ii} se asume constante

$$U_{ii} = F_{cns}$$

y U_{id} es representada por la siguiente ecuación

$$U_{id} = \frac{V_m G_t}{k_m + G_t}$$

donde V_m y K_m son linealmente dependientes de una insulina remota X como

$$\begin{aligned} V_m &= V_{m0} + V_{mx}X \\ K_m &= k_{m0} + k_{mx}X \end{aligned}$$

que depende de insulinemia de la siguiente forma:

$$\dot{X} = -p_{2u}X + p_{2u}(I - I_b) \quad (2.12)$$

donde V_{m0} , V_{mx} , k_{m0} y k_{mx} son parámetros del modelo, I es la concentración de insulina en plasma, y p_{2u} es la constante de velocidad de acción de insulina sobre la utilización de glucosa periférica.

Secreción de Insulina (S)

El modelo utilizado para describir la secreción de insulina pancreática es el propuesto en [Toffolo01, Breda01]. Las ecuaciones del modelo son

$$\dot{I}_{po} = -\gamma I_{po} + S_{po} \quad (2.13)$$

$$\dot{Y} = \begin{cases} -\alpha[Y - \beta(G - h)] & \text{if } \beta(G - h) \geq -S_b \\ -\alpha Y - \alpha S_b & \text{if } \beta(G - h) < -S_b \end{cases} \quad (2.14)$$

$$S_{po} = \begin{cases} Y + K\dot{G} + S_b & \text{for } \dot{G} > 0 \\ Y + S_b & \text{for } \dot{G} \leq 0 \end{cases}$$

$$S = \gamma I_{po}$$

donde γ es la constante de velocidad de transferencia entre la vena portal y el hígado, K es la capacidad de respuesta del páncreas a la tasa de cambio de glucosa, α es el retardo entre la señal de glucosa y la secreción de insulina, β es la capacidad de respuesta pancreática a la glucosa, y h es el nivel de la glucosa por encima del umbral, en el cual las células β inician la producción de nueva insulina.

Excreción Renal de Glucosa (E)

La excreción de glucosa por el riñón se produce si la glucosa en plasma excede un cierto umbral y puede ser modelado por una relación lineal con la glucosa en plasma.

$$E = \begin{cases} k_{e1}(G_p - k_{e2}) & \text{if } G_p > k_{e2} \\ 0 & \text{if } G \leq k_{e2} \end{cases}$$

donde k_{e1} es la tasa de filtración glomerular y k_{e2} es el umbral renal de la glucosa. El modelo completo glucosa-insulina es dado por las ecuaciones (2.1)–(2.14).

2.3. Simulador T1DMS UVA/Padova

El simulador UVA/Padova para diabetes mellitus tipo 1, es un modelo informático del sistema metabólico humano basado en la dinámica de la glucosa-insulina en sujetos humanos. El T1DMS se ha utilizado ampliamente para el desarrollo del sistema de páncreas artificial. Varias bombas estándar y sensores se implementan en el modelo, y los dispositivos comerciales se han aplicado para la optimización y para pruebas. Además, el rendimiento en diversas situaciones clínicas puede demostrar la seguridad y eficacia en las condiciones de la vida real antes de la prueba en humanos con T1DM.

El software usado en este trabajo de investigación dispone una población de 30 personas: 10 adultos, 10 adolescentes y 10 niños, esta herramienta es implementada en Simulink/MATLAB[®]. En la Figura 2.5 se muestra la ventana principal del simulador.

El simulador se basa en archivos y estructuras para describir escenarios de simulación, en donde se asigna la cantidad de alimento, la hora de ingesta y tiempo de duración de la simulación; el hardware presenta la bomba de insulina y el sensor de glucosa, los parámetros metabólicos del modelo y muestra la gráfica de glucosa en la sangre.

También el simulador tiene un archivo llamado plataforma de prueba (modelo en Simulink), que permite el acceso a un bloque de Simulink que se ilustra en la Figura 2.6, el cual puede ser modificado por el usuario para implementar su propio algoritmo de control.

En este trabajo, dentro del bloque se implementa un identificador de orden completo y un identificador de orden reducido para la identificación de la señal de glucosa obtenida del simulador, propuestos en el siguiente capítulo.

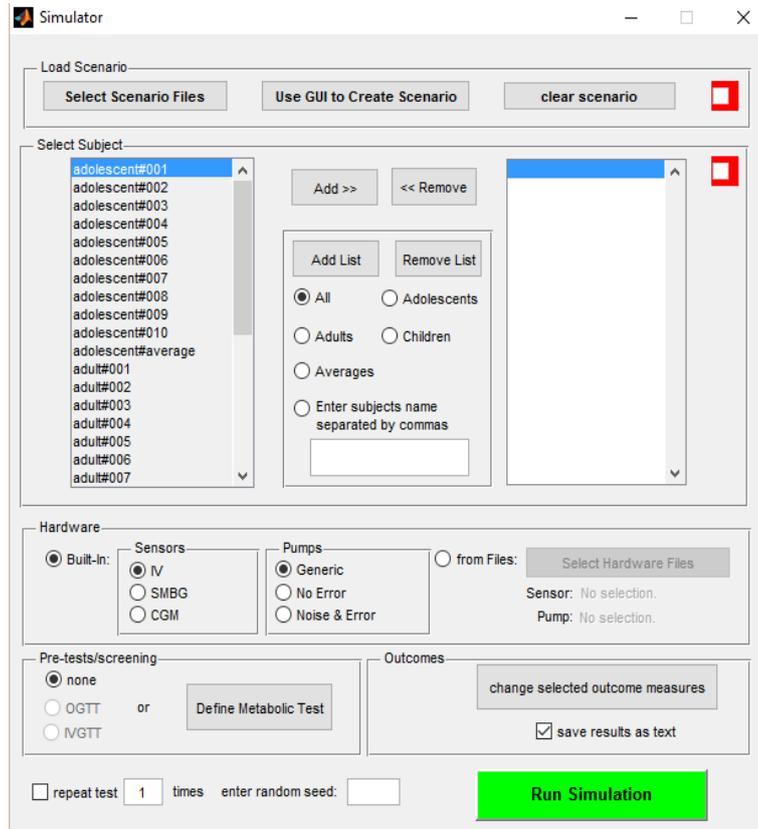


Figura 2.5: Simulador [Group].

suggested basal pump rate [pmol per min]	glucose
suggested bolus pump rate [pmol per min]	meal announcement
IV insulin [pmol per min]	ToD
IV dextrose [mg per Kg per min]	Glucagon injection
carbs [g/min]	Pramlintide injection
SQ pramlintide [mcg/min]	Insulin injection
SQ glucagon [mg/min]	

Figura 2.6: Bloque de paciente [Group].

2.4. Conclusiones

La diabetes mellitus es una enfermedad de alta prioridad y que crece día a día afectando cada vez más a la población. Debido a que es una de las principales causas

de muerte, es importante que se realicen pruebas y monitoreos de glucosa continuos, así como terapias para el control de la enfermedad. El desarrollo de modelos matemáticos para la descripción de procesos biológicos y el desarrollo de simuladores y dispositivos para el monitoreo de la glucosa y para el suministro de insulina han sido de gran ayuda dentro de este campo de la medicina a fin de poder desarrollar terapias adecuadas o sistemas de control para la identificación y regulación automática de glucosa, como se estudiará en capítulos siguientes.

Capítulo 3

Identificación polinomial adaptiva

En este capítulo, la sección 3.1 describe la dinámica de un sistema no lineal desconocido y perturbado, así como, un modelo identificador basado en una estructura polinomial y el RLSA para adaptar los parámetros del identificador en línea. La sección 3.2 presenta el proceso de identificación de la señal de glucosa obtenida del simulador T1DMS por medio de un identificador de orden completo y la sección 3.3 presenta la identificación de la señal de glucosa obtenida del simulador T1DMS por medio de un identificador de orden reducido. Los resultados obtenidos de la implementación de los identificadores se muestran en la sección 3.4 y la sección 3.5 finaliza con las conclusiones.

3.1. Identificación polinomial adaptiva

La identificación de sistemas consiste en determinar modelos matemáticos de sistemas dinámicos basados en datos observados de entrada-salida. En la literatura existen diferentes técnicas que se utilizan para identificar sistemas no lineales, basadas en estructuras polinomiales.

3.1.1. Sistemas no lineales

Considere la identificación del comportamiento dinámico de un sistema no lineal desconocido y perturbado dado por

$$\dot{\mathcal{X}} = \mathcal{F}(\mathcal{X}, u, t) + \bar{\Gamma} \quad (3.1)$$

$$\mathcal{Y} = C\mathcal{X} \quad (3.2)$$

donde $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^n$ representa las variables de estado del sistema, $\mathcal{Y} \in \mathbb{R}^p$ es el sistema de salida; \mathcal{F} es un vector campo desconocido (o parcialmente conocido), C es la matriz de salida del sistema y $u \in \mathbb{R}^m$ es la entrada del sistema. $\bar{\Gamma}$ es el término que representa una perturbación desconocida y acotada, la cual puede incluir dinámicas desconocidas; por lo tanto, el sistema (3.1)–(3.2) no es adecuado para propósitos de análisis o control, ya que es desconocido, entonces, se propone un identificador polinomial adaptivo para modelar la dinámica del comportamiento del sistema (3.1)–(3.2), el cual se supone observable de tal manera que se puede llevar a cabo el proceso de identificación y diseño de control.

3.1.2. Modelo del identificador basado en una estructura polinomial

Se propone el siguiente identificador para la identificación del sistema incierto (3.1)–(3.2), dado como

$$\dot{x} = f(x)\theta + Bu + \Gamma(\theta) \quad (3.3)$$

$$y = Cx \quad (3.4)$$

donde el vector de estados es representado por $x \in \mathbb{R}^n$, $y \in \mathbb{R}^p$ es la salida del sistema, $u \in \mathbb{R}^m$ es la entrada de control, θ incluye todos los parámetros del identificador, los cuales son adaptados en línea con el objetivo de asegurar la convergencia del sistema (3.3)–(3.4) hacia el sistema (3.1)–(3.2), y $\Gamma(\theta)$ es un término que representa parámetros adicionales (constantes o variantes lentamente en el tiempo) del identificador, que facilita el modelado de perturbaciones. Para lograr una aproximación del vector campo \mathcal{F} en (3.1) diferentes bases polinomiales para $f(x)\theta$ se pueden proponer, tales como polinomios de Legendre [Funaro92], polinomios de Chebyshev [Madan87], etc. Note que $f(x)\theta$ es una matriz y es

lineal respecto a las entradas del vector θ y usando un algoritmo de adaptación basado en la técnica de mínimos cuadrados recursivos todos los parámetros θ son adaptados en línea.

3.1.3. Análisis de convergencia del identificador

Basado en la estructura del sistema (3.3)–(3.4), se propone un modelo identificador que permita la convergencia de la dinámica al sistema (3.1)–(3.2) usando RLSA para identificar los parámetros θ . Entonces, para propósitos de análisis, se asume que existe un vector ideal de parámetros desconocidos θ^* , cuyas dinámicas pueden ser descritas por

$$\dot{\theta}^* = 0. \quad (3.5)$$

Por lo tanto, basado en θ^* el comportamiento de la dinámica del sistema (3.1)–(3.2) sin el modelado de error puede ser representado idealmente como

$$\dot{\mathcal{X}}_i^* = -a_i \mathcal{X}_i^* + \theta_i^{*T} w^*(\mathcal{X}^*), \quad \mathcal{X}_i^*(0) = \mathcal{X}_i^{*0} \quad (3.6)$$

$$\mathcal{Y}_i^* = C \mathcal{X}_i^* \quad a_i > 0 \quad (3.7)$$

donde \mathcal{X}_i^* representa el vector ideal de estados y $w^*(\mathcal{X}^*)$ es un vector base (el cual incluye los polinomios).

Algoritmo de adaptación

Para la adaptación en línea de los parámetros θ en el modelo del identificador propuesto (3.3), se aplica un RLSA [Sastry11], el cual es usado con frecuencia para estimar los estados en sistemas no lineales [Bellgardt86, Haykin04, Leon12]. En este trabajo, se usa el algoritmo de mínimos cuadrados recursivos para adaptar los parámetros del identificador, cuyo principal objetivo es determinar los valores óptimos para el vector de parámetros θ y minimizar el error de identificación, el cual está dado como

$$\varepsilon = x - \mathcal{X}. \quad (3.8)$$

Para el uso de RLSA en el proceso de identificación, se asume que (3.5) y (3.7) son afectadas por ruidos blancos gaussianos con media cero de intensidades espectrales $\Psi \in \mathbb{R}^{2n \times 2n}$ y $g \in \mathbb{R}$, respectivamente, donde el error de identificación depende de la

diferencia entre la salida del sistema real y la salida del identificador $C\varepsilon$. Entonces, el algoritmo de adaptación es representado como sigue

$$\begin{aligned}\dot{\theta} &= -g \Phi w(x) C\varepsilon \\ \dot{\Phi} &= \Psi - g \Phi w(x) w^T(x) \Phi, \quad \Psi, g > 0\end{aligned}\tag{3.9}$$

donde w es un vector que representa bases polinomiales para aproximar el campo vector \mathcal{F} en (3.1)–(3.2). El término θ se usa para estimar el valor óptimo de θ^* ; Ψ y g son parámetros de diseño usados en el proceso de identificación y sus valores aseguran la convergencia del error de identificación. Φ es una matriz de covarianza usada como la ganancia de adaptación en la actualización θ . $\Phi(0)$ es una matriz simétrica definida positiva y sus valores son seleccionados para incrementar la confianza de la convergencia en la estimación inicial de $\theta(0)$. La ley de adaptación (3.9) es implementada para cada variable de estado del identificador.

3.2. Esquema de identificación polinomial de orden completo aplicado al simulador T1DMS

Para el diseño de la estructura del identificador polinomial se considera el modelo no lineal (2.1)–(2.14), el cual se asume incierto y perturbado, representando el comportamiento dinámico glucosa-insulina, cuyo comportamiento depende de factores como hábitos alimentarios y saludables, edad, peso, etc.; por lo tanto, es conveniente tratar esas incertidumbres y perturbaciones aplicando la metodología de identificación adaptativa propuesta. En este trabajo, sólo se dispone de la dinámica de la concentración de glucosa G del simulador T1DMS, para ser utilizada en el proceso de identificación adaptativa. El esquema de identificación para el simulador T1DMS se muestra en la Figura 3.1.

El identificador polinomial adaptivo para aproximar las dinámicas del modelo glucosa-insulina, con base en la señal de glucosa del simulador, es propuesto como

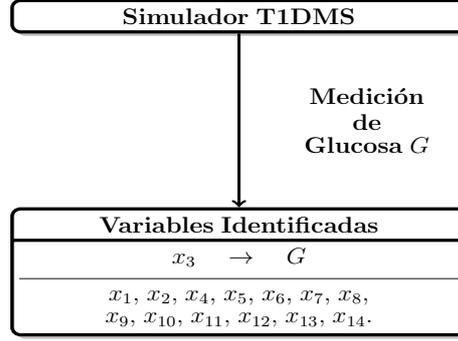


Figura 3.1: Variables identificadas basadas en la señal de glucosa del T1DMS.

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= \theta_1 + \theta_2 x_1 + \theta_3 x_3 + \theta_4 x_8 + \theta_5 x_{12} + \theta_6 x_{11} \\
 \dot{x}_2 &= \theta_7 x_1 + \theta_8 x_2 + \theta_9 + \theta_{10} x_2 x_{14} + \theta_{11} x_8 + \theta_{12} x_{10} \\
 \dot{x}_3 &= \theta_{13} + \theta_{14} x_2 x_3 + \theta_{15} x_2 + \theta_{16} x_7 x_8 + \theta_{17} x_1 x_{12} + \theta_{18} x_{11} \\
 \dot{x}_4 &= \theta_{19} + \theta_{20} x_4 + \theta_{21} x_5 + \theta_{22} x_{12} + \theta_{23} x_4 x_{12} + \theta_{24} x_8 \\
 \dot{x}_5 &= \theta_{25} x_4 + \theta_{26} x_5 \\
 \dot{x}_6 &= \theta_{27} x_4 + \theta_{28} x_5 + \theta_{29} x_6 + \theta_{30} + \theta_{31} x_8 \\
 \dot{x}_7 &= \theta_{32} x_5 + \theta_{33} x_7 + \theta_{34} \\
 \dot{x}_8 &= \theta_{35} x_7 + \theta_{36} x_8 \\
 \dot{x}_9 &= \theta_{37} x_9 + \theta_{38} d \\
 \dot{x}_{10} &= \theta_{39} x_9 + \theta_{40} x_{10} \\
 \dot{x}_{11} &= \theta_{41} x_{10} + \theta_{42} x_{11} \\
 \dot{x}_{12} &= \theta_{43} + \theta_{44} x_1 + \theta_{45} x_3 + \theta_{46} x_8 + \theta_{47} x_{11} + \theta_{48} x_{12} + x_{13} \\
 \dot{x}_{13} &= \theta_{49} + \theta_{50} x_3 + \theta_{51} x_{13} \\
 \dot{x}_{14} &= \theta_{52} + \theta_{53} x_5 + \theta_{54} x_{14}
 \end{aligned} \tag{3.10}$$

donde $\theta = [\theta_1 \dots \theta_{54}]^T$ son los parámetros a ser adaptados, $x = [x_1 \dots x_{14}]^T$ es el vector de estados, el cual identifica las variables glucosa-insulina $\mathcal{X} = [G_p \ G_t \ G \ I_l \ I_p \ I \ I_1 \ I_d \ Q_{sto1} \ Q_{sto2} \ Q_{gut} \ I_{po} \ Y \ X]^T$ y dadas en el modelo (2.1)–(2.14). Basado sólo en la medición de la glucosa, el error de identificación $\varepsilon = x_3 - G$ es usado para adaptar los parámetros θ en (3.10), a través de RLSA dado en (3.9).

3.3. Esquema de identificación polinomial de orden reducido aplicado al simulador T1DMS

La descripción de la dinámica del sistema se puede obtener de modelos matemáticos (descritos por ecuaciones diferenciales o en diferencias) o resultados experimentales. Basado en un conocimiento a priori del sistema, se pueden proponer modelos de orden reducido, donde la influencia de variables adicionales pueden ser consideradas como perturbaciones o dinámicas que rápidamente desaparecen, cuyas dinámicas pueden ser absorbidas usando metodologías de identificación adaptiva. En cualquier caso, el procedimiento de reducción del modelo debería ser lo suficiente flexible para permitir al usuario indicar los comportamientos esenciales que necesita para ser capturada para su aplicación [Attar06].

En el proceso de reducción de orden, las dinámicas de un modelo M de orden n , aproximado por un modelo M_r de orden $r < n$, la calidad de la aproximación es usualmente evaluada observando el error de reducción del modelo, que es, la señal obtenida como la diferencia entre las salidas del sistema original y las salidas del modelo de orden reducido, impulsados por la misma señal de excitación. En esta sección se propone un identificador polinomial de orden reducido para aproximar las variables más importantes del modelo glucosa-insulina (2.1)–(2.14), sin perder precisión en las interacciones de los subsistemas, asumiendo que únicamente se tiene acceso a la medición de glucosa en la sangre G .

El esquema propuesto para desarrollar el identificador de orden reducido es como sigue: se determinan las variables del sistema original que interactúan sólo con G , entonces las variables que no interactúan son removidas. En este sentido, las variables removidas son consideradas como perturbaciones y la adaptación de los parámetros θ aproximan la dinámica de las variables removidas, permitiendo la integración de toda la información posible en el modelo de orden reducido. Por ejemplo, para la síntesis del modelo del identificador de orden reducido propuesto, se omiten las ecuaciones diferenciales del subsistema de absorción intestinal de glucosa, el subsistema de producción de glucosa endógena y el subsistema de utilización de glucosa.

Particularmente, el modelo glucosa-insulina con 14 ecuaciones diferenciales, es representado por un identificador de orden reducido con 7 ecuaciones diferenciales, las cuales

describen 3 de los 6 subsistemas originales, obteniendo una aproximación efectiva del modelo glucosa-insulina (2.1)–(2.14), las cuales se representan en la Figura 3.2.

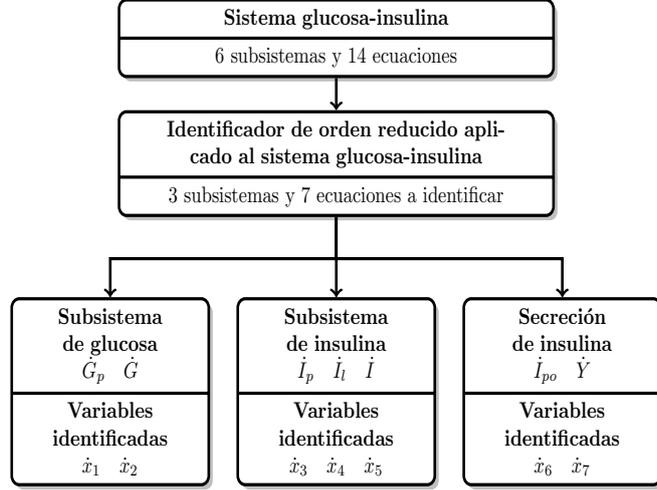


Figura 3.2: Identificación de orden reducido del sistema glucosa-insulina.

El identificador de orden reducido, con base en la señal de glucosa del simulador es propuesto como

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= \theta_1 x_1 + \theta_2 x_2 \\
 \dot{x}_2 &= \theta_3 x_1 + \theta_4 x_2 + \theta_5 x_5 \\
 \dot{x}_3 &= \theta_6 + \theta_7 x_3 + \theta_8 x_4 + \theta_9 x_6 + \theta_{10} x_3 x_6 \\
 \dot{x}_4 &= \theta_{11} x_3 + \theta_{12} x_4 \\
 \dot{x}_5 &= \theta_{13} x_4 + \theta_{14} x_5 + \theta_{15} \\
 \dot{x}_6 &= \theta_{16} + \theta_{17} x_6 + x_7 + \theta_{18} x_1 + \theta_{19} x_2 \\
 \dot{x}_7 &= \theta_{20} + \theta_{21} x_2 + \theta_{22} x_7
 \end{aligned} \tag{3.11}$$

donde $\theta = [\theta_1 \dots \theta_{22}]^T$ son los parámetros a ser determinados por el algoritmo de mínimos cuadrados recursivos, $x = [x_1 \dots x_7]^T$ es el vector de estados que identifica las variables del sistema glucosa-insulina $\mathcal{X} = [G_p \ G \ I_l \ I_p \ I \ I_{po} \ Y]^T$. El error de identificación es usado para adaptar los parámetros θ en (3.11) está dada por $\varepsilon = x_2 - G$.

3.4. Resultados

Esta sección presenta la eficacia del identificador de orden completo y de orden reducido, aplicados al simulador T1DMS. Se realiza la simulación con una persona adulta con diabetes tipo 1 , en un escenario donde durante las primeras 2 horas al sujeto se le administran 50 gr de carbohidratos, llevando a cabo la identificación con base en la señal de glucosa adquirida del simulador T1DMS.

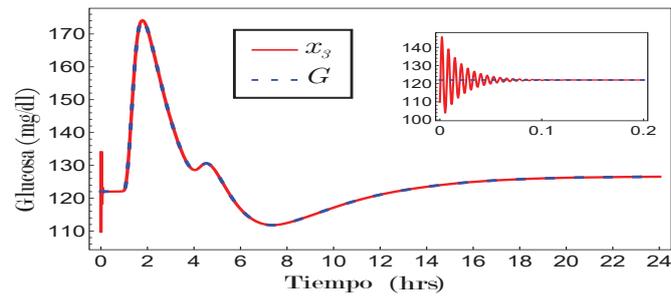
3.4.1. Resultados del identificador de orden completo

Las siguientes figuras muestran los resultados de simulación del proceso de identificación polinomial adaptiva de orden completo, donde las bases w , los parámetros Ψ y g , son seleccionados con el objetivo de adecuar la adaptación en línea de los parámetros θ en (3.10), y se muestran en la Tabla 3.1.

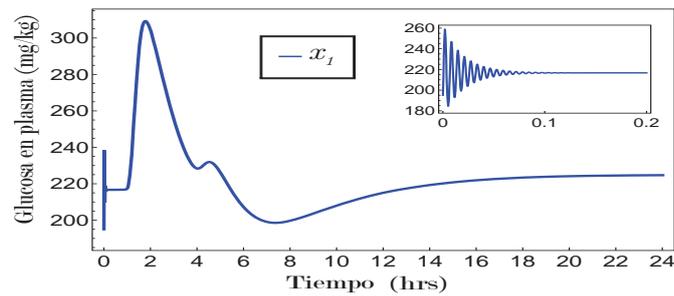
Tabla 3.1: Parámetros usados en el proceso de identificación de orden completo.

$\Psi_1 = \text{diag}\{0.005, 0.005, 0.005, 0.005, 0.005, 0.005\}$			
$\Psi_2 = \text{diag}\{5 \times 10^{-8}, 5 \times 10^{-8}\}$			
$\Psi_3 = \text{diag}\{0.05, 0.05, 0.05, 0.05, 0.05, 0.05\}$			
$\Psi_4 = \text{diag}\{5, 5, 5, 5, 5, 5\}$			
$\Psi_5 = \text{diag}\{5, 5\}$			
$\Psi_6 = \text{diag}\{5, 5, 5, 5, 5\}$			
$\Psi_7 = \text{diag}\{5, 5, 5\}$			
$\Psi_8 = \text{diag}\{5, 5\}$			
$\Psi_9 = \text{diag}\{5, 5\}$			
$\Psi_{10} = \text{diag}\{5, 5\}$			
$\Psi_{11} = \text{diag}\{5, 5\}$			
$\Psi_{12} = \text{diag}\{0.0005, 0.0005, 0.0005, 0.0005, 0.0005, 0.0005\}$			
$\Psi_{13} = \text{diag}\{0.0005, 0.0005, 0.0005\}$			
$\Psi_{14} = \text{diag}\{0.0005, 0.0005, 0.0005\}$			
$w_1 = [1 \ x_1 \ x_3 \ x_8 \ x_{12} \ x_{11}]^T$		$w_2 = [x_1 \ x_2 \ 1 \ x_2x_{14} \ x_8 \ x_{10}]^T$	
$w_3 = [1 \ x_2x_3 \ x_2 \ x_7x_8 \ x_1x_{12} \ x_{11}]^T$		$w_4 = [1 \ x_4 \ x_5 \ x_{12} \ x_4x_{12} \ x_8]^T$	
$w_5 = [x_4 \ x_5]^T$		$w_6 = [x_4 \ x_5 \ x_6 \ 1 \ x_8]^T$	
$w_7 = [x_5 \ x_7 \ 1]^T$		$w_8 = [x_7 \ x_8]^T$	
$w_9 = [x_9 \ d]^T$		$w_{10} = [x_9 \ x_{10}]^T$	
$w_{11} = [x_{10} \ x_{11}]^T$		$w_{12} = [1 \ x_1 \ x_3 \ x_8 \ x_{11} \ x_{12}]^T$	
$w_{13} = [1 \ x_3 \ x_{13}]^T$		$w_{14} = [1 \ x_5 \ x_{14}]^T$	
$g_1 = 1 \times 10^6$	$g_2 = 5 \times 10^7$	$g_3 = 0.0088$	$g_4 = 1 \times 10^5$
$g_5 = 1 \times 10^6$	$g_6 = 1 \times 10^6$	$g_7 = 1 \times 10^6$	$g_8 = 1 \times 10^6$
$g_9 = 1 \times 10^6$	$g_{10} = 1 \times 10^6$	$g_{11} = 1 \times 10^6$	$g_{12} = 1 \times 10^6$
$g_{13} = 1 \times 10^6$	$g_{14} = 1 \times 10^6$		

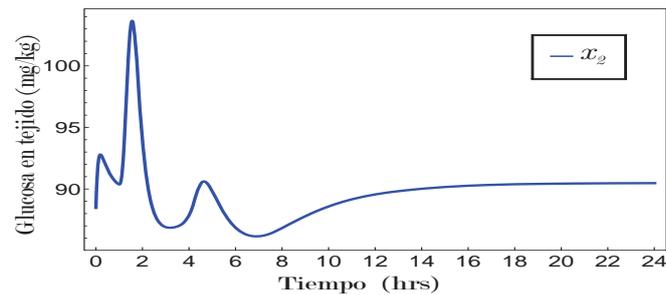
La Figura 3.3a) describe la identificación y convergencia entre la señal de glucosa en sangre G del simulador y su variable correspondiente x_3 del identificador, donde sólo está disponible la medición de la señal de glucosa para ser usada en RLSA para minimizar el error de convergencia en todas las variables del identificador. La Figura 3.3b) muestra la variable de glucosa en plasma x_1 identificada y la Figura 3.3c) muestra la variable de glucosa en tejido x_2 identificada, conformando el subsistema de glucosa.



a)



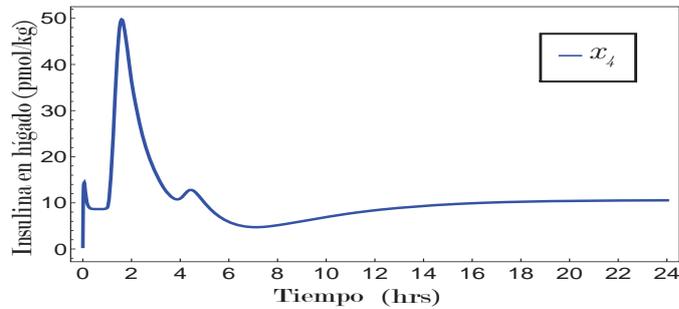
b)



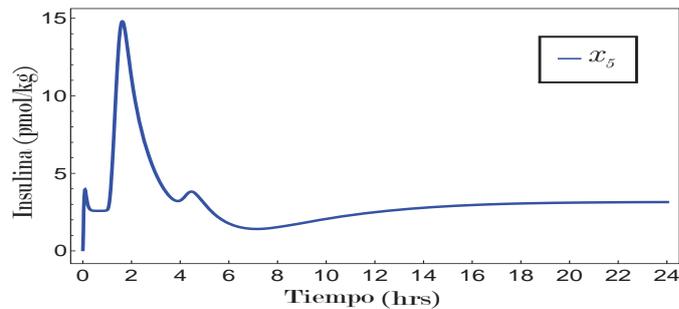
c)

Figura 3.3: Subsistema de glucosa (identificador de orden completo). a) identificación y convergencia de la glucosa, b) variable de glucosa en plasma identificada, c) variable de glucosa en tejido identificada.

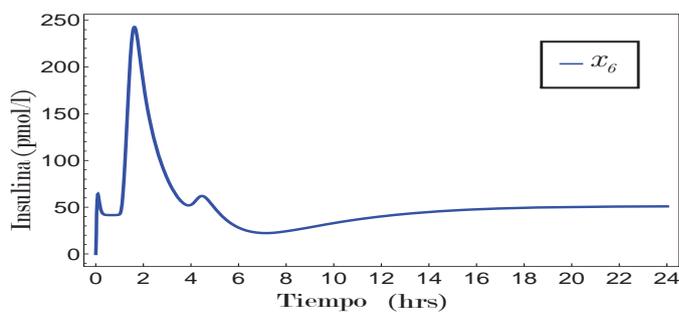
Para el subsistema de insulina, la Figura 3.4a) muestra la variable de insulina en hígado x_4 identificada, mientras que la Figura 3.4b) muestra la variable de la insulina en plasma x_5 , y la Figura 3.4c) muestra la variable de la concentración de insulina x_6 .



a)



b)

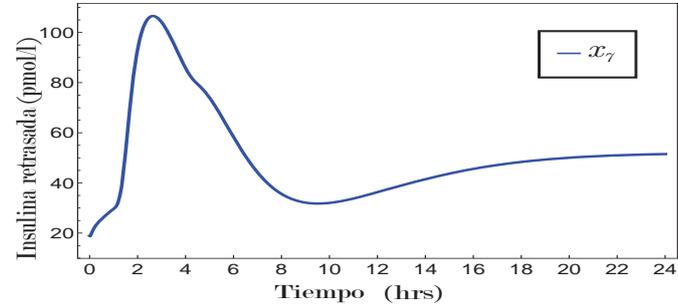


c)

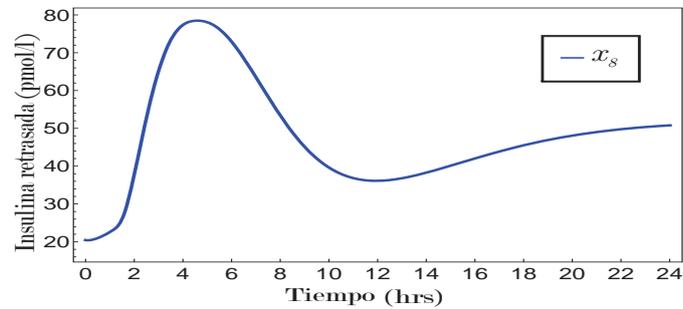
Figura 3.4: Subsistema de insulina (identificador de orden completo). a) variable de insulina en hígado identificada, b) variable de insulina en plasma identificada, c) variable de concentración de insulina identificada.

En la producción de glucosa endógena, la Figura 3.5a) y la Figura 3.5b) muestran las variables de insulina retardadas x_7 y x_8 respectivamente, cuyo comportamiento de

dinámica es respecto a la señal de glucosa G identificada .



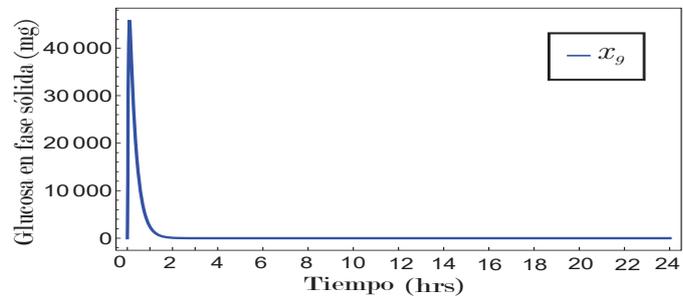
a)



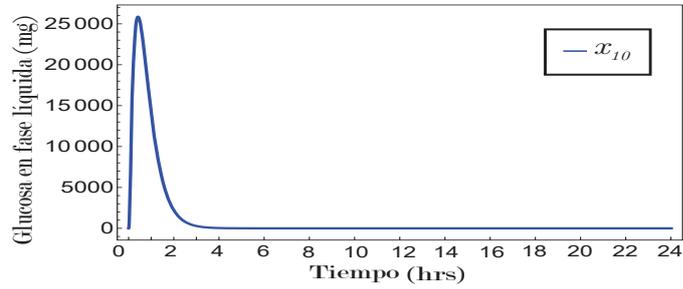
b)

Figura 3.5: Producción de glucosa endógena (identificador de orden completo). a) variable de insulina retardada identificada, b) variable de insulina retardada identificada.

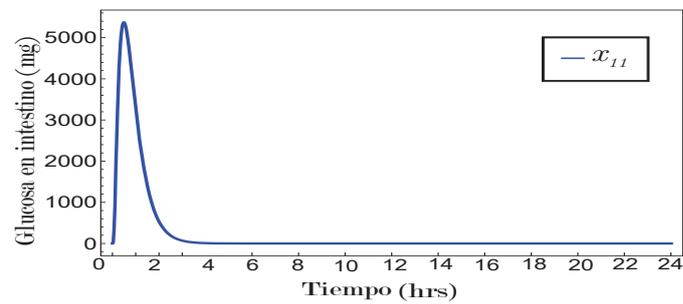
Dentro de la absorción de glucosa intestinal, la Figura 3.6a) muestra la variable de glucosa en fase sólida x_9 identificada, mientras que la Figura 3.6b) muestra la variable de glucosa en fase líquida x_{10} , y la Figura 3.6c) muestra la variable de glucosa en el intestino x_{11} .



a)



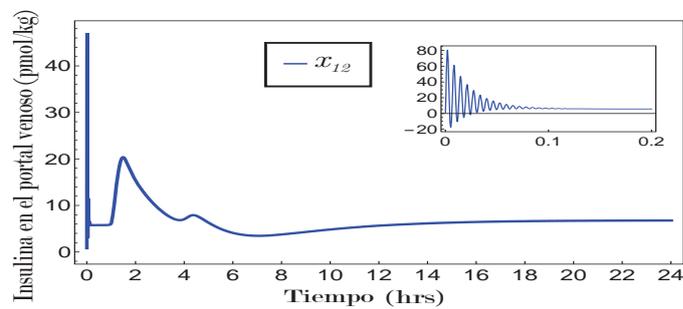
b)



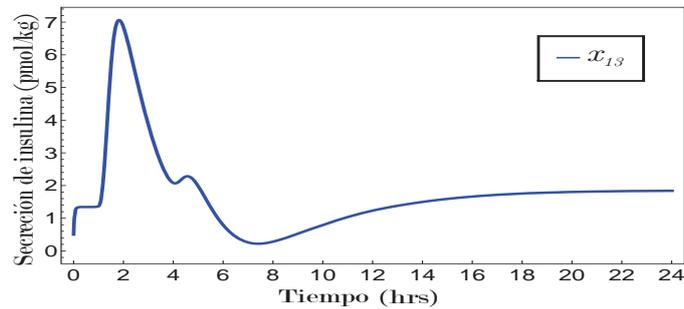
c)

Figura 3.6: Absorción de glucosa intestinal (identificador de orden completo). *a)* variable de glucosa en fase sólida identificada, *b)* variable de glucosa en fase líquida identificada, *c)* variable de glucosa en el intestino identificada.

Para el subsistema de secreción de insulina del sistema glucosa-insulina, la Figura 3.7*a)* muestra la dinámica de la variable de insulina en el portal venoso x_{12} identificada y la Figura 3.7*b)* muestra la dinámica de la variable de secreción de insulina x_{13} identificada.



a)



b)

Figura 3.7: Secreción de insulina (identificador de orden completo). *a)* variable de insulina en el portal venoso identificada, *b)* variable de secreción de insulina identificada.

Finalmente, en la Figura 3.8 se muestra la dinámica de la variable de insulina en el intestino identificada, la cual forma parte del subsistema de utilización de glucosa.

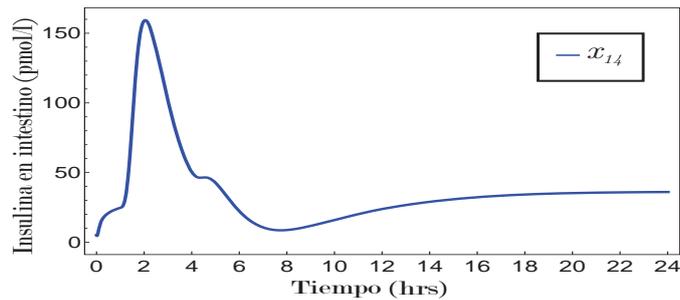


Figura 3.8: Señal de insulina en el intestino identificada (identificador de orden completo).

Las figuras muestran una ampliación, donde se aprecia la convergencia entre la señal de glucosa y la variable de identificación, así como también la oscilación producida por el error de convergencia para las otras dinámicas.

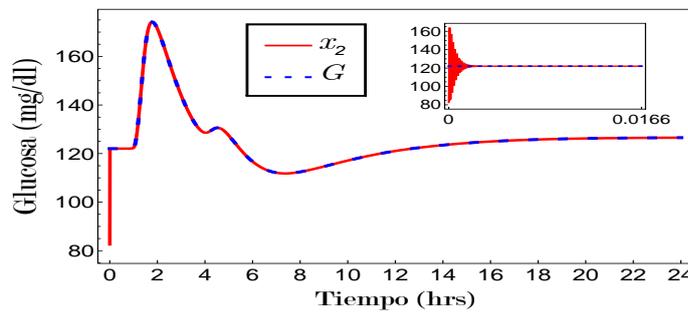
3.4.2. Resultados del identificador de orden reducido

Las siguientes figuras muestran los resultados de simulación del proceso de identificación de orden reducido aplicado al simulador T1DMS, donde las bases w , los parámetros Ψ y g , son seleccionados con el objetivo de adecuar la adaptación en línea de los parámetros θ en (3.11), y se muestran en la Tabla 3.2.

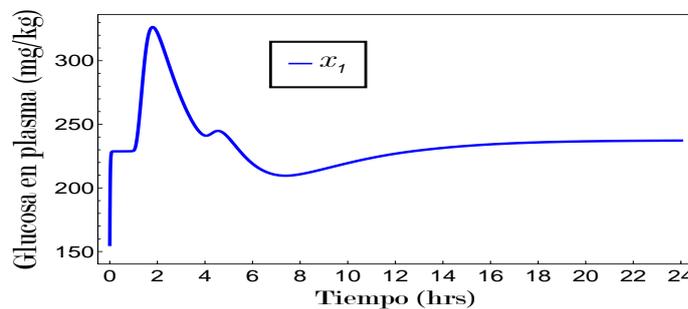
Tabla 3.2: Parámetros usados en el proceso de identificación de orden reducido.

$w_1 = [x_1 \ x_2]^T$	$\Psi_1 = \text{diag}\{0.5, 0.5\}$	$g_1 = 1 \times 10^3$
$w_2 = [x_1 \ x_2 \ x_5]^T$	$\Psi_2 = \text{diag}\{0.5, 0.5, 0.5\}$	$g_2 = 1 \times 10^{-5}$
$w_3 = [1 \ x_3 \ x_4 \ x_6 \ x_3x_6]^T$	$\Psi_3 = \text{diag}\{0.5, 0.5, 0.5, 0.5, 0.5\}$	$g_3 = 1 \times 10^4$
$w_4 = [x_3 \ x_4]^T$	$\Psi_4 = \text{diag}\{5, 5\}$	$g_4 = 1 \times 10^5$
$w_5 = [x_4 \ x_5 \ 1]^T$	$\Psi_5 = \text{diag}\{0.5, 0.5, 0.5\}$	$g_5 = 1 \times 10^5$
$w_6 = [1 \ x_6 \ x_1 \ x_2]^T$	$\Psi_6 = \text{diag}\{5, 5, 5, 5\}$	$g_6 = 1 \times 10^5$
$w_7 = [1 \ x_2 \ x_7]^T$	$\Psi_7 = \text{diag}\{5, 5, 5\}$	$g_7 = 1.5 \times 10^6$

La Figura 3.9a) muestra la convergencia entre la concentración de glucosa en sangre G adquirida del T1DMS y su variable de identificación x_2 , con base en esta señal, las dinámicas de las variables restantes del identificador son adaptadas. La Figura 3.9b) muestra la dinámica de la variable de glucosa en plasma x_1 identificada. Conformando estas dos dinámicas el subsistema de glucosa.



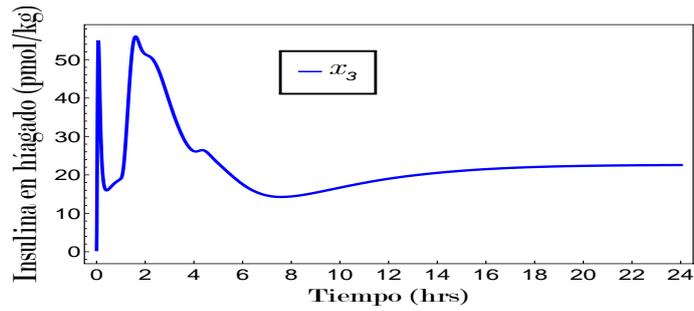
a)



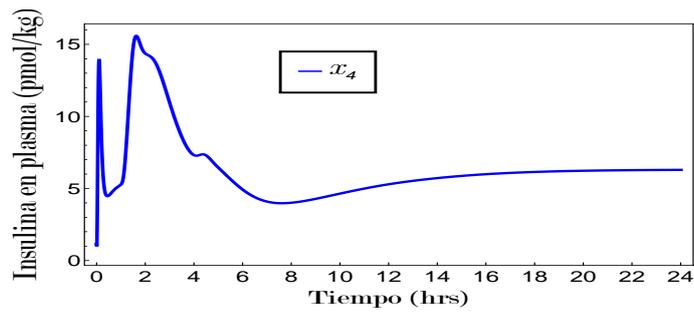
b)

Figura 3.9: Subsistema de glucosa (identificador de orden reducido). a) identificación de la glucosa en sangre, b) variable de glucosa en plasma identificada.

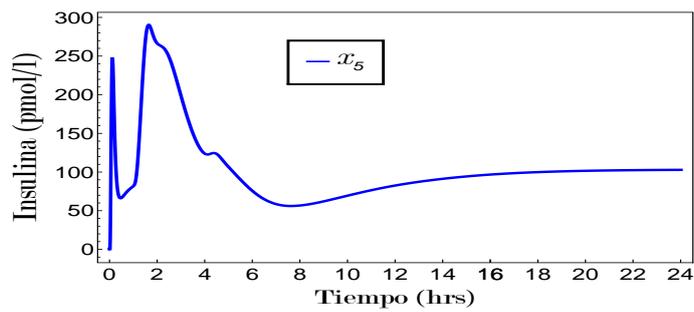
Para el subsistema de insulina, la Figura 3.10a) muestra la dinámica de la variable de insulina en el hígado x_3 identificada. La Figura 3.10b) muestra la dinámica de la variable de insulina en plasma x_4 identificada y la Figura 3.10c) muestra la dinámica de la variable de concentración de insulina x_5 identificada.



a)



b)



c)

Figura 3.10: Subsistema de insulina (identificador de orden reducido). a) variable de insulina en hígado identificada, b) variable de insulina en plasma identificada, c) variable de insulina identificada.

En el subsistema de secreción de insulina, la Figura 3.11a) muestra la dinámica

de la variable de insulina en el portal venoso x_6 identificada y la Figura 3.11b) muestra la dinámica de la variable de secreción de insulina x_7 identificada.

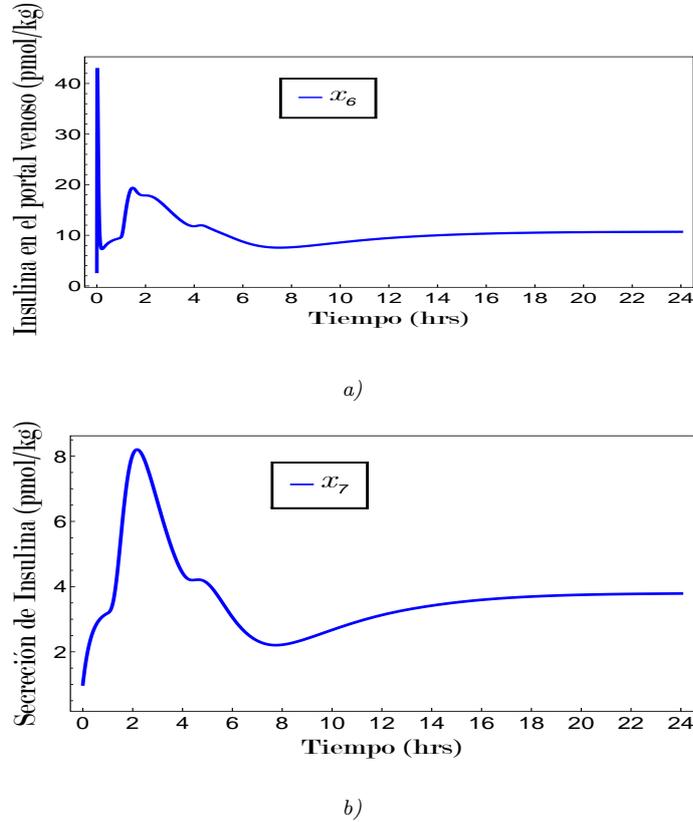


Figura 3.11: Secreción de insulina (identificador de orden reducido). a) variable de insulina en el portal venoso identificada, b) variable de secreción de insulina identificada.

A partir de los resultados se verifica la efectividad del esquema de identificación de orden reducido propuesto, en las gráficas se puede apreciar que no hay pérdida en la estimación de las dinámicas de las variables identificadas, las cuales son estimadas por medio de la señal de glucosa medida del simulador T1DMS.

3.5. Conclusiones

El esquema de identificación polinomial permite adaptar los parámetros en línea mediante el uso del algoritmo de mínimos cuadrados recursivos. El identificador de orden reducido permite tener pocos parámetros para sintonizar, y además tiene una estructura

más simple, comparado con el identificador de orden completo. En este capítulo se demostró la eficiencia del identificador de orden completo y de orden reducido en el proceso de identificación de las dinámicas del sistema glucosa-insulina de un paciente con diabetes tipo 1 (sujeto elegido del simulador T1DMS). Los modelos identificadores serán utilizados en el siguiente capítulo para el diseño de algoritmos de control.

Capítulo 4

Control óptimo robusto

El capítulo presenta un algoritmo de control de seguimiento óptimo robusto, implementado en el sistema no lineal de glucosa-insulina en la sección 4.1. Así mismo, en la sección 4.2 se muestran los resultados obtenidos de la implementación del esquema de control óptimo robusto para: el control fuera de línea y el control en línea aplicado al modelo de Cobelli, usando un identificador de orden completo y un identificador de orden reducido respectivamente. La sección 4.3 presenta el control en línea para regular la glucosa en el T1DMS, usando un identificador de orden reducido y sus resultados obtenidos. Finalmente, la sección 4.4 presenta las conclusiones.

4.1. Control de seguimiento óptimo robusto para sistemas no lineales

En las aplicaciones que involucran control, es importante que el controlador siga la trayectoria deseada; así pues, se requiere que la salida del sistema en lazo cerrado siga la trayectoria deseada de la manera más cercana como sea posible en un sentido óptimo y con el mínimo esfuerzo de control [Ornelas-Tellez13].

Dado el identificador polinomial (3.3)–(3.4), entonces este puede ser escrito como

$$\dot{x} = A(x, \theta) x + Bu + \Gamma(\theta) \quad (4.1)$$

$$y = C x \quad (4.2)$$

donde para fines de control $A(x, \theta)$ admite la SDCF.

En el sistema (4.1)–(4.2), las factorizaciones dependientes del estado se determinan de tal manera que cumplan con las propiedades de controlabilidad y observabilidad, tal como se describe en [Banks07, Ornelas-Tellez14]. A través de la ecuación de Riccati se obtiene una solución para el control de seguimiento óptimo robusto, para el cual, la salida del sistema es requerida para seguir una trayectoria deseada lo más cerca posible en un sentido óptimo y con un gasto de esfuerzo de control mínimo [Anderson90, Athans06]. Con el fin de introducir el seguimiento de trayectoria, el error de seguimiento se define como

$$\begin{aligned} e &= r - y \\ &= r - Cx \end{aligned} \quad (4.3)$$

donde r es la referencia deseada para ser seguida por la salida del sistema y a controlar.

Para dar robustez al control, un término integral del error de seguimiento e es incluido, tal que posibles perturbaciones e incertidumbres sean rechazadas. El término integral es definido como

$$\dot{q} = -e \quad (4.4)$$

donde $q \in \mathbb{R}^p$ es un vector de integradores para un sistema con p salidas. Para simplificar la notación en esta sección referente al diseño de control se omite la dependencia del parámetro θ en todas las funciones. Considerando el integrador, entonces un sistema aumentado puede ser definido, donde el estado es $x_a = [q \quad x]^T$, y reemplazando (4.1) y (4.4) se tiene

$$\dot{x}_a = \begin{bmatrix} Cx - r \\ A(x)x + Bu + \Gamma \end{bmatrix} \quad (4.5)$$

mismo que para fines de control se puede reescribir como

$$\dot{x}_a = A_a(x_a)x_a + B_a u + D_a \quad (4.6)$$

$$y_a = C_a x_a \quad (4.7)$$

donde

$$A_a(x_a) = \begin{bmatrix} 0 & C \\ 0 & A(x) \end{bmatrix}, \quad B_a = \begin{bmatrix} 0 \\ B \end{bmatrix}, \quad C_a = [0 \quad C], \quad D_a = \begin{bmatrix} -r \\ \Gamma \end{bmatrix}.$$

Para el sistema (4.6), se considera el problema de minimización del funcional de costo

$$J = \frac{1}{2} \int_{t_0}^{\infty} (q^T Q_I q + e^T Q e + u^T R u) dt \quad (4.8)$$

donde Q_I es un parámetro que pondera la evaluación del integrador, que puede considerarse como la ganancia del integrador, Q es una matriz simétrica y semidefinida positiva que pondera la evolución en el tiempo del error, y R es una matriz simétrica y definida positiva que pondera el gasto del esfuerzo de control. La solución de seguimiento óptimo robusto se establece en el siguiente teorema [Villafuerte15].

Teorema 1 *Se asume que el sistema (4.1)–(4.2) es controlable dependiente del estado y observable dependiente del estado. Entonces la ley de control óptimo robusta*

$$u^*(x_a) = -R^{-1} B_a^T (P(x_a) x_a - z(x_a)) \quad (4.9)$$

asegura el seguimiento de trayectoria para el sistema a lo largo de la trayectoria deseada r , donde $P(x_a)$ es la solución de la ecuación matricial diferencial simétrica

$$\dot{P}(x_a) = -Q_a + P(x_a) B_a R^{-1} B_a^T P(x_a) - A_a^T(x_a) P(x_a) - P(x_a) A_a(x_a) \quad (4.10)$$

donde

$$Q_a = \begin{bmatrix} Q_I & 0 \\ 0 & C^T Q C \end{bmatrix}$$

y $z(x_a)$ es la solución a la ecuación vectorial diferencial

$$\dot{z}(x_a) = -[A_a(x_a) - B_a R^{-1} B_a^T P(x_a)]^T z(x_a) + P D a - r^T Q C a. \quad (4.11)$$

Teniendo condiciones de frontera $P(\infty) = 0$ y $z(\infty) = 0$, respectivamente. La ley de control (4.9) es óptima en el sentido que minimiza el funcional de costo (4.8), el cual tiene una función de valor óptimo dado por

$$J^* = \frac{1}{2} x_a^T(t_0) P(t_0) x_a(t_0) - z^T(t_0) x_a(t_0) + \varphi(t_0) \quad (4.12)$$

donde φ es la solución a la función escalar diferenciable

$$\dot{\varphi} = \frac{1}{2} z^T(x_a) B_a R^{-1} B_a^T z - \frac{1}{2} r^T Q r + z^T D a \quad (4.13)$$

con $\varphi(\infty) = 0$. ■

Para detalles de la prueba del Teorema, ver [Villafuerte15].

El proceso de identificación y control se muestra en la Figura 4.1, el cual se utilizará en la sección 4.2 y la sección 4.3.

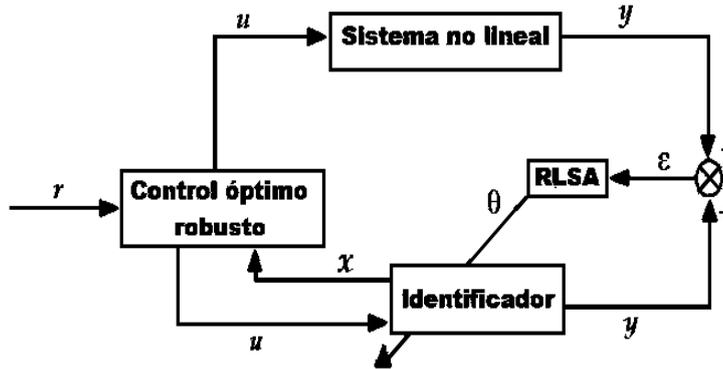


Figura 4.1: Esquema del proceso de identificación y control.

4.2. Control de seguimiento óptimo robusto aplicado al modelo de Cobelli

El modelo de Cobelli descrito en el capítulo 2, en sus ecuaciones presenta la interacción entre la glucosa e insulina; por otro lado, en pacientes con diabetes tipo 1, la insulina es administrada regularmente por inyección subcutánea, debido a que su páncreas no secreta insulina, y en ocasiones la insulina es rechazada por el aparato circulatorio, lo cual no pasa en una persona que no padece diabetes, ya que su páncreas secreta la insulina directamente en el portal venoso. Cobelli modela la insulina exógena en [Magni09] para personas con diabetes, con dos ecuaciones diferenciales S_1 y S_2 ($pmol/kg$), que representan la insulina polimérica y monomérica respectivamente en el tejido subcutáneo, interactuando

S en (2.4)

$$\dot{S}_1 = -(k_{a1} + k_d)S_1 + u \quad (4.14)$$

$$\dot{S}_2 = k_d S_1 + k_{a2} S_2 \quad (4.15)$$

$$S = k_{a1} S_1 + k_{a2} S_2$$

donde u ($pmol/kg/min$) representa el flujo de insulina inyectado, k_d es la constante de degradación, k_{a1} y k_{a2} son constantes de absorción .

4.2.1. Control óptimo fuera de línea

El modelo de Cobelli llega a estar conformado por (2.1)–(2.5), (2.7), (2.8), (2.12), (4.14) y (4.15) para describir el sistema glucosa-insulina de una persona diabética. Para este modelo se propone un esquema de identificación polinomial adaptivo de orden completo que contiene la entrada de control u , el cual identifica las dinámicas de las variables del modelo y una vez realizado el proceso de identificación, se aplica el algoritmo de control fuera de línea. El esquema de identificación y control fuera de línea consiste en dos etapas: 1) se realiza el proceso de identificación de la dinámica de la glucosa mediante la adaptación de los parámetros θ que permiten la convergencia entre el identificador y la señal de glucosa, y 2) una vez logrado la convergencia, los parámetros θ permanecen fijos; así, el identificador con parámetros fijos se usa en el proceso de control. El identificador es

$$\dot{x}_1 = \theta_1 + \theta_2 x_1 + \theta_3 x_2 + \theta_4 x_7$$

$$\dot{x}_2 = \theta_5 x_1 + \theta_6 x_2 + \theta_7 x_2 x_8$$

$$\dot{x}_3 = \theta_8 x_1 + \theta_9 x_2 + \theta_{10} x_3 + \theta_{11} x_7 + \theta_{12}$$

$$\dot{x}_4 = \theta_{13} x_4 + \theta_{14} x_5$$

$$C_a = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \Gamma_a = \begin{bmatrix} -r \\ \theta_1 \\ 0 \\ \theta_{12} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \theta_{25} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

siendo r el valor de la referencia para el nivel de glucosa.

Resultados

En la Figura 4.11 se muestra la identificación de las dinámicas del modelo de Cobelli, donde las condiciones iniciales del modelo y del identificador son diferentes con el fin de describir la convergencia entre la señal del modelo y su variable identificada, cuyo proceso se realiza de la misma manera como se presentó en el Capítulo 3, donde los valores de los parámetros para adaptar θ se muestran en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1: Parámetros usados en el identificador de orden completo.

$w_1 = [1 \ x_1 \ x_2 \ x_7]^T$	$\Psi_1 = \text{diag}\{0.5, 0.5, 0.5, 0.5\}$	$g_1 = 1 \times 10^3$
$w_2 = [x_1 \ x_2 \ x_2 x_8]^T$	$\Psi_2 = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}\}$	$g_2 = 1 \times 10^8$
$w_3 = [x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_7 \ 1]^T$	$\Psi_3 = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}\}$	$g_3 = 1 \times 10^8$
$w_4 = [x_4 \ x_5]^T$	$\Psi_4 = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}\}$	$g_4 = 1 \times 10^9$
$w_5 = [x_4 \ x_5 \ x_9 \ x_{10}]^T$	$\Psi_5 = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}\}$	$g_5 = 1 \times 10^9$
$w_6 = [x_6 \ x_5]^T$	$\Psi_6 = \text{diag}\{5 \times 10^{-5}, 5 \times 10^{-5}\}$	$g_6 = 1 \times 10^9$
$w_7 = [x_6 \ x_7]^T$	$\Psi_7 = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}\}$	$g_7 = 1 \times 10^{11}$
$w_8 = [x_5 \ x_8 \ 1]^T$	$\Psi_8 = \text{diag}\{5 \times 10^{-5}, 5 \times 10^{-5}, 5 \times 10^{-5}\}$	$g_8 = 1 \times 10^9$
$w_9 = [x_9]^T$	$\Psi_9 = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}\}$	$g_9 = 1 \times 10^9$
$w_{10} = [x_9 \ x_{10}]^T$	$\Psi_{10} = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}\}$	$g_{10} = 1 \times 10^9$

Una vez realizado el proceso de identificación, se toman los valores finales de θ para el sistema aumentado y se aplica control, en el cual los parámetros θ no son actualizados, es decir, son fijos (control fuera de línea). Las condiciones iniciales de los estados del sistema son: $q(0) = -3500$, $x_1(0) = 94$, $x_2(0) = 98.2922$, $x_3(0) = 50$, $x_4(0) = 4.54527$, $x_5(0) = 5$, $x_6(0) = 15.7348$, $x_7(0) = 15.7348$, $x_8(0) = 0$, $x_9(0) = 10$, $x_{10}(0) = 10$. Los parámetros del control que determinan la velocidad de convergencia del error en la ley de control son: $Q_I = 5 \times 10^{-11}$, $Q = 10$ y $R = 1$. Estos valores del control son seleccionados de tal manera que el sistema de control tenga un desempeño adecuado.

La Figura 4.2 muestra la señal de glucosa de una persona adulta identificada y regulada, que tiene una condición inicial en 50 mg/dl , la cual tiene una ingesta de 60 gr de carbohidratos a las 10 hrs de la simulación con un nivel de regulación $r = 140 \text{ mg/dl}$ y en un tiempo de 30 hrs se cambia a una referencia de nivel de glucosa deseado $r = 120 \text{ mg/dl}$. A las 42 hrs, se tiene una ingesta de 20 gr de carbohidratos con un nivel de regulación $r = 120 \text{ mg/dl}$.

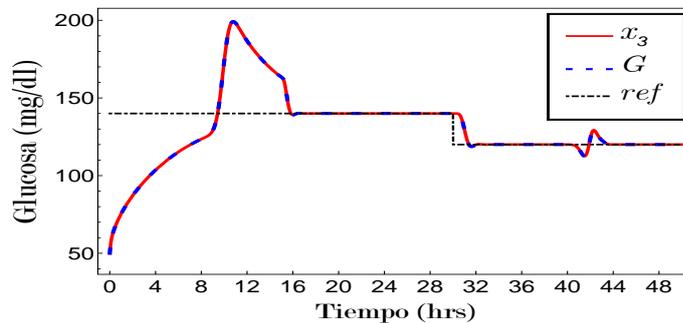


Figura 4.2: Señal de glucosa identificada y regulada fuera de línea.

La Figura 4.3 muestra la señal de control u que representa la cantidad de insulina exógena necesaria para llevar a cabo la regulación de la glucosa en el organismo de la persona.

4.2.2. Control óptimo en línea

Para el modelo de Cobelli, también se propone un identificador no lineal adaptivo de orden reducido que identifica la dinámica de la glucosa por medio de la adaptación

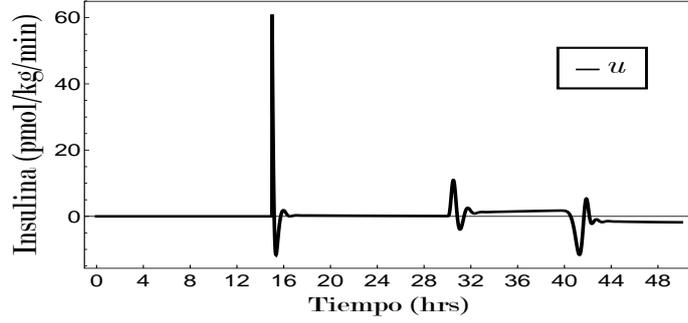


Figura 4.3: Señal de control fuera de línea.

en línea de los parámetros θ del identificador, que es usado en el algoritmo de control; el proceso de identificación y control se realizan al mismo tiempo. El esquema de identificación propuesto es

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= G_m + \theta_1 x_1 + \theta_2 x_1 x_3 \\
 \dot{x}_2 &= \theta_3 x_2 + \theta_4 x_3 \\
 \dot{x}_3 &= \theta_5 x_2 + \theta_6 x_3 + \theta_7 x_7 + \theta_8 x_8 \\
 \dot{x}_4 &= \theta_9 x_3 + \theta_{10} x_4 \\
 \dot{x}_5 &= \theta_{11} x_4 + \theta_{12} x_5 \\
 \dot{x}_6 &= \theta_{13} x_3 + \theta_{14} x_6 + \theta_{15} \\
 \dot{x}_7 &= \theta_{16} x_7 + u \\
 \dot{x}_8 &= \theta_{17} x_7 + \theta_{18} x_8
 \end{aligned} \tag{4.17}$$

donde $\theta = [\theta_1 \dots \theta_{18}]^T$ son los parámetros a ser determinados por el algoritmo de mínimos cuadrados recursivos, $x = [x_1 \dots x_8]^T$ es el vector de estados que identifica las variables del sistema glucosa-insulina $\mathcal{X} = [G \ I_l \ I_p \ I_1 \ I_d \ X \ S_1 \ S_2]^T$. El error de identificación es usado para adaptar los parámetros θ en (4.17) está dada por $\varepsilon = x_1 - G$. El sistema aumentado que incluye el término integral para el esquema de control llega a ser como (4.5) con $x_a = [q \ x]^T = [q \ x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_4 \ x_5 \ x_6 \ x_7 \ x_8]^T$, reescrito como (4.6)–(4.7)

donde

$$A_a(x_a, \theta) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \theta_1 & 0 & \theta_2 x_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \theta_3 & \theta_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \theta_5 & \theta_6 & 0 & 0 & 0 & \theta_7 & \theta_8 \\ 0 & 0 & 0 & \theta_9 & \theta_{10} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \theta_{11} & \theta_{12} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \theta_{13} & 0 & 0 & \theta_{14} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \theta_{16} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \theta_{17} & \theta_{18} \end{bmatrix}, \quad B_a = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$C_a = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \Gamma_a = \begin{bmatrix} -r \\ G_m \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \theta_{15} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

siendo G_m la señal de glucosa medida y r el valor de la referencia para el nivel de glucosa.

Resultados

De la misma manera que el identificador de orden completo, en la Figura 4.12 muestra la identificación de las dinámicas del modelo de Cobelli por medio del identificador de orden reducido y la Tabla 4.2 muestra los parámetros usados en el proceso de identificación.

Las condiciones iniciales de los estados del sistema son: $q(0) = -3000$, $x_1(0) = 50$, $x_2(0) = 4.54527$, $x_3(0) = 0$, $x_4(0) = 15.7348$, $x_5(0) = 15.7348$, $x_6(0) = 0$, $x_7(0) = 0$, $x_8(0) = 0$. Los parámetros del control que determinan la velocidad de convergencia del error en la ley de control son: $Q_I = 5 \times 10^{-10}$, $Q = 1$ y $R = 1$.

Tabla 4.2: Parámetros usados en el identificador de orden reducido.

$w_1 = [x_1 \ x_1 x_3]^T$	$\Psi_1 = \text{diag}\{5 \times 10^{-7}, 5 \times 10^{-7}\}$	$g_1 = 1 \times 10^{12}$
$w_2 = [x_2 \ x_3]^T$	$\Psi_2 = \text{diag}\{5 \times 10^{-7}, 5 \times 10^{-7}\}$	$g_2 = 1 \times 10^{12}$
$w_3 = [x_2 \ x_3 \ x_7 \ x_8]^T$	$\Psi_3 = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}\}$	$g_3 = 1 \times 10^{12}$
$w_4 = [x_3 \ x_4]^T$	$\Psi_4 = \text{diag}\{5 \times 10^{-7}, 5 \times 10^{-7}\}$	$g_4 = 1 \times 10^{12}$
$w_5 = [x_4 \ x_5]^T$	$\Psi_5 = \text{diag}\{5 \times 10^{-3}, 5 \times 10^{-3}\}$	$g_5 = 1 \times 10^{12}$
$w_6 = [x_3 \ x_6 \ 1]^T$	$\Psi_6 = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}, 5 \times 10^{-4}\}$	$g_6 = 1 \times 10^{12}$
$w_7 = [x_7]^T$	$\Psi_7 = \text{diag}\{5 \times 10^{-4}\}$	$g_7 = 1 \times 10^{12}$
$w_8 = [x_7 \ x_8]^T$	$\Psi_8 = \text{diag}\{5 \times 10^{-7}, 5 \times 10^{-7}\}$	$g_8 = 1 \times 10^{12}$

La Figura 4.4 muestra la señal de glucosa de la persona adulta, la cual tiene una ingesta de 50 *gr* de carbohidratos a las 2 hrs y la acción de control comienza a partir de las 10 hrs de la simulación con un nivel de regulación $r = 180 \text{ mg/dl}$ y a las 30 hrs se regula a un nivel $r = 150 \text{ mg/dl}$. A las 42 hrs, se tiene una ingesta de 20 *gr* de carbohidratos con un nivel de regulación $r = 150 \text{ mg/dl}$ y a las 58 hrs se regula a un nivel $r = 125 \text{ mg/dl}$. A las 66 hrs, se tiene una ingesta de 30 *gr* de carbohidratos con un nivel de regulación $r = 125 \text{ mg/dl}$.

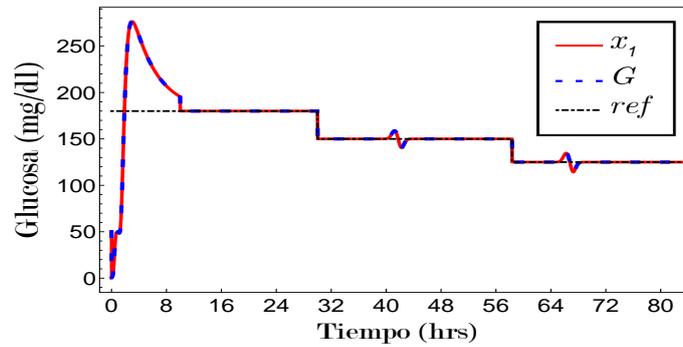


Figura 4.4: Señal de glucosa identificada y regulada en línea.

La Figura 4.5 muestra la señal de control u que representa la cantidad de insulina exógena para llevar a cabo la regulación de la glucosa.

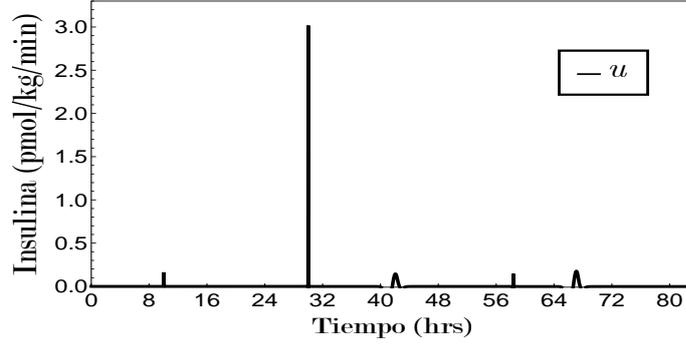


Figura 4.5: Señal de control.

4.3. Control de seguimiento óptimo robusto aplicado al simulador T1DMS

El esquema de identificación polinomial no lineal y el esquema de control de seguimiento óptimo robusto se implementaron en el simulador T1DMS, en el cual se obtiene la señal de glucosa que es identificada y por medio de ésta se adquieren las dinámicas restantes del identificador y se aplica el control, el identificador de orden reducido propuesto es

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1 &= \theta_1 + \theta_2 x_1 x_3 + \theta_3 x_3 \\
 \dot{x}_2 &= \theta_4 x_2 + \theta_5 x_3 \\
 \dot{x}_3 &= \theta_6 x_3 + \theta_7 x_2 + \theta_8 x_4 + \theta_9 x_5 \\
 \dot{x}_4 &= \theta_{10} x_4 + u \\
 \dot{x}_5 &= \theta_{11} x_4 + \theta_{12} x_5
 \end{aligned} \tag{4.18}$$

donde $\theta = [\theta_1 \dots \theta_{12}]^T$ son los parámetros a ser determinados por el algoritmo de mínimos cuadrados recursivos, $x = [x_1 \dots x_5]^T$ es el vector de estados que identifica las variables del sistema glucosa-insulina $\mathcal{X} = [G \ I_l \ I_p \ S_1 \ S_2]^T$. El error de identificación es usado para adaptar los parámetros θ en (4.18) está dada por $\varepsilon = x_1 - G$. Para fines de control, el sistema aumentado que incluye el término integral llega a ser

$$\dot{x}_a = \begin{bmatrix} x_1 - r \\ A(x, \theta)x + Bu + \Gamma \end{bmatrix} \tag{4.19}$$

con $x_a = [q \ x]^T = [q \ x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_4 \ x_5]^T$, reescrito como (4.6)–(4.7)

donde

$$A_a(x_a, \theta) = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \theta_2 x_3 & 0 & \theta_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \theta_4 & \theta_5 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \theta_6 & \theta_7 & \theta_8 & \theta_9 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \theta_{10} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \theta_{11} & \theta_{12} \end{bmatrix}, \quad B_a = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$C_a = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \Gamma_a = \begin{bmatrix} -r \\ \theta_1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

siendo r el valor de la referencia para el nivel de glucosa.

4.3.1. Resultados

Para esta simulación se usó en el T1DMS un paciente virtual (adulto), el cual es alimentado bajo diferentes escenarios. El adulto es sometido en un escenario, en el cual ingiere 50 *gr* de carbohidratos a las 2 hrs de la simulación; dicha simulación se realiza en lazo abierto, es decir, no hay control sobre la señal de glucosa. La Figura 4.6 muestra el comportamiento de la señal de glucosa sin control, la cual simplemente crece, afectando el estado de la persona.

Considerando el control en la simulación, las condiciones iniciales para el sistema aumentado son: $q(0) = 95000$, $x_1(0) = 90.176$, $x_2(0) = 0.4545$, $x_3(0) = 0.454527$, $x_4(0) = 0$ y $x_5(0) = 0$. Los parámetros para el controlador de seguimiento óptimo robusto, los cuales determinan la velocidad de convergencia del error en la ley de control son: $Q_I = 0.065$, $Q = 1150$ y $R = 1.12$. Estos valores del control son seleccionados de tal manera que el sistema de control tenga un desempeño deseado.

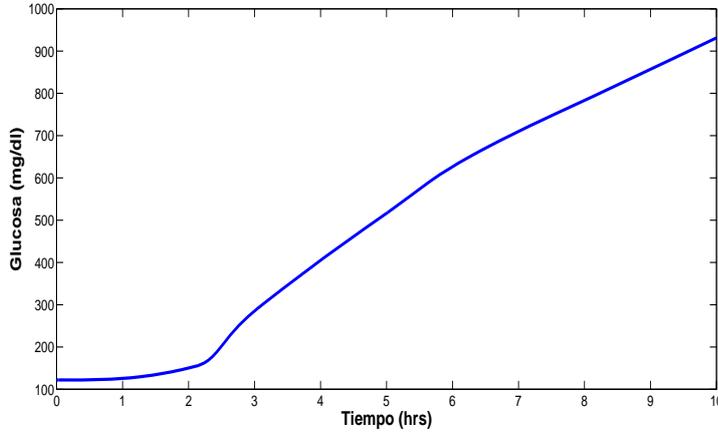


Figura 4.6: Señal de glucosa del T1DMS sin control.

Las bases w , los parámetros Ψ y g , son seleccionados con el objetivo de adecuar la adaptación en línea de los parámetros θ en (4.18) y se muestran en la Tabla 4.3.

Tabla 4.3: Parámetros usados en el proceso de identificación en el T1DMS.

$w_1 = [1 \ x_1 x_3 \ x_3]^T$	$\Psi_1 = \text{diag}\{5000, 5000, 5000\}$	$g_1 = 4.5 \times 10^5$
$w_2 = [x_2 \ x_3]^T$	$\Psi_2 = \text{diag}\{5, 5\}$	$g_2 = 1 \times 10^3$
$w_3 = [x_3 \ x_2 \ x_4 \ x_5]^T$	$\Psi_3 = \text{diag}\{0.5, 0.5, 0.5, 0.5\}$	$g_3 = 50 \times 10^3$
$w_4 = [x_4]^T$	$\Psi_4 = \text{diag}\{50\}$	$g_4 = 1 \times 10^4$
$w_5 = [x_4 \ x_5]^T$	$\Psi_5 = \text{diag}\{5, 5\}$	$g_5 = 1 \times 10^4$

La Figura 4.7 muestra la identificación y regulación de la señal de glucosa de la persona adulta, la cual tiene una ingesta de 50 *gr* de carbohidratos a las 2 hrs de la simulación con un nivel de regulación $r = 130 \text{ mg/dl}$ (señal punteada de color negro). La Figura también muestra un zoom donde se aprecia la convergencia entre la señal de glucosa (señal punteada de color azul) y su correspondiente variable de identificación (señal de color magenta). La oscilación mostrada en la ampliación es el error de identificación $\varepsilon = x_1 - G$.

La Figura 4.8 muestra la señal de control que representa la cantidad de insulina exógena para llevar a cabo la regulación de la glucosa en la persona.

La Figura 4.9 muestra la identificación y regulación de la señal de glucosa en un

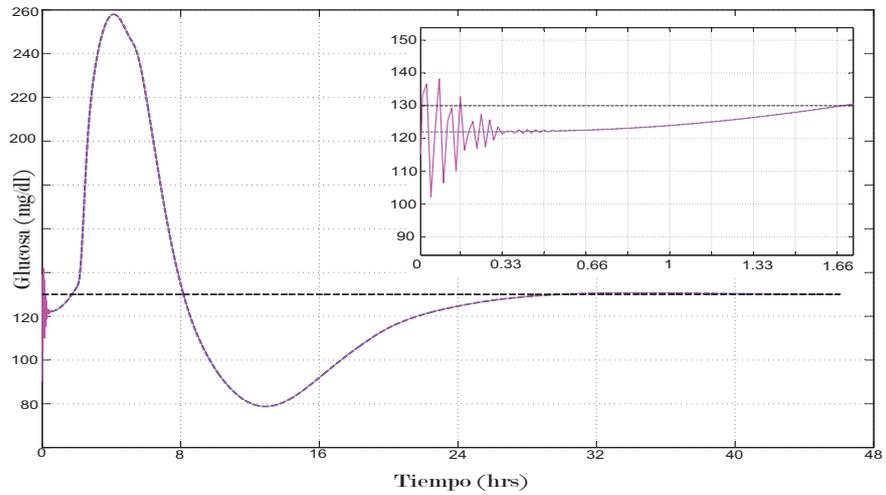


Figura 4.7: Señal de glucosa del T1DMS identificada y regulada.

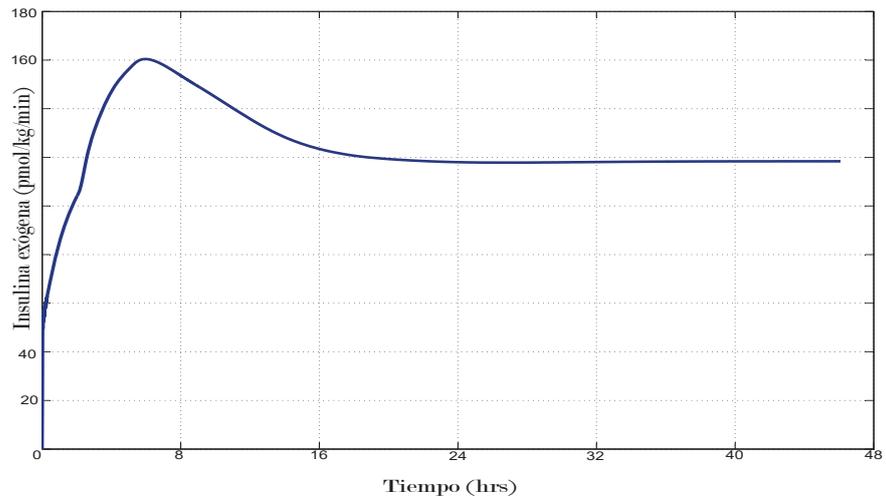


Figura 4.8: Señal de control del T1DMS.

segundo escenario, en el cual el paciente virtual tiene una ingesta de 50 *gr* de carbohidratos a las 2 hrs de la simulación con un nivel de regulación $r = 130 \text{ mg/dl}$. A las 48 hrs, se tiene una ingesta de 30 *gr* de carbohidratos y un nivel de regulación $r = 130 \text{ mg/dl}$. La Figura también muestra una ampliación, donde se aprecia la convergencia entre la señal de glucosa y su correspondiente variable de identificación.

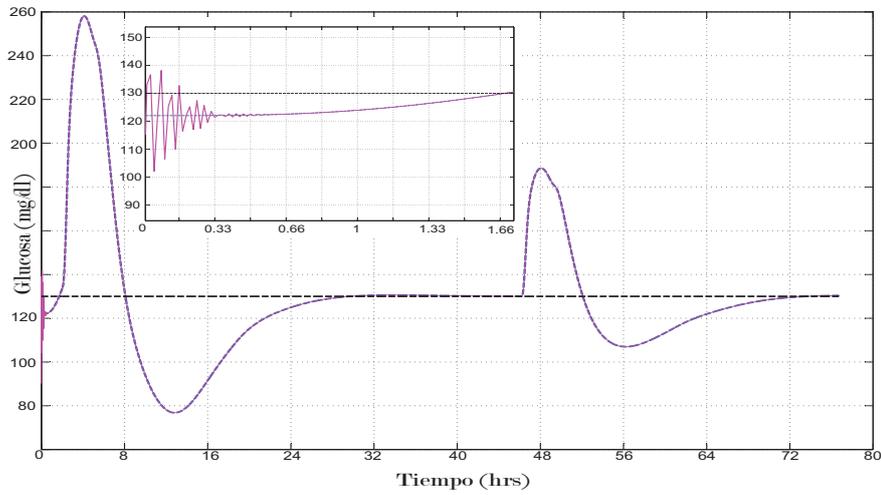


Figura 4.9: Señal de glucosa del T1DMS identificada y regulada con 2 ingestas.

La Figura 4.10 muestra la señal de control que representa la cantidad de insulina exógena para llevar a cabo la regulación de la glucosa.

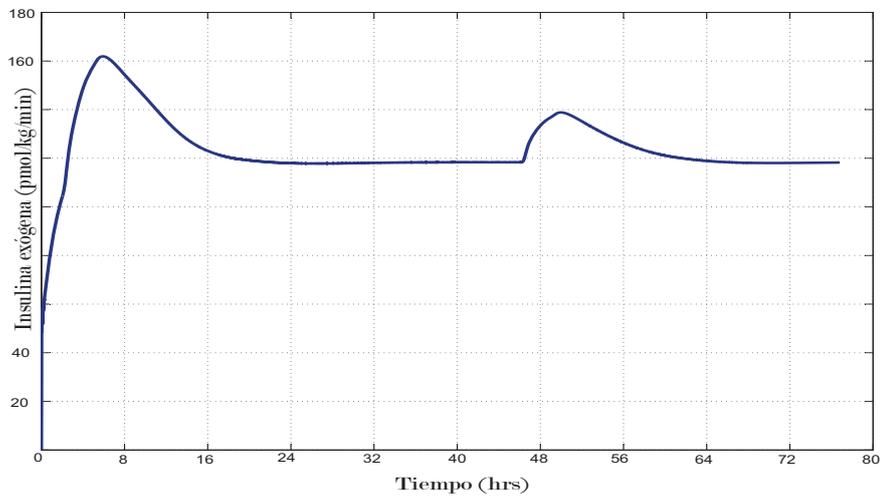


Figura 4.10: Señal de control para 2 ingestas.

4.4. Conclusiones

Una vez identificado el sistema glucosa-insulina (sistema no lineal), se aplicó un esquema de control de seguimiento trayectoria óptimo robusto basado en el modelo del identificador. El esquema incluye un término de integración para robustecer el control, haciendo frente a las perturbaciones que afectan al identificador. En este capítulo se demostró la eficiencia del controlador óptimo robusto para seguimiento de trayectorias en la regulación de glucosa en sangre a diferentes niveles de glucosa deseados.

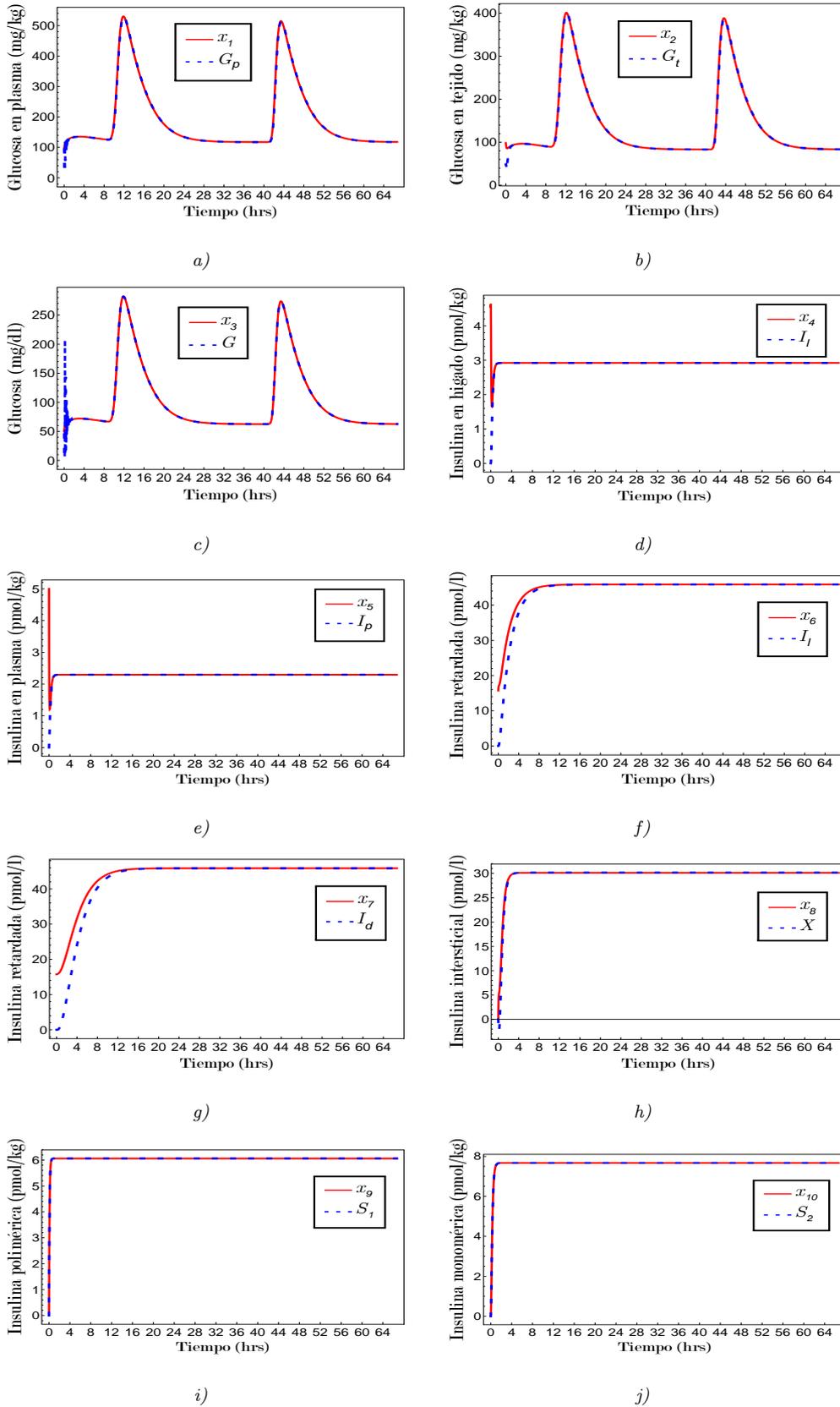


Figura 4.11: Identificación y convergencia de las señales dinámicas (identificador de orden completo): a) glucosa en plasma G_p , b) glucosa en tejido G_t , c) glucosa G , d) insulina en hígado I_l , e) insulina en plasma I_p , f) insulina retardada I_1 , g) insulina retardada I_d , h) insulina intersticial X , i) insulina polimérica S_1 , j) insulina monomérica S_2 .

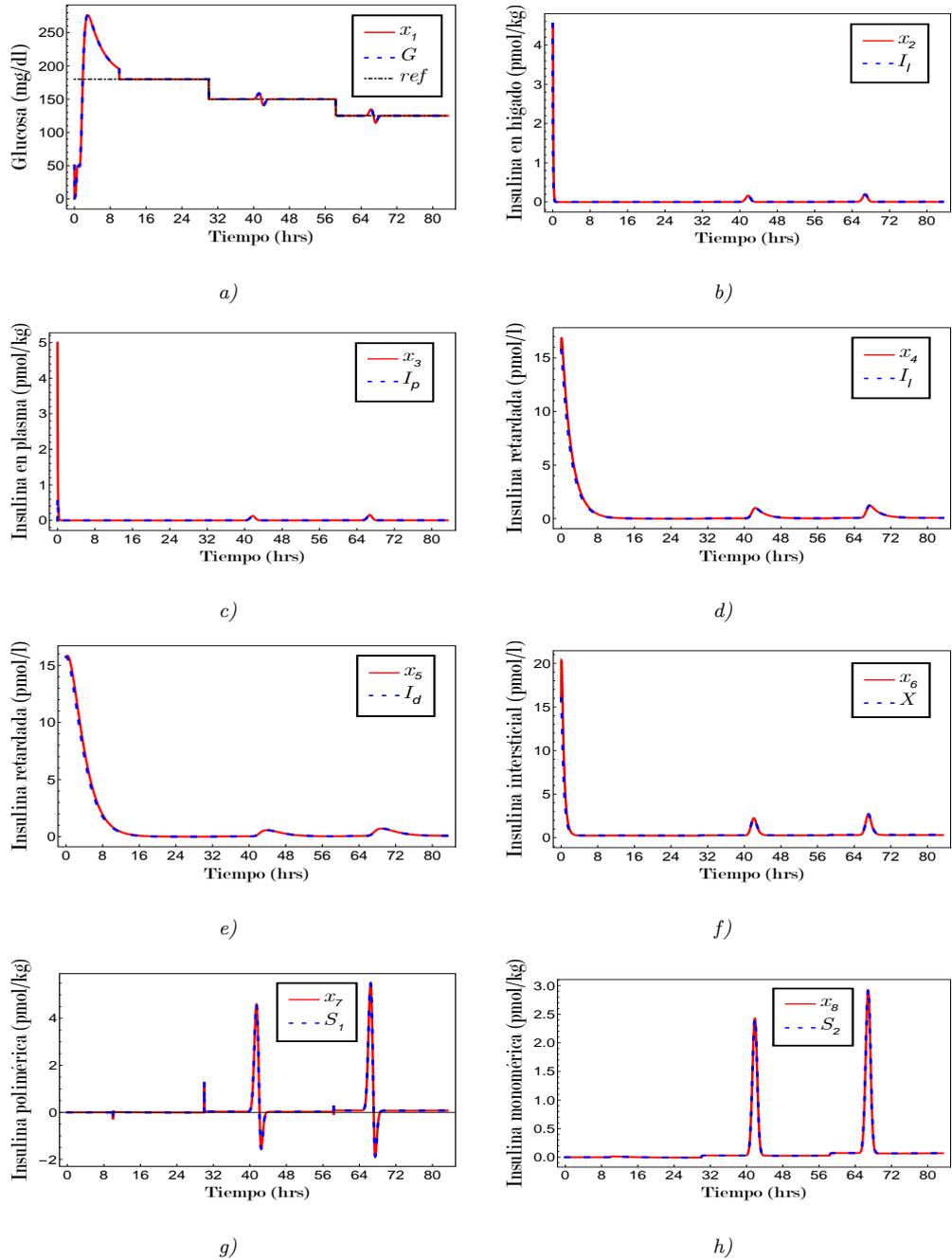


Figura 4.12: Identificación y convergencia de las señales dinámicas (identificador de orden reducido): a) glucosa G , b) insulina en hígado I_1 , c) insulina en plasma I_p , d) insulina retardada I_1 , e) insulina retardada I_d , f) insulina intersticial X , g) insulina polimérica S_1 , h) insulina monomérica S_2 .

Capítulo 5

Conclusiones y Trabajo Futuro

5.1. Conclusiones

La diabetes tipo 1, en la cual el páncreas ya no genera insulina debido a la destrucción de las células β , representa un serio problema de salud en el mundo, ya que el aumento de su incidencia y prevalencia hace que dicha enfermedad sea una de las principales causas de muerte. El descontrol de la enfermedad produce deterioro físico, constante y progresivo, que causa dificultad para realizar las actividades cotidianas, lo cual contribuye a factores como el sedentarismo, obesidad, problemas del corazón, etc. Se generan costos económicos directos en la persona con la enfermedad, como son la atención médica que debe recibir, tratamientos, etc., así como consecuencias indirectas tales como la pérdida de trabajo, discapacidades y que incluso dicha enfermedad puede llevar a la muerte. La relación con familiares y amigos se puede ver afectada por las posibles complicaciones y los cambios necesarios en el estilo de vida. En esta tesis se estudió un sistema glucosa-insulina para proponer modelos de identificación, y con base en los identificadores aplicar un sistema de control; el identificador-control propuesto es un esquema de modelado y de control óptimo robusto que permite regular la glucosa en pacientes con diabetes tipo 1, donde sólo se requiere conocer la medición de la glucosa y tener una bomba de insulina para la inyección de ésta. El identificador-control propuesto no requiere conocer del paciente características como la edad, sexo, hábitos de alimentación y actividades físicas que realice, u otros factores

que afecten la regulación de glucosa; sin embargo, un adecuado conocimiento del sistema a controlar, permitiría proponer un buen mecanismo de control para tratar la enfermedad.

En este trabajo se propuso un esquema de identificación polinomial adaptativo y un esquema de control de seguimiento de trayectorias óptimo robusto, en el cual:

- Se diseñó un algoritmo de identificación polinomial de orden completo.
- Se diseñó un algoritmo de identificación polinomial de orden reducido.
- Se logró sintonizar el identificador de orden completo y el identificador de orden reducido con la señal de glucosa disponible.
- Se implementó el identificador de orden completo y de orden reducido al modelo de Cobelli y en el simulador T1DMS.
- Se diseñó e implementó un algoritmo de control óptimo robusto para lograr la regulación de los niveles de glucosa, tanto para el modelo de Cobelli como para el simulador T1DMS.

En los resultados de simulación se puede observar el buen comportamiento del sistema de control para la regulación de glucosa en pacientes diabéticos tipo 1. Esto permitiría que una persona con la enfermedad pudiese llevar un estilo de vida cercano a una persona sin la enfermedad, y con menores complicaciones y consecuencias derivadas de la misma enfermedad.

5.2. Trabajo Futuro

La investigación de este trabajo brinda la oportunidad de seguir investigando en este campo. A continuación, se plantean propuestas para trabajo futuro:

- Desarrollar un prototipo para fines de implementación del esquema de identificación y control propuestos.
- Diseñar un sistema de instrumentación para la medición de glucosa (incluyendo un sensor de medición continua), un sistema de procesamiento (para implementar los algoritmos) y una bomba de insulina.

- Implementar los algoritmos de identificación y control en pacientes con la enfermedad.
- Realizar los ajustes necesarios a partir de datos clínicos, y tener un acercamiento con la parte médica a fin de tener una mejor comprensión del problema y así un mejor tratamiento.

Referencias

- [Agustín10] Agustín, R. H. *Propuesta de un algoritmo de control en lazo cerrado para la diabetes tipo 1*. Tesis Doctoral, Telecomunicacion, 2010.
- [Altamirano01] Altamirano, L. M. Epidemiología y diabetes. *Rev Fac Med UNAM*, 44(1):35–37, 2001.
- [Alvarez Martínez15] Alvarez Martínez, E. M. y Luis Fernando, V. G. Sistema emulador del funcionamiento del páncreas en la dosificación de insulina, con software para el registro médico. 2015.
- [Anderson90] Anderson, B. D. O. y Moore, J. B. *Optimal Control: Linear Quadratic Methods*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, USA, 1990.
- [Athans06] Athans, M. y Falb, P. L. *Optimal control: an introduction to the theory and its applications*. Courier Corporation, 2006.
- [Attar06] Attar, P. J., Dowell, E. H., White, J. R., y Thomas, J. P. Reduced order nonlinear system identification methodology. *AIAA journal*, 44(8):1895–1904, 2006.
- [Banks07] Banks, H., Lewis, B., y Tran, H. Nonlinear feedback controllers and compensators: a state-dependent riccati equation approach. *Computational Optimization and Applications*, 37(2):177–218, 2007.

- [Barceló Rico12] Barceló Rico, F. et al. *Multimodel Approaches for Plasma Glucose Estimation in Continuous Glucose Monitoring. Development of New Calibration Algorithms*. Tesis Doctoral, 2012.
- [Batmani13] Batmani, Y. y Khaloozadeh, H. Optimal chemotherapy in cancer treatment: state dependent riccati equation control and extended kalman filter. *Optimal Control Applications and Methods*, 34(5):562–577, 2013.
- [Bellgardt86] Bellgardt, K.-H., Kuhlmann, W., Meyer, H.-D., Schügerl, K., y Thoma, M. Application of an extended kalman filter for state estimation of a yeast fermentation. 133(5):226–234, 1986.
- [Bergman79] Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., y Cobelli, C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 236(6):E667, 1979.
- [Bioclinicahoy] Bioclinicahoy. Regulación de glucosa-insulina.
URL <https://bioclinicahoy.wikispaces.com/Efectos+metabólicos+de+la+insulina+y+el+glucagón+en+los+diferentes+tejidos>
- [Breda01] Breda, E., Cavaghan, M. K., Toffolo, G., Polonsky, K. S., y Cobelli, C. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of β -cell function and insulin sensitivity. *Diabetes*, 50(1):150–158, 2001.
- [Campos Carceller15] Campos Carceller, A. et al. *Diseño de un sistema de control multi-variable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1*. Tesis Doctoral, 2015.
- [Casanueva08] Casanueva, E., Perez, A. B., y Kaufer, M. *Nutriología médica/Medical Nutriología*. Ed. Médica Panamericana, 2008.
- [Cervantes-Villagrana13] Cervantes-Villagrana, R. D. y Presno-Bernal, J. M. Fisiopato-

- logía de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Rev Endocrinol y Nutr*, 21(3):98–106, 2013.
- [Chee05] Chee, F., Savkin, A. V., Fernando, T. L., y Nahavandi, S. Optimal h^∞ insulin injection control for blood glucose regulation in diabetic patients. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 52(10):1625–1631, 2005.
- [Chen15] Chen, Y.-W., Yang, J.-B., Pan, C.-C., Xu, D.-L., y Zhou, Z.-J. Identification of uncertain nonlinear systems: constructing belief rule-based models. *Knowledge-Based Systems*, 73:124–133, 2015.
- [Cimen08] Cimen, T. State-dependent riccati equation (sdre) control: a survey. *En Proceedings of the 17th World Congress of the International Federation of Automatic Control (IFAC), Seoul, Korea, July*, págs. 6–11. 2008.
- [Cisneros14] Cisneros, I. A. Modelos matemáticos para la diabetes, 2014.
- [Cloutier99] Cloutier, J. R. y Stansbery, D. T. Control of a continuously stirred tank reactor using an asymmetric solution of the state-dependent riccati equation. *En International Conference on Proceedings of the Control Applications*, tomo 2, págs. 893–898. IEEE, 1999.
- [Dalla Man06] Dalla Man, C., Camilleri, M., y Cobelli, C. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(12):2472–2478, 2006.
- [Dalla Man14] Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., y Cobelli, C. The uva/padova type 1 diabetes simulator new features. *Journal of diabetes science and technology*, 8(1):26–34, 2014.
- [Diabelife] Diabelife. Bomba de insulina.
URL <http://www.diabelife.com/2960/bombas-de-insulina/>

- [ENS] Estadística de diabetes en México.
- [ENSANUT] ENSANUT. Diabetes en México 2012.
URL <http://fmdiabetes.org/diabetes-en-mexico/>
- [Erdem01] Erdem, E. B. *Analysis and real-time implementation of state-dependent Riccati equation controlled systems*. Tesis Doctoral, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, Illinois, USA, 2001.
- [Farreras12] Farreras, P. y Rozman, C. *Medicina interna*, tomo 1. Elsevier España, S.L., 2012.
- [Freeman96] Freeman, R. A. y Kokotović, P. V. *Robust Nonlinear Control Design: State-Space and Lyapunov Techniques*. Birkhauser Boston Inc., Cambridge, MA, USA, 1996. ISBN 0-8176-3930-6.
- [Funaro92] Funaro, D. *Polynomial approximation of differential equations*, tomo 8. Springer, 1992.
- [Garcia11] Garcia, G. y Keshmiri, S. Design and application of an extended kalman filter in a flight control system development. *En AIAA Infotech Aerospace Conference, St. Louis, Missouri*. 2011.
- [Garrido99] Garrido, S. *Identificación, estimación y control de sistemas no-lineales mediante RGO*. Tesis Doctoral, Universidad Carlos III, Madrid, 1999.
- [glukox] glukox. Glucómetro.
URL <http://www.glukox.com/products/accu-trend-gct-plus>
- [Group] Group, T. E. Uva/padova t1dm metabolic simulator.
URL <http://tegvirginia.com/wp-content/uploads/2013/08/Simulation.Services.T1DM.Simulator.pdf>

- [Haykin04] Haykin, S. *Kalman filtering and neural networks*, tomo 47. John Wiley & Sons, 2004.
- [Herion05] Herion, D. y Garulli, A. *Positive Polynomials in Control*. Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2005.
- [Hovorka04] Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., Pieber, T. R., Schaller, H. C., Schaupp, L., Vering, T., et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement*, 25(4):905, 2004.
- [IDF15] IDF, D. A. Diabetes en el mundo, 2015.
- [INEGI2013] INEGI2013. 10 causas de la mortalidad en México. URL <http://www.sinembargo.mx/01-11-2015/1534915>
- [Kathleen09] Kathleen, M. L. y Escott-Stump, S. *Krause Dietoterapia*. España, 2009.
- [Kirk70] Kirk, D. E. *Optimal Control Theory: An Introduction*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, USA, 1970.
- [Kizilel05] Kizilel, S., Garfinkel, M., y Opara, E. The bioartificial pancreas: progress and challenges. *Diabetes technology & therapeutics*, 7(6):968–985, 2005.
- [Komurcugil06] Komurcugil, H., Kukrer, O., y Doganalp, A. Optimal control for single-phase ups inverters based on linear quadratic regulator approach. *En International Symposium on Power Electronics, Electrical Drives, Automation and Motion, 2006. SPEEDAM 2006.*, págs. 1137–1142. IEEE, 2006.
- [Kovatchev09] Kovatchev, B. P., Breton, M., Dalla Man, C., y Cobelli, C. In silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control

- of type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*, 3(1):44–55, 2009.
- [Lei14] Lei, X., Tao, Y., y Xuanyu, Q. Application of nonlinear system identification in servo system modeling. *En The 26th Chinese Control and Decision Conference (2014 CCDC)*, págs. 4270–4275. IEEE, 2014.
- [Leon12] Leon, B. S., Alanis, A. Y., Sanchez, E. N., Ruiz-Velazquez, E., y Ornelas-Tellez, F. Inverse optimal neural control for a class of discrete-time nonlinear positive systems. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 26(7):614–629, 2012.
- [Lu10] Lu, L. y Yao, B. Experimental design for identification of nonlinear systems with bounded uncertainties. *En Proceedings of the 2010 American Control Conference*, págs. 4504–4509. IEEE, 2010.
- [Lázaro Castillo08] Lázaro Castillo, I. I. *Ingeniería de sistemas de control continuo*. FIE, UMSNH, COECyT Michoacán, Mexico, 2008.
- [Madan87] Madan, D. B. y Seneta, E. Chebyshev polynomial approximations and characteristic function estimation. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, págs. 163–169, 1987.
- [Magni07] Magni, L., Raimondo, D. M., Bossi, L., Dalla Man, C., De Nicolao, G., Kovatchev, B., y Cobelli, C. Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial. *Journal of diabetes science and technology*, 1(6):804–812, 2007.
- [Magni09] Magni, L., Raimondo, D. M., Dalla Man, C., De Nicolao, G., Kovatchev, B., y Cobelli, C. Model predictive control of glucose concentration in type i diabetic patients: An in silico trial. *Bio-medical Signal Processing and Control*, 4(4):338–346, 2009.

- [Maha] Maha, H. Fisiología del páncreas.
URL <http://es.slideshare.net/maglismagilin/pancreatitis-aguda-caso-clinico>
- [Man07] Man, C. D., Rizza, R. A., y Cobelli, C. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 54(10):1740–1749, 2007.
- [McKenna] McKenna, A. Aida simulador.
URL <http://es.foxtoo.com/download-AIDA-glucosa-insulina-la-diabetes-simulador-10214555.htm>
- [Medtronic] Medtronic. Monitor continuo de glucosa.
URL <http://www.medtronic.es/su-salud/diabetes/dispositivo/monitor-continuo-glucosa/que-es/>
- [Monografias] Monografias. la diabetes mellitus.
URL <http://www.monografias.com/trabajos90/la-diabetes-mellitus/la-diabetes-mellitus.shtml>
- [Mracek97] Mracek, C. P. y Cloutier, J. R. Full envelope missile longitudinal autopilot design using the state-dependent riccati equation method. *En Proceedings of the AIAA Guidance, Navigation, and Control Conference*, págs. 1697–1705. 1997.
- [Naidu02] Naidu, D. S. *Optimal control systems*. CRC press, 2002.
- [Nelles02] Nelles, O. *Nonlinear system identification*, 2002.
- [Nikolaev06] Nikolaev, N. y Iba, H. *Adaptive learning of polynomial networks: genetic programming, backpropagation and Bayesian methods*. Springer Science & Business Media, 2006.
- [NOVALAB] NOVALAB, I. Bomba de insulina.
URL <http://www.bomba-insulina.com/>

- [Nowak02] Nowak, R. D. Nonlinear system identification. *Circuits, Systems and Signal Processing*, 21(1):109–122, 2002.
- [Ogata03] Ogata, K. *Ingeniería de control moderna*. Pearson Educación, 2003.
- [OMS] OMS. Informe mundial sobre la diabetes.
URL <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>
- [On-linea] On-line. Fisiología del páncreas endócrino.
URL <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/apfisiopsist/nutricion/nutricionpdf/fisiologiapancreas.pdf>
- [On-lineb] On-line. Fisiología pancreática.
URL <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/autoestudio/FISIOLOGIAPANCREAS.PDF>
- [Ornelas-Tellez13] Ornelas-Tellez, F. y Rico-Melgoza, J. J. Optimal tracking control for energy management systems in microgrids. *En Circuits and Systems (MWSCAS), 2013 IEEE 56th International Midwest Symposium on*, págs. 489–492. IEEE, 2013.
- [Ornelas-Tellez14] Ornelas-Tellez, F., Rico, J. J., y Ruiz-Cruz, R. Optimal tracking for state-dependent coefficient factorized nonlinear systems. *Asian Journal of Control*, 16(3):890–903, 2014.
- [Ornelas-Tellez15] Ornelas-Tellez, F. y Villafuerte, A. Adaptive polynomial identification and optimal tracking control for nonlinear systems. *En 2015 Proceedings of the Conference on Control and its Applications*, págs. 259–265. SIAM, 2015.
- [Palumbo99] Palumbo, N. F. y Jackson, T. D. Integrated missile guidance and control: A state dependent riccati differential equation approach.

- En Control Applications, 1999. Proceedings of the 1999 IEEE International Conference on*, tomo 1, págs. 243–248. IEEE, 1999.
- [Polonsky12] Polonsky, K. S. The past 200 years in diabetes. *New England Journal of Medicine*, 367(14):1332–1340, 2012.
- [Rahimi-Eichi14] Rahimi-Eichi, H., Baronti, F., y Chow, M.-Y. Online adaptive parameter identification and state-of-charge coestimation for lithium-polymer battery cells. *IEEE Transactions on Industrial Electronics*, 61(4):2053–2061, 2014.
- [Rodota12] Rodota, L. P. y Castro, M. E. *Nutrición clínica y dietoterapia*. 613.2. Waltham Centre for Pet Nutrition, 2012.
- [santospatricia] santospatricia. Monitor continuo de glucosa.
URL <https://santospatricia.wordpress.com/2011/11/01/medidor-continuo-de-glucosa-mcg/>
- [Sastry11] Sastry, S. y Bodson, M. *Adaptive control: stability, convergence and robustness*. Courier Dover Publications, 2011.
- [Sedano05] Sedano, J. y Villar, J. Aproximación a la teoría de la indentificación de sistemas. *system identification, estado del arte, Técnica Industrial*, 1(05):30–36, 2005.
- [Sepulchre97] Sepulchre, R., Jankovic, M., y Kokotović, P. Integrator forwarding: a new recursive nonlinear robust design. *Automatica*, 33(5):979–984, 1997.
- [Sepulveda] Sepulveda, R. D., Ornelas-Tellez, F., y Villafuerte, A. Control óptimo robusto para un inversor trifásico.
- [SINOVO] SINOVO, L. y KG, C. Sidiary.
URL <http://es.softwares7.com/download-SiDiary-Manejo-de-la-Diabetes-10300240.htm>

- [Sorensen85] Sorensen, J. T. *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. Tesis Doctoral, Massachusetts Institute of Technology, 1985.
- [Tang12] Tang, H., Zhao, R., Tang, S., y Zeng, Z. Linear quadratic optimal control of a single-phase grid-connected inverter with an lcl filter. *En Industrial Electronics (ISIE), 2012 IEEE International Symposium on*, págs. 372–376. IEEE, 2012.
- [Toffolo01] Toffolo, G., Breda, E., Cavaghan, M. K., Ehrmann, D. A., Polonsky, K. S., y Cobelli, C. Quantitative indexes of β -cell function during graded up&down glucose infusion from c-peptide minimal models. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 280(1):E2–E10, 2001.
- [Trott08] Trott, M. *The Mathematica GuideBook for Symbolics*. Springer-Verlag, Berlin, Germany, 2008.
- [UniversityofCalifornia] University of California, S. F. Diabetes teaching center. monitoreo de la sangre.
URL <http://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-1/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-1/monitoreo-de-la-diabetes/monitoreo-de-la-sangre/>
- [Vaddi07] Vaddi, S., Menon, P., y Ohlmeyer, E. Numerical sdre approach for missile integrated guidance-control. *En Proc. of the AIAA Guidance, Navigation, and Control Conference. South Carolina, USA*. 2007.
- [Villafuerte15] Villafuerte, A., Ornelas-Tellez, F., y Rico-Melgoza, J. Adaptive polynomial identification and robust optimal tracking control for nonlinear systems. *En Electrical Engineering, Computing Science*

-
- and Automatic Control (CCE), 2015 12th International Conference on*, págs. 1–6. Oct 2015. doi:10.1109/ICEEE.2015.7357952.
- [Wang14] Wang, D., Ding, F., y Ximei, L. Least squares algorithm for an input nonlinear system with a dynamic subspace state space model. *Nonlinear Dynamics*, 75(1-2):49–61, 2014.
- [Yuen01] Yuen, K.-V. y Beck, J. Probabilistic system identification for nonlinear systems with uncertain input. *En Proceedings of the 8th International Conference on Structural Safety and Reliability*, pág. 327. Balkema, 2001.
- [Zarkogianni15] Zarkogianni, K., Litsa, E., Mitsis, K., Wu, P.-Y., Kaddi, C. D., Cheng, C.-W., Wang, M. D., y Nikita, K. S. A review of emerging technologies for the management of diabetes mellitus. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 62(12):2735–2749, 2015.