

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias e Ingenierías**

**Análisis comparativo de modelos de glucosa-insulina para  
paciente virtual con Diabetes Tipo 1**

**Geovanny Daniel Satama Bermeo**

**Karol Jossalyn Quilachamin Simbaña**

**Alvaro Nicollie Torres Cobos**

**Ingeniería en Electrónica y Automatización**

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Ingeniero en Electrónica

Quito, 19 de mayo de 2021

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias e Ingenierías**

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA**

**Análisis comparativo de modelos de glucosa-insulina para  
paciente virtual con Diabetes Tipo 1**

**Geovanny Daniel Satama Bermeo**

**Karol Jossalyn Quilachamin Simbaña**

**Alvaro Nicollie Torres Cobos**

**Nombre del profesor, Título académico**

**Malena Belén Loza Casa, Msc.  
Alberto Esteban Sánchez Terán, PhD.**

Quito, 19 de mayo de 2021

## © DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: Geovanny Daniel Satama Bermeo

Código: 00138700

Cédula de identidad: 1003522289

Lugar y fecha: Quito, 19 de mayo de 2021

Nombres y apellidos: Karol Jossalyn Quilachamin Simbaña

Código: 00112160

Cédula de identidad: 1724151228

Lugar y fecha: Quito, 19 de mayo de 2021

Nombres y apellidos: Alvaro Nicollie Torres Cobos

Código: 00139181

Cédula de identidad: 1719752436

Lugar y fecha: Quito, 19 de mayo de 2021

## **ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN**

**Nota:** El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

## **UNPUBLISHED DOCUMENT**

**Note:** The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

# Análisis comparativo de modelos de glucosa-insulina para paciente virtual con Diabetes Tipo 1

G. Satama-Bermeo, Miembro, IEEE, K. Quilachamin-Simbaña, Miembro, IEEE y A. Torres-Cobos

**Resumen**—La diabetes tipo 1 (DT1) es una enfermedad crónica que se caracteriza por la falta de producción de insulina en el páncreas, que afecta a una gran cantidad de personas en todo el mundo. Los pacientes con DT1 dependen de un constante control y cambios en sus tratamientos, por lo que modelos para pacientes virtuales son fundamentales. Por ello, esta investigación tiene como propósito implementar los modelos Bergman, Hovorka y Cobelli de glucosa-insulina para paciente virtual con diabetes tipo 1. La interfaz gráfica se realizó en Matlab, mediante la aplicación App Designer, que permitió el manejo de los tres modelos matemáticos de regulación de glucosa – insulina y generó resultados del nivel de glucosa en sangre de acuerdo al peso corporal y la ingesta de alimentos. En base a los resultados de los modelos glucosa-insulina implementados, se estableció el comportamiento para cada modelo, la precisión de los datos obtenidos para la cantidad de glucosa en sangre y se determinó las diferencias entre la implementación de un modelo mínimo o un modelo máximo durante la simulación en pacientes virtuales. Por ende, esta investigación funciona como herramienta de apoyo para observar el comportamiento de la regulación de glucosa en sangre con tratamiento de inyección automática de insulina. En un futuro, permitirá la predicción del comportamiento de la regulación de glucosa en casos específicos para mejorar la calidad de vida de los pacientes virtuales con diabetes tipo 1.

**Index Terms**—Diabetes, DT1, Modelo Matemático, Glucosa, Insulina, Paciente virtual, Bergman, Hovorka, Cobelli, hiperglucemia, hipoglucemia.

## I. INTRODUCCIÓN

El término diabetes alude a un grupo de desórdenes metabólicos crónicos caracterizados por cuadros de hiperglucemia, que surgen como consecuencia de una deficiente producción de insulina o uso inapropiado de esta sustancia por parte del cuerpo [1]. Desde hace décadas, la diabetes ha supuesto un desafío de salud pública dada su creciente prevalencia a nivel mundial. Según la Organización Panamericana de la Salud, se estima que para el 2040, alrededor de 109 millones de personas padecerán esta enfermedad [1].

En cuanto a sintomatología, existen manifestaciones comunes entre los individuos con diabetes, que incluyen: visión borrosa, incremento de sed, fatiga, incremento de apetito, hormigueo en extremidades superiores e inferiores, úlceras sin cicatrizar, entre otros [2]. Sumado a esta sintomatología, los

efectos de la diabetes podrían tener repercusiones comprometedoras sobre el corazón, los riñones y otros órganos o tejidos [3]. Por último, existen varios tipos de diabetes, incluyendo la de tipo I y II; la gestacional y la mellitus. De todos estos tipos, la diabetes 1 representa aproximadamente el 10 % de casos en el mundo [2], [3].

La diabetes tipo 1 es una enfermedad considerada autoinmune, ya que, en este tipo de diabetes, el sistema de defensa del cuerpo ataca a las células-beta que son quienes producen la insulina en el páncreas, y como resultado de esto, el cuerpo no es capaz de producir la insulina [4]. Esta enfermedad ataca a personas de cualquier edad, pero en las últimas décadas se ha visto un aumento en niños y jóvenes adultos, asociado a un aumento de la obesidad [5]. La diabetes provoca que el paciente necesite la administración de insulina de forma diaria para que de esta forma se pueda controlar los niveles de glucosa en la sangre, es decir, la importancia de la insulina es realmente vital para las personas con este padecimiento, ya que sin insulina morirían [6].

Como se mencionó anteriormente, en la diabetes tipo 1 el sistema inmunitario del paciente se deshace de manera errónea de las células del páncreas que producen insulina, el organismo detecta a estas células como invasoras y las destruye [7]. Este proceso de destrucción suele tomar una gran cantidad de tiempo, puede durar semanas, meses o incluso años, por esto, la insulina ausente debe recompensarse de alguna forma en el organismo del paciente [8]. Existen tratamientos que tienen como principal objetivo asegurar que el paciente se sienta bien a diario y prevenir o atrasar los problemas de salud a largo plazo, mediante el uso de insulina exógena, el planeamiento de comidas y la actividad física [7].

Los pacientes con diabetes tipo 1 deben recurrir a un tratamiento que comprende 5 aspectos, tomar insulina, realizar un recuento de carbohidratos, grasas y proteínas, el control en el consumo de azúcar consumir alimentos saludables y hacer ejercicio de manera regular para mantener un peso ideal. [9]. La idea del tratamiento es mantener el nivel de azúcar adecuado en la sangre, para lo cual existen algunos tratamientos. El tratamiento que estos pacientes necesiten, ya sea tomar pastillas o recurrir a una inyección antes de comer, es un tratamiento de por vida [9].

Existen varios tipos de insulina, como la Insulina de acción Rápida, la cual se absorbe muy rápido desde el tejido subcutáneo en el torrente sanguíneo, y es por esto que se usa en los tratamientos con insulina, ya que es la más eficiente al momento de controlar el nivel de azúcar en sangre. [10]. La insulina de acción intermedia se absorbe más lento que la de acción rápida y dura más tiempo dentro del cuerpo, ésta se

G.D. Satama-Bermeo, Estudiante de Ingeniería Electronica, Universidad San Francisco de Quito, Quito, 170901 Ecuador (e-mail:gsatama@estud.usfq.edu.ec)

K.J. Quilachamin-Simbaña, Estudiante de Ingeniería Electronica, Universidad San Francisco de Quito, Quito, 170901 Ecuador (e-mail:kjquilachamin@estud.usfq.edu.ec)

A.N. Torres-Cobos, Estudiante de Ingeniería Electronica, Universidad San Francisco de Quito, Quito, 170901 Ecuador (e-mail:antorresc@estud.usfq.edu.ec)

usa para controlar el azúcar en sangre durante la noche o para cuando se está en ayunas o entre cada comida. La insulina de acción prolongada tiene un pico más leve y dura casi todo el día en el cuerpo. [10].

Las pastillas son un tratamiento muy leve, destinado en mayor medida a la prevención, sin embargo, la insulina como tal no se puede tomar por vía oral para reducir los niveles de glucosa en la sangre porque las enzimas en la digestión descomponen la insulina haciendo que el efecto de la misma sea obstaculizado o nulificado [11].

La administración de insulina debe ser por medio de una inyección utilizando una jeringa o por una bomba de insulina. Para las inyecciones se debe usar una aguja muy fina o una pluma de insulina en forma de un esfero. Las opciones comercializables son recargables o no recargables. [11].

Las bombas de insulina por otro lado, son del tamaño de un celular, ésta se mantiene fuera del cuerpo, en los bolsillos o en cinturones diseñados para estas bombas. Un tubo se conecta al reservorio de insulina y a la vez a un catéter que está insertado bajo la piel del abdomen. Estas bombas se programan para suministrar las dosis de insulina de acción rápida de manera automática reemplazando así cualquier tipo de insulina de acción prolongada, ya que funciona como una taza basal de insulina [11].

En el presente trabajo se implementarán 3 modelos de pacientes virtuales, el de Bergman, Hovorka y Cobelli, donde se validarán y compararán los resultados de los modelos con el fin de determinar ventajas y desventajas de cada uno de ellos. Finalmente se implementará una interfaz gráfica, la misma que mostrará gráficas relevantes de glucosa, además incluye una tabla de alimentos con los respectivos gramos de cabohidratos para que el usuario tenga un recuento certero de la cantidad de carbohidratos que va a consumir.

## II. METODOLOGÍA

### II-A. MODELO DE REGULACIÓN DE GLUCOSA-INSULINA DE BERGMAN

El modelo mínimo de Richard Bergman consta de 3 compartimentos los cuales son descritos con una ecuación cada uno. Este modelo se usa debido a la facilidad para entender los procesos generales entre glucosa e insulina y además es posible ajustar con diferentes mecanismos de control [12].

La Figura 1 representa el funcionamiento del modelo con sus 3 compartimentos, en donde se tiene como entradas principales la insulina exógena y la perturbación de comida; y como salida se observa la glucosa en plasma [13].

Las ecuaciones 1, 2, 3 y 4 representan de manera matemática los subsistemas anteriores [14]:

$$\frac{dG}{dt} = -P_1G - X(G + G_b) + D(t) \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = -n(I + I_b) + \frac{U(t)}{V_1} \quad (2)$$

$$\frac{dX}{dt} = -P_2X + P_3I \quad (3)$$

$$D(t) = \frac{D_g A_g t e^{-\frac{t}{T_{maxI}}}}{V_g t^2_{maxG}} \quad (4)$$

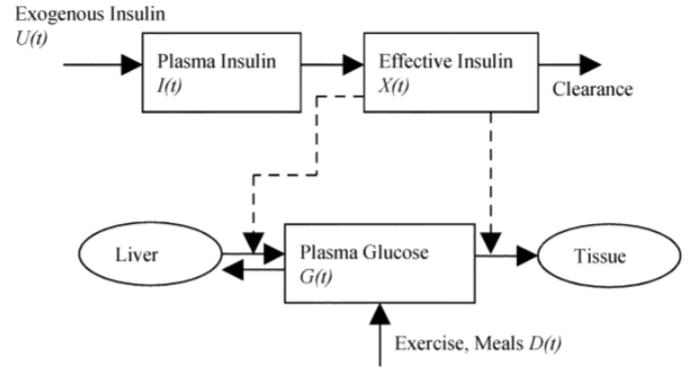


Figura 1: Diagrama del modelo de Bergman [13]

Donde:

$G(t)$  : Es la concentración en plasma de la Glucosa.

$I(t)$  : Es la concentración en plasma de la Insulina.

$X(t)$  : Es proporcional a la concentración en plasma de la Insulina en el compartimento remoto.

$D(t)$  : Es la perturbación de la glucosa debido a la comida.

$U(t)$  : Es el flujo de insulina exógena.

$I_b$  : Insulina basal.

$D_g$  : Gramos de carbohidrato ingeridos.

El cuadro I muestra las constantes utilizadas para el diseño de un paciente con Diabetes tipo 1 en el modelo de Bergman. [14]

Cuadro I: Parámetros del modelo de Bergman

Símbolo	Cantidad	Valor	Fuente
$P_1$	Tasa de decaimiento	$0,028min^{-1}$	[15]
$P_2$	Cte. de tiempo del compartimento remoto	$0,025min^{-1}$	[15]
$P_3$	Ganancia de plasma-insulina	$1,3 \cdot 10^{-5}(L/mUmin^{-1})$	[15]
$V_1$	Volumen del compartimento de insulina	12L	[15]
$A_g$	Biohabilidad del carbohidrato	0,8(adimensional)	[15]
$T_{maxg}$	Tiempo máximo de absorción de glucosa	40min	[15]
$T_{maxI}$	Tiempo máximo de absorción de Insulina	55min	[15]
$n$	Tasa de decaimiento	$5/54min^{-1}$	[15]

Finalmente, para el diseño del controlador PID implementado, se partió del PID diseñado en [16], luego se modificó manualmente los parámetros del PID para este modelo de Bergman. El cuadro II muestra los parámetros del PID usados en este trabajo.

### II-B. MODELO DE REGULACIÓN DE GLUCOSA – INSULINA DE HOVORKA

El modelo de Hovorka, también denominado modelo de Cambridge, fue presentado por un grupo de investigación

Cuadro II: Parámetros del controlado PID para el modelo de Bergman

Parámetro	Valor
$K_c$	-2.7
$tao_i$	200
$tao_d$	15

liderado por el Profesor Hovorka de la Universidad de Cambridge [17]. Este sistema es un modelo regulador de glucosa-insulina definido por la relación entrada-salida entre la insulina subcutánea proporcionada al paciente y la concentración de la glucosa en el organismo de la persona [17]. Existen dos variables de entrada que definen el desarrollo de este sistema y son: la infusión de insulina exógena y la comida que ingiere el paciente en un tiempo determinado. La cantidad de glucosa se la define como la principal salida, sin embargo también se puede observar el comportamiento de los subsistemas que conforman este modelo. Como se observa en la Figura 2, este modelo consiste en una estructura compartimental de la cinética de la glucosa y la acción de la insulina. Dentro de su estructura presenta además un submodelo de absorción de la glucosa, un submodelo de acción de la insulina y un submodelo de la cinética de la glucosa [17].

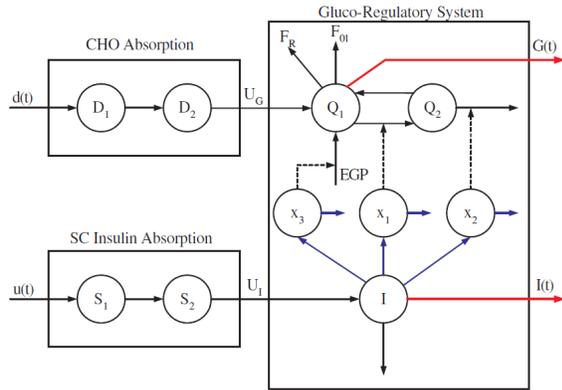


Figura 2: Diagrama Modelo de Hovorka [18].

**II-B1. Absorción de la Glucosa:** Como se puede observar en la Figura 3, el submodelo de absorción de la glucosa en el intestino está determinado por dos compartimentos que describen la absorción de carbohidratos y la conversión en glucosa [19]. Este proceso está definido por la cantidad de carbohidratos ingeridos por el paciente en un tiempo  $t$ , a partir de este valor la cadena de compartimentos trabajará con una tasa de transferencia idéntica y se obtendrá la tasa de absorción intestinal de la glucosa [19]. Este submodelo está definido por las ecuaciones diferenciales 5, 6, 7, 8.

$$\frac{dG_1(t)}{dt} = A_G D(t) - \frac{1}{t_{max,G}} G_1(t) \quad (5)$$

$$\frac{dG_2(t)}{dt} = \frac{1}{t_{max,G}} G_1(t) - \frac{1}{t_{max,G}} G_2(t) \quad (6)$$

$$U_G(t) = \frac{1}{t_{max,G}} G_2(t) \quad (7)$$

$$D(t) = \frac{1000}{M_{wG}} d(t) \quad (8)$$

Donde:

$G_1(t)$  : Cantidad de glucosa en el compartimento accesible.

$G_2(t)$  : Cantidad de glucosa en el compartimento no accesible.

$t_{max,G}$  : Constante de tiempo de absorción de CHO.

$D(t)$  : Cantidad de carbohidratos consumidos en el tiempo  $t$ .

$A_G$  : Factor que describe la utilización de carbohidratos.

$U_G$  : Tasa de absorción de la glucosa.

$d(t)$  : Cantidad de carbohidratos consumidos en el tiempo  $t$ .

$M_{wG}$  : Peso molecular de la glucosa.

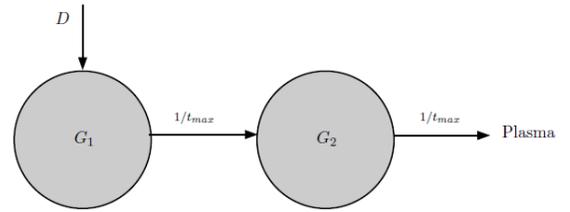


Figura 3: Submodelo de absorción de glucosa [20].

**II-B2. Absorción de Insulina:** La insulina administrada al paciente es por vía subcutánea, para describir la tasa de absorción de la insulina de acción rápida inyectada hacia el torrente sanguíneo existen varios modelos propuestos para su representación [21]. En la Figura 4, se puede observar que, la absorción de insulina de acción rápida, administrada por vía subcutánea, es representada por una cadena de dos compartimentos  $S_1$  y  $S_2$ , y la tasa de absorción de insulina es dependiente del funcionamiento de estos dos compartimentos [2]. Es así que este submodelo está definido por las ecuaciones diferenciales 9-12:

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad (9)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (10)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e I(t) \quad (11)$$

$$U_I(t) = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (12)$$

Donde:

$S_1(t)$  : Masa de insulina en el compartimento accesible.

$S_2(t)$  : Masa de insulina en el compartimento no accesible.

$I(t)$  : Concentración de insulina en plasma.

$u(t)$  : Bolo administrado de insulina.

$t_{max,I}$  : Tiempo máximo de absorción de inyección subcutánea de insulina de acción rápida.

$U_I(t)$  : Tasa de absorción de insulina.

$k_e$  : Tasa de eliminación parcial del plasma.

$V_I$  : Volumen de distribución de la insulina.

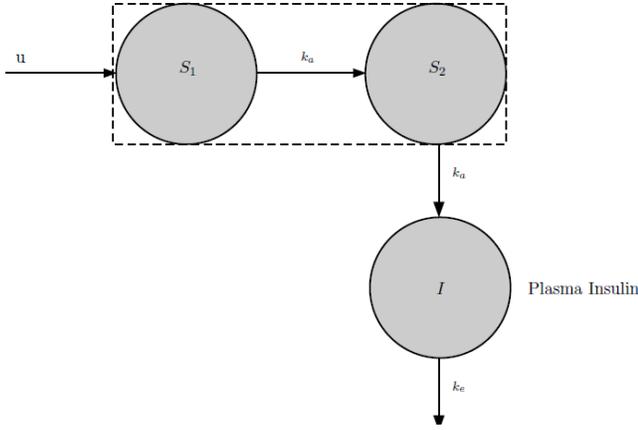


Figura 4: Submodelo insulina subcutánea [20].

**II-B3. Submodelo Glucosa:** El submodelo que representa la glucosa en plasma incluye dos compartimentos y son representados mediante dos variables de estado  $Q_1$  y  $Q_2$  (Figura 5), que representan la glucosa en el torrente sanguíneo y la glucosa en el tejido periférico como los músculos, respectivamente. Además, este modelo describe: la tasa de absorción intestinal de la glucosa  $U_G$ , el consumo por el sistema nervioso central  $F_{01}^C$ , la excreción renal de glucosa en los riñones  $F_R$ , la captación insulino dependiente de la glucosa en los músculos  $x_1(t) Q_1(t)$ , la transferencia de glucosa desde el tejido periférico a la sangre  $k_{12}Q_2(t)$  y la liberación endógena de glucosa por el hígado  $EGP_0[1 - x_3(t)]$ . Cabe recalcar que la insulina tiene un papel importante en la captación de glucosa en los músculos, en el control de la liberación de glucosa del hígado, y también las altas concentraciones de insulina inhiben la liberación de la glucosa. A concentraciones bajas de glucosa, el consumo  $F_{01}^C$ , es proporcional a la concentración de glucosa,  $G(t)$ , mientras que es constante cuando la concentración de glucosa no es baja. La tasa de excreción de glucosa en los riñones es cero a menos que la concentración de glucosa sea alta, es decir  $G \geq R_{thr}$ , en este caso es afín en la concentración de glucosa [18]. Finalmente, el submodelo de la glucosa esta descrito mediante las siguientes ecuaciones diferenciales 13-17:

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = \left[ \frac{F_{01}^C}{V_G G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12}Q_2(t) - F_R + U_G(t) + EGP_0[1 - x_3(t)] \quad (13)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = x_1(t) Q_1(t) + [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t) \quad (14)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \quad (15)$$

$$F_{01}^C(t) = \begin{cases} F_{01} & G \geq 4,5 \\ F_{01} \frac{G(t)}{4,5} & G < 4,5 \end{cases} \quad (16)$$

$$F_R(t) = \begin{cases} R_{cl} (G - R_{thr}) V_G & G \geq R_{thr} \\ 0 & G < R_{thr} \end{cases} \quad (17)$$

Donde:

$Q_1(t)$  : Masa de la glucosa en el compartimento accesible.  
 $Q_2(t)$  : Masa de la glucosa en el compartimento no accesible.

$G(t)$  : Concentración de glucosa en plasma.

$F_R$  : Limpieza renal de la glucosa.

$F_{01}^C$  : Flujo de glucosa no insulino dependiente.

$k_{12}$  : Tasa de transferencia del compartimento accesible al inaccesible.

$V_G$  : Distribución de glucosa en el compartimento accesible.

$R_{thr}$  : Umbral de glucosa para la limpieza renal.

$R_{cl}$  : Constante de limpieza renal.

$EGP_0$  : Producción de la insulina endógena extrapolada a cero la concentración de insulina.

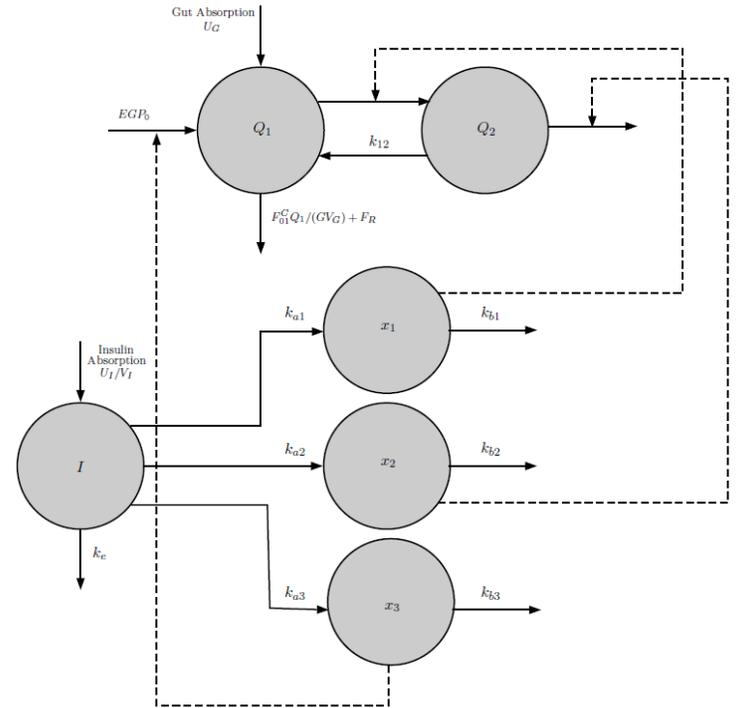


Figura 5: Sistema Glucosa-Insulina [20].

**II-B4. Submodelo Acción de la insulina:** La acción de la insulina se rige por la influencia sobre el transporte y la distribución, la utilización y fosforilación de la glucosa en el tejido adiposo, y la producción endógena en el hígado. Además, en este modelo se representan las tasas de sensibilidad a la insulina para el transporte, la distribución y la producción endógena de la glucosa, y de igual forma las tasas constantes de activación y desactivación [21]. Este submodelo esta caracterizado por las siguientes ecuaciones diferenciales 18, 19 y 20, y en la Figura 5 se observa la relación entre estas ecuaciones:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = -k_{a1}x_1(t) + S_{IT}k_{b1}I(t) \quad (18)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = -k_{a2}x_2(t) + S_{ID}k_{b2}I(t) \quad (19)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = -k_{a3}x_3(t) + S_{IE}k_{b3}I(t) \quad (20)$$

Donde:

$x_1(t)$  : Efecto remoto de la insulina sobre la distribución de la glucosa.

$x_2(t)$  : Efecto remoto de la insulina sobre la disposición de la glucosa.

$x_3(t)$  : Efecto remoto de la insulina sobre la producción endógena de la glucosa.

$k_{ai}$  : Tasa de activación.

$k_{bi}$  : Tasa de desactivación.

$S_{IT} = \frac{k_{a1}}{k_{b1}}$  : Sensibilidades de la insulina para el transporte de glucosa.

$S_{ID} = \frac{k_{a2}}{k_{b2}}$  : Sensibilidades de la insulina para la distribución de glucosa.

$S_{IE} = \frac{k_{a3}}{k_{b3}}$  : Sensibilidades de la insulina para la producción de glucosa.

**II-B5. Constantes y parámetros del modelo:** En el cuadro III y IV se pueden observar las constantes y los parámetros necesarios para el funcionamiento del modelo de Hovorka.

Cuadro III: Constantes modelo Hovorka.

Símbolo	Cantidad	Valor	Fuente
$k_{12}$	Tasa de transferencia	$0,066 \text{min}^{-1}$	[19]
$k_{a1}$	Tasa de desactivación	$0,066 \text{min}^{-1}$	[19]
$k_{a2}$	Tasa de desactivación	$0,06 \text{min}^{-1}$	[19]
$k_{a3}$	Tasa de desactivación	$0,03 \text{min}^{-1}$	[19]
$k_e$	Eliminación de insulina desde el plasma	$0,138 \text{min}^{-1}$	[19]
$V_I$	Volumen de distribución de insulina	$0,12 \text{kg}^{-1}$	[19]
$V_G$	Volumen de distribución de glucosa	$0,16 \text{kg}^{-1}$	[19]
$A_G$	Biodisponibilidad de carbohidratos (CHO)	0,8 (adimensional)	[21]
$t_{max,G}$	Tiempo máximo de absorción de CHO	40min	[21]

Cuadro IV: Parámetros modelo Hovorka.

Símbolo	Cantidad	Valor	Fuente
$*S_{IT}^{fb}$	Sensibilidad de distribución/transporte de insulina.	$51,2 * 10^{-4} \text{min}^{-1} \cdot \text{mUL}^{-1}$	[19]
$*S_{ID}^{fb}$	Sensibilidad de eliminación de insulina.	$8,2 * 10^{-4} \text{min}^{-1} \cdot \text{mUL}^{-1}$	[19]
$*S_{IE}^{fb}$	Sensibilidad de EGP de insulina.	$520 * 10^{-4} \text{mUL}^{-1}$	[19]
$EGP_0$	Concentración de insulina EGP. extrapolado a cero.	$0,0161 \text{mmolkg}^{-1} \text{min}^{-1}$	[19]
$F_{01}$	Flujo de glucosa no insulino dependiente	$0,0097 \text{mmolkg}^{-1} \text{min}^{-1}$	[18]
$t_{max,I}$	Tiempo máximo de absorción de la inyección subcutánea de insulina de acción rápida	55min	[21]

**II-B6. Modelo de orden reducido :** Existen varios tipos de sistemas a controlar que van aumentando su complejidad a medida que avanza la tecnología, es decir, estos sistemas generalmente dejan de ser lineales, y tienen varias entradas y salidas que dificultan su control; observando el comportamiento y la dinámica de cualquier sistema se puede reducir su orden, por lo general este análisis se hace mediante su curva

de reacción [22]. La aproximación es una alternativa que se utiliza para analizar los sistemas a controlar, en este caso, se utilizará la aproximación a un modelo de primer orden con retardo FOPDT, y a partir de esta aproximación se diseña y sintoniza el controlador, haciendo de su implementación más sencilla [23].

“La curva de reacción es la respuesta en lazo abierto que se obtiene al excitar al sistema en su punto de operación con una entrada de tipo escalón” [24] como se muestra en la Figura 6. El modelo de primer orden de la señal a controlar se obtiene desde cuando se aplica la excitación al sistema, hasta cuando llega a un punto donde se mantiene constante, con una ganancia  $k$ , constante de tiempo  $\tau$  y tiempo muerto  $t_0$ ; estos parámetros permiten representar la función de transferencia del sistema, como se muestra en la ecuación 21, donde  $U(s)$  es la entrada del sistema y  $Y(s)$  es la señal de salida (variable a controlar) [24].

$$\frac{Y(s)}{U(s)} = \frac{k e^{-t_0 s}}{\tau s + 1} \quad (21)$$

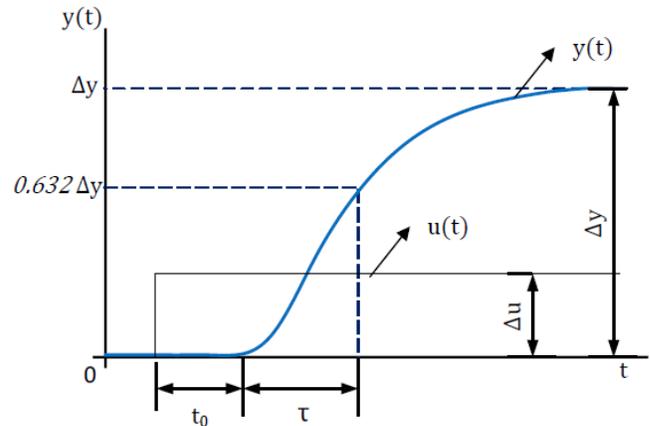


Figura 6: Curva de reacción [24].

**II-B7. Obtención de parámetros de la aproximación FOPDT:** Para obtener los parámetros de la aproximación de orden reducido se debe conseguir la respuesta del modelo de glucosa-insulina de Hovorka. Para este proceso se excitará al sistema con un cambio escalón, este caso, se utiliza un cambio de referencia del 10% [23]. Para obtener los parámetros de la aproximación se utilizará el método de Smith de los dos puntos, esta técnica se basa en establecer al menos dos puntos de coincidencia entre el modelo y el proceso real [23]. Para este caso, utilizaremos 28,3%( $t_1$ ) y el 63,2%( $t_2$ ) del valor final obtenido, como se observa en la Figura 6, estos instantes de los porcentajes planteados se calcularán con las ecuaciones 22 y 23.

$$t_1 = t_0 - \frac{\tau}{3} \quad (22)$$

$$t_2 = t_0 + \tau \quad (23)$$

A partir de estas ecuaciones se obtienen los parámetros del modelo de primer orden con retardo, siendo la ecuación 24

el tiempo de retardo y la ecuación 25 la formula final de la constante de tiempo. Por otro lado, se tiene que la ganancia  $k$  es la relación entre el cambio de la respuesta y el cambio que se tiene entre la entrada del proceso, es así como esta ganancia está determinada por la ecuación 26 [24]. Todos estos parámetros que se van a obtener, es decir,  $k, t_0, \tau$  son variables que serán utilizados para realizar la sintonización del controlador.

$$t_0 = t_2 - \tau \tag{24}$$

$$\tau = 1,5(t_2 - t_1) \tag{25}$$

$$k = \frac{\Delta Y}{\Delta U} \tag{26}$$

**II-B8. Diseño del controlador tipo PID:** Un controlador PID consiste en tres modos básicos: el proporcional, el integral y el derivativo, estos términos se refieren directamente a las acciones de control que son tomadas usualmente en base al error [25]. La parte proporcional del PID es la amplificación del error a través de una ganancia  $k_p$ , con esto se reduce el error en estado estacionario y aumenta la rapidez de la respuesta del sistema; la parte integral permite generar una salida proporcional al error acumulado, haciendo lento al sistema y reduciendo el error en estado estacionario; la parte derivativa mejora el amortiguamiento del sistema, y permite aumentar la acción proporcional y así aumentar la velocidad de respuesta [26]. Para el controlador tipo PID se tiene la Ecuación 27.

$$u(t) = K_p e(t) + \frac{K_p}{T_i} \int_0^t e(\tau) dt + K_p T_d \frac{de(t)}{dt} \tag{27}$$

Donde:

$u(t)$  : Salida del controlador.

$e(t)$  : Señal del error.

$K_p$  : Ganancia de la acción proporcional.

$T_i$  : Constante de tiempo para la acción integral.

$T_d$  : Constante de tiempo para la acción derivativa.

Para determinar estos valores, Dahlin plantea una alternativa de sintonización para los controladores PID, como se muestra en el Cuadro V. Cabe recalcar que esta sintonización será una base para la determinación final de cada parámetro de sintonización.

Cuadro V: Parámetros de sintonización del controlador tipo PID.

Controlador / Parámetro	PID
$K_p$	$\frac{\tau}{2 k t_0}$
$T_i$	$\tau$
$T_d$	$0,5 t_0$

**II-C. MODELO DE REGULACIÓN DE GLUCOSA – INSULINA DE COBELLI**

Cobelli, junto con su equipo de investigación, desarrolló un modelo de simulación del sistema glucosa-insulina con datos tomados de 204 individuos sanos, los cuales fueron sometidos a un protocolo de trazadores de glucosa, con lo cual se obtuvo flujos de glucosa e insulina durante una comida. El

modelo posee dos subsistemas principales, glucosa e insulina, los cuales serán descritos por compartimentos [7].

La dinámica de la glucosa-insulina en seres humanos se describe en [17], donde se muestran 6 subsistemas. Además, se incluyen 14 ecuaciones que representan: la relación entre la concentración de glucosa e insulina en el torrente sanguíneo; el flujo de glucosa en cuanto a su tasa de aparición, producción interna, utilización y excreción renal; el flujo de secreción y degradación de la insulina. En la Figura 7, se describe el modelo matemático donde cada subsistema representa una interacción.

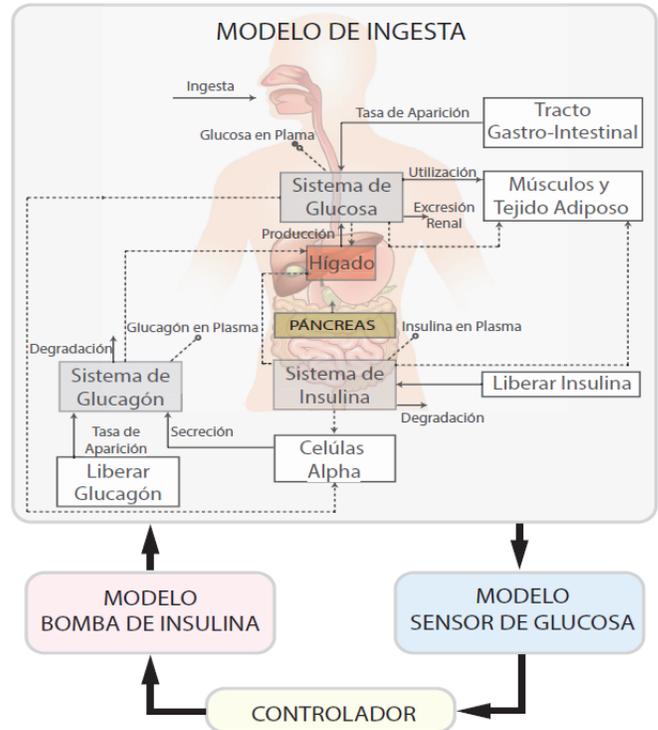


Figura 7: Esquema conceptual del modelo matemático de regulación de glucosa insulina de Cobelli y Dalla Man [27].

Este modelo es empleado para simular un sujeto sano con una o tres comidas, considerando la variabilidad de la sensibilidad a la insulina así como la respuesta por parte de las células beta. La característica principal que se observa en el modelo es el detalle del tránsito de glucosa en el tracto gastrointestinal. Para simular personas con diabetes tipo 1, se ha utilizado el modelo original reemplazando la secreción insulínica por un modelo cinético de la insulina subcutánea. Se incrementó la síntesis endógena de glucosa para captar un mayor nivel de glucosa basal en la persona con diabetes tipo 1.

**II-C1. Subsistema de glucosa:** En el subsistema de glucosa se modela los distintos flujos de glucosa a través del organismo como se muestra en la Figura 8. En este modelo, se establece un transporte de glucosa entre el plasma sanguíneo y los tejidos musculares y adiposos, además se considera flujos de glucosa que entran o salen de otros módulos del modelo,

por ejemplo, la glucosa producida por el hígado, la absorción intestinal de carbohidratos.

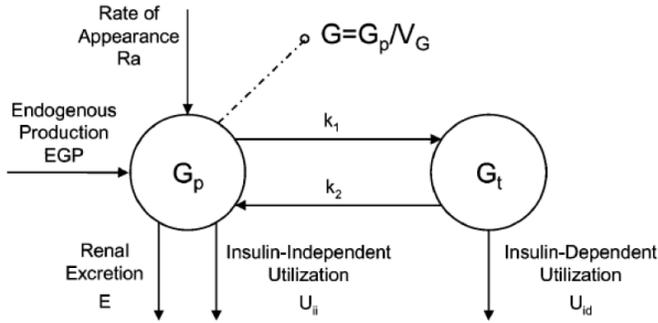


Figura 8: Esquema del subsistema de glucosa [28].

Para la descripción de la dinámica de la glucosa se usan 3 ecuaciones diferenciales, las que se encuentran en las ecuaciones 28-30:

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii} - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G(t) \quad (28)$$

$$G_p(0) = G_{pb}$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t) \quad G_t(0) = G_{tb} \quad (29)$$

$$G(t) = \frac{G_p}{V_G} \quad G(0) = G_b \quad (30)$$

Donde:

$Ra$  : Tasa de aparición de la glucosa en el plasma debido a la comida,  $mg/(Kg \cdot min)$ .

$EGP$  : Producción endógena de glucosa, es la glucosa producida por el hígado.

$U_{ii}$  : Utilización independiente de insulina, es el consumo de glucosa no relacionada con la producción de insulina, principalmente por el cerebro y glóbulos rojos.

$E$  : Excreción renal, es la expulsión de glucosa por los riñones.

$G_p$  : Cantidad de glucosa en el plasma sanguíneo,  $(mg/Kg)$ .

$G_t$  : Cantidad de glucosa en los tejidos,  $(mg/Kg)$ .

$k_1, k_2$  : Constantes de tiempo en ambos compartimientos,  $(min^{-1})$ .

$V_G$  : Cantidad de plasma sanguíneo por unidad de masa corporal,  $(dL/Kg)$ .

Las condiciones iniciales para las ecuaciones van a depender de la concentración basal de la glucosa  $G_b$  en estado permanente, estado al que el sistema regresa cuando ha metabolizado la comida. A partir de la concentración de glucosa se puede obtener la cantidad de glucosa en el plasma a partir de la ecuación 31:

$$G_p(0) = G_b \cdot V_G \quad (31)$$

Además, la glucosa basal en los tejidos puede ser obtenida despejando de la ecuación 28, obteniendo como resultado la ecuación 32:

$$G_{tb} = \frac{U_{ii} - EGP_b + k_1 G_{pb}}{k_2} \quad (32)$$

**II-C2. Subsistema de insulina:** En este subsistema se representa el transporte de insulina entre el plasma sanguíneo y el hígado como se muestra en la Figura 9. Además, se considera la utilización de insulina por las células del organismo para metabolizar la glucosa y la secreción de insulina por las células beta del páncreas.

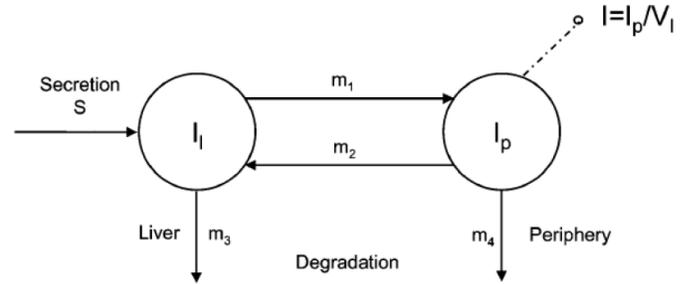


Figura 9: Esquema del subsistema de insulina [28].

3 ecuaciones diferenciales son empleadas para la descripción de la cinética de insulina, en la cuál el flujo de insulina, proveniente de los compartimientos subcutáneos, ingresa en el torrente sanguíneo para luego degradarse en el hígado y en la periferia. Las ecuaciones 33-35 que describen el subsistema se presentan a continuación:

$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3(t)) I_l(t) + m_2 I_p(t) + S(t) \quad (33)$$

$$I_l(0) = I_{lb}$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) I_p(t) + m_1 I_l(t) \quad I_p(0) = I_{pb} \quad (34)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I} \quad I(0) = I_b \quad (35)$$

Donde:

$I_l$  : Cantidad de insulina en el hígado,  $pmol/Kg$ .

$I_p$  : Cantidad de insulina en el plasma,  $pmol/Kg$ .

$I$  : Concentración de insulina en el torrente sanguíneo,  $pmol/L$ .

$S(t)$  : Secreción de insulina.

$m_1, m_2, m_4$  : Constantes de tiempo de los intercambios entre compartimientos,  $(min^{-1})$ .

$m_3$  : Tasa de degradación de insulina en el hígado,  $(min^{-1})$ .

La tasa de degradación de insulina en el hígado  $m_3(t)$ , es dependiente de la extracción hepática  $HE(t)$ , la cual se encuentra controlada por la secreción de insulina  $S(t)$ . En estado permanente, la extracción hepática es constante  $HE_b$ . El objetivo de obtener la extracción hepática variante en el tiempo es mostrar que durante las comidas no se necesita eliminar el exceso de insulina ya que el cuerpo la emplea.

La ecuación 36 y 37 reflejan la variación de extracción hepática en dirección opuesta a la secreción insulínica. Debido a que durante la ingesta de alimento aumenta la secreción de insulina  $S(t)$ , la cual tiende a reducir de cantidad cuando es eliminada por el hígado.

$$m_3(t) = \frac{HE(t) \cdot m_1}{1 - HE(t)} \quad m_3(0) = \frac{HE(b) \cdot m_1}{1 - HE(b)} \quad (36)$$

$$HE(t) = -m_5 S(t) + m_6 \quad HE(0) = HE_b \quad (37)$$

Las condiciones iniciales dependen del estado basal (ayuno). Las ecuaciones que describen el estado basal son 38-40. En estado permanente, aproximadamente el 60% de la degradación de la insulina es atribuido al hígado por lo que  $HE_b$  toma el valor de 0.6.

$$I_{pb} = \frac{(2/5) S_b}{m_4} (1 - HE_b) \quad (38)$$

$$I_{lb} = \frac{S_b - m_4 I_{pb}}{m_3(0)} \quad (39)$$

$$I_b = \frac{I_{pb}}{V_I} \quad (40)$$

**II-C3. Producción endógena de glucosa:** Este compartimiento es el encargado de modelar el hígado, con el objetivo de establecer el flujo de glucosa producida de forma endógena en función de las cantidades de glucosa e insulina en el plasma, de tal forma que el hígado logre regular el flujo de glucosa como se muestra en la Figura 10. Debido a que el organismo también genera glucosa como parte de su actividad.

El nivel de glucosa hepática es representado por la constante  $k_{p1}$ ; además, presenta componentes variables que disminuyen la síntesis de glucosa directamente proporcional a la cantidad de glucosa e insulina en el plasma en un periodo de tiempo determinado. La producción endógena se encuentra restringida a no ser negativa.

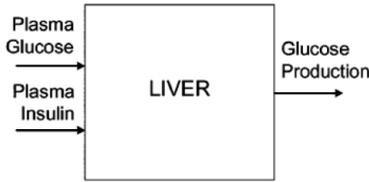


Figura 10: Esquema del modelo del hígado [29].

La dinámica del hígado es descrita matemáticamente con la ecuación 41:

$$\begin{aligned} EGP(t) &= k_{p1} - k_{p2} G_p(t) - k_{p3} I_d(t) - k_{p4} I_{po}(t) \\ EGP(0) &= EGP_b \end{aligned} \quad (41)$$

Donde:

$I_{po}$  : Concentración de insulina en la vena porta hepática,  $pmol/L$ .

$I_d$  : Concentración de insulina retrasada,  $pmol/L$ .

$k_{p1}$  : Producción base de glucosa, en ausencia de glucosa e insulina,  $mg/(kgmin)$ .

$k_{p2}$  : Efectividad en la producción de glucosa por el hígado,  $(min^{-1})$ .

$k_{p3}, k_{p4}$  : Influencia de la insulina en la producción de glucosa,  $\frac{mg}{(kgmin)} \cdot pmol/L$ .

La dependencia de valores previos de insulina se obtendrán a través de un sistema de dos compartimentos, representados en las ecuaciones 42 y 43:

$$\dot{I}_1(t) = -k_i(I_1(t) - I(t)) \quad I_1(0) = I_b \quad (42)$$

$$\dot{I}_d(t) = -k_i(I_d(t) - I_1(t)) \quad I_d(0) = I_b \quad (43)$$

En donde,  $k_i (min^{-1})$  es el efecto en la variación de insulina en la producción de glucosa endógena.

**II-C4. Absorción de glucosa:** El objetivo de este compartimiento es representar el tracto gastrointestinal para cuantificar el transporte de glucosa al plasma sanguíneo vía absorción intestinal en función de la ingesta de carbohidratos y el tiempo transcurrido como se muestra en la Figura 11.



Figura 11: Esquema del modelo del tracto gastrointestinal [29].

El modelo comprende 3 ecuaciones diferenciales que describen el flujo de glucosa a través del estómago, el cual está representado por 2 de estas ecuaciones (44 y 45), y el intestino por una sola ecuación 46.

La representación del sistema gastrointestinal se encuentra representado en la ecuación 47.

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} Q_{sto1}(t) + D\delta(t) \quad (44)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) Q_{sto2}(t) + k_{gri} Q_{sto1}(t) \quad (45)$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) Q_{sto2}(t) \quad (46)$$

$$Ra(t) = \frac{f \cdot k_{abs}}{BW} \cdot Q_{gut}(t) \quad (47)$$

Donde:

$Q_{sto}$  : Cantidad de glucosa en el estómago,  $(mg)$ .

$Q_{sto1}$  : Cantidad de glucosa en estado sólido en el estómago,  $(mg)$ .

$Q_{sto2}$  : Cantidad de glucosa disuelta en el estómago,  $(mg)$ .

$Q_{gut}$  : Cantidad de glucosa en el intestino,  $(mg)$ .

$k_{gri}$  : Tasa de trituración,  $(min^{-1})$ .

$k_{abs}$  : Tasa de constante de absorción intestinal,  $(min^{-1})$ .

$f$  : Fracción de absorción intestinal que aparece en plasma,  $(adimensional)$ .

$D$  : Cantidad de glucosa ingerida,  $(mg)$ .

$BW$  : Peso Corporal,  $(Kg)$ .

$R_a$  : Cantidad de glucosa que pasa al sistema circulatorio,  $(mg/Kg/min)$ .

$k_{empt}(Q_{sto})$  : Tasa constante de vaciado gástrico la cual es una función no lineal de,  $(Q_{sto})$ ,  $(min^{-1})$ .

El modelo considera que la tasa de vaciado estomacal  $k_{empt}$  no es constante, ya que tiene una dependencia no lineal con la cantidad de nutrientes presentes. Por esta razón, contempla la cantidad de glucosa, al ser una aproximación aceptable para el propósito en contemplación. Para su modelación, en [30] se propone la ecuación 48:

Tasa constante de vaciado gástrico  $(k_{empt}(Q_{sto}))$ .

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{ \tanh[\alpha(Q_{sto} - b.D)] - \tanh[\beta(Q_{sto} - C.D)] + 2 \} \quad (48)$$

Siendo  $Q_{sto}$  la cantidad total de glucosa en el estómago ( $Q_{sto1} + Q_{sto2}$ ). Mientras que  $\alpha$  (49) y  $\beta$  (50) se obtienen imponiendo condiciones a  $k_{empt}$ , tal que  $k_{empt} = k_{max}$  para  $Q_{sto} = DyQ_{sto} = 0$ .

$$\alpha = \frac{5}{2D(1-b)} \quad (49)$$

$$\beta = \frac{5}{2Dc} \quad (50)$$

**II-C5. Utilización de glucosa:** Este subsistema alude al consumo de glucosa por parte de músculos y tejidos adiposos como se muestra en la Figura 12. El uso de glucosa contempla dos componentes; el primero es el uso de insulina independiente  $U_{ii}$ , en el primer compartimento, y la captación de glucosa por parte del cerebro y los eritrocitos. El segundo componente es el uso de insulina dependiente  $U_{id}$ , en el compartimento remoto, que depende no linealmente de la glucosa en los tejidos.

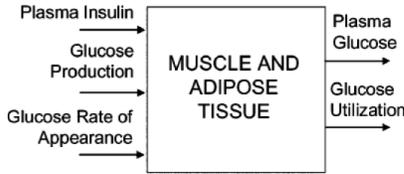


Figura 12: Esquema del modelo de los músculos y el tejido adiposo [29].

La utilización de glucosa total  $U(t)$  (51) queda representada por sus dos componentes, de tal forma que:

$$U(t) = U_{ii} + U_{id} \quad (51)$$

■ **Consumo de glucosa independiente de la insulina.**

La glucosa que es consumida por el cerebro y los glóbulos rojos, es considerada una constante, representada por la ecuación 52:

$$U_{ii} = F_{cns} \quad (52)$$

Donde:

$F_{cns}$  : Absorción de glucosa por parte del cerebro y eritrocitos,  $mg/(kg \text{ min})$ .

■ **Consumo de glucosa dependiente de la insulina.**

Asociado con la cantidad de glucosa presente en los tejidos ( $G_t(t)$ ) y la cantidad de insulina que pasa al líquido intersticial  $X(t)$ ; sigue la ecuación de Michaelis-Menten (53):

$$U_{id} = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (53)$$

Donde:

$K_m$  y  $V_m$  constituyen cantidades dependientes linealmente de la insulina en el líquido intersticial  $X(t)$ . El contacto de la insulina con el tejido graso conlleva que el músculo estimule

la absorción de glucosa en la proporción indicada por las ecuaciones 54-56.

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx}X(t) \quad (54)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t) \quad (55)$$

$$\dot{X}(t) = -\rho_{2U}X(t) + \rho_{2U}(I(t) - I_b) \quad (56)$$

Donde:

$\rho_{2U}$  : Tasa de acción de la insulina en el uso de glucosa, ( $min^{-1}$ ).

$V_m(X(t))$  : Primer parámetro de Michaelis Menten,  $mg/kg/min$ .

$V_{m0}$  : Valor de  $V_m$  a valor nulo de  $X$ .

$V_{mx}$  : Tasa de incremento de  $V_m$ .

$X(t)$  : Insulina en el fluido intersticial, ( $pmol/L$ ).

$K_m(X(t))$  : Segundo parámetro de Michaelis Menten,  $mg/kg/min$ .

$K_{m0}$  : Valor de  $K_m$  a valor nulo de  $X$ .

$K_{mx}$  : Tasa de incremento de  $K_m$ .

$I(t)$  : Insulina en el plasma, ( $pmol/L$ ).

$I_b$  : Insulina en el plasma en estado basal, ( $pmol/L$ ).

**II-C6. Excreción renal de glucosa:** La excreción de glucosa por el riñón se produce cuando la glucosa plasmática  $G_p(t)$  sobrepasa un umbral  $k_{e2}$ . Esta excreción puede ser modelada mediante una relación lineal con la glucosa plasmática como se muestra en la ecuación 57.

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1}(G_p(t) - k_{e2}) & \text{si } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (57)$$

Donde:

$k_{e1}$  : Tasa de filtración glomerular.

$k_{e2}$  : Umbral renal para la glucosa.

**II-C7. Secreción de insulina:** La secreción de insulina tiene lugar en el páncreas, por lo que en este órgano radica la diferencia entre una persona sana y una persona con diabetes tipo 1 y 2. Este compartimento modela las células beta del páncreas, que son los actores secretores de insulina. Este subsistema tiene gran relevancia dentro del modelo como se muestra en la Figura 13. Según el nivel de glucosa en la sangre, se segrega insulina en determinada cantidad.

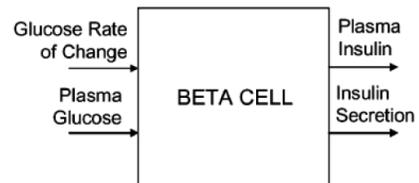


Figura 13: Esquema del modelo de las células beta del páncreas [29].

Resulta relevante obtener la señal  $S(t)$  (58) que representa la secreción de insulina en el páncreas y que se expresa en  $pmol/(kg \text{ min})$ . Esta cantidad guarda una relación directamente proporcional con la insulina en la vena porta hepática.

$$S(t) = \gamma I_{po}(t) \quad (58)$$

Por otra parte, la síntesis de insulina depende de la cantidad de glucosa en el torrente sanguíneo respecto a la glucosa basal  $G_b$ , así como también de la derivada de la concentración de glucosa plasmática  $\dot{G}(t)$ .

La producción de insulina alcanza sus valores máximos cuando la glucosa se encuentra por debajo de los valores de glucosa basal y la derivada es positiva:

$$\dot{I}_{po}(t) = \gamma I_{po}(t) + S_{po}(t) \quad I_{po}(0) = I_{pob} \quad (59)$$

$$\dot{Y}(t) = \begin{cases} -\alpha(Y(t) - \beta(G(t) - h)) & \text{si } \beta(G(t) - h) \geq S_b \\ -\alpha(Y(t) - S_b) & \text{si } \beta(G(t) - h) < S_b \end{cases} \quad Y(0) = 0 \quad (60)$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} Y(t) + K\dot{G}(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) \leq 0 \end{cases} \quad (61)$$

Donde:

$S_{po}(t)$  : Secreción de insulina a la vena porta hepática.

$Y(t)$  : Producción de insulina en el páncreas.

$\alpha$  : Constante de tiempo entre la señal de glucosa y la producción de insulina.

$K$  : Respuesta del páncreas a la tasa de cambio de glucosa.

$\beta$  : Respuesta del páncreas a la glucosa.

$h$  : Umbral de glucosa a partir del cual se comienza a producir insulina, para garantizar que vuelva al estado basal,  $h = G_b$ .

$\gamma$  : Constante que representa la tasa de transferencia entre la vena porta y el hígado.

$S_b$  : Secreción de insulina en estado basal.

A partir de la ecuación 59-61 se derivan las condiciones iniciales del sistema de forma directa, de modo que:  $I_{pob} = \frac{S_b}{\gamma}$ .

**II-C8. Adaptación del modelo a diabéticos tipo 1:** El modelo representa la evolución de la glucosa plasmática ante perturbaciones dadas por el consumo de carbohidratos en individuos sanos. En diabetes tipo 1, la secreción de insulina  $S(t)$  es nula, por lo que es necesario proporcionar insulina externa, a través de inyecciones o por infusión continua con una bomba subcutánea.

**II-C9. Modelo para la infusión subcutánea de insulina:**

La infusión insulínica ( $IIR(t)$ ) es modelada con dos compartimientos como se muestra en la Figura 14, que aluden a las concentraciones subcutáneas de insulina monomérica y no-monomérica como se representan en las ecuaciones 62-64. Una parte de la insulina inyectada (monomérica) pasa al plasma; mientras que otra parte se descompone en insulina no-monomérica, que posteriormente pasa al plasma sanguíneo.

$$\begin{aligned} \dot{I}_{sc1}(t) &= -(k_d + k_{a1}) I_{sc1}(t) + IIR(t) \\ I_{sc1}(0) &= I_{sc1ss} \end{aligned} \quad (62)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d I_{sc1}(t) - k_{a2} I_{sc2}(t) \quad I_{sc2}(0) = I_{sc2ss} \quad (63)$$

$$R_i(t) = k_{a1} I_{sc1}(t) + k_{a2} I_{sc2}(t) \quad (64)$$

Donde:

$IIR(t)$  : Cantidad de insulina infundada, ( $pmol/(kg/min)$ ).

$R_i(t)$  : Tasa de insulina en el plasma.

$I_{sc1}(t)$  : Cantidad de insulina monomérica, ( $pmol/kg$ ).

$I_{sc2}(t)$  : Cantidad de insulina no monomérica, ( $pmol/kg$ ).

$k_d$  : Ratio de descomposición de la insulina inyectada, ( $min^{-1}$ ).

$k_{a1}, k_{a2}$  : Ratios de transmisión de insulina en el plasma sanguíneo, ( $min^{-1}$ ).

Las condiciones iniciales del sistema van a depender de la cantidad de insulina en estado permanente como se representa en la ecuación 65 y 66, asumiendo que existe control sobre si misma:

$$I_{sc1ss} = \begin{cases} \frac{I_{pb}}{k_d + k_{a1}} \left( m_2 + m_4 - \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_3} \right) & \text{En lazo cerrado.} \\ \frac{IIR_b}{k_d + k_{a1}} & \text{En lazo abierto.} \end{cases} \quad (65)$$

$$I_{sc2ss} = \frac{k_d}{k_{a2}} I_{sc1ss} \quad (66)$$

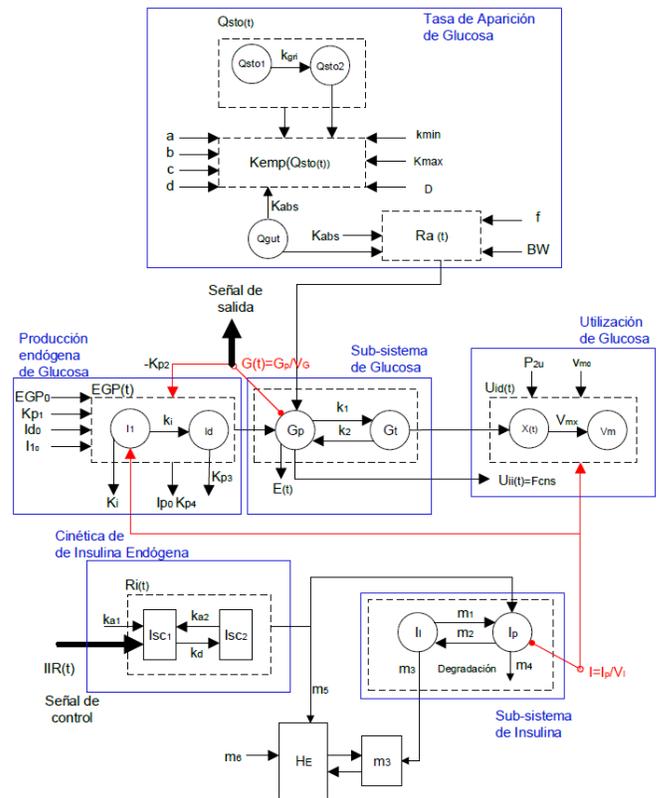


Figura 14: Esquema del modelo de infusión de insulina subcutánea de Cobelli y Dalla Man [31].

**II-C10. Modificación del subsistema de insulina:** Como se mencionó previamente, se asume que la secreción de insulina es nula para individuos con diabetes 1, es decir,  $S(t) = 0$ . Para adaptar el modelo, se necesita modificar las ecuaciones y condiciones iniciales en función de la suposición expuesta.

Las condiciones iniciales del sistema ahora dependerán de la cantidad basal de insulina exógena introducida; esta se considera como parámetro de diseño. Por otro lado, la insulina venosa que actuaba como señal de control ya no tendrá efecto en el modelo, obteniendo la ecuación 67:

$$I_{lb} = I_{pb} \frac{m_2}{m_1 + m_3} \quad I_b = \frac{I_{pb}}{V_i} \quad (67)$$

*II-C11. Modificación del sistema de producción interna de glucosa:* Como la síntesis interna de glucosa  $EGP(t)$  depende de la concentración de insulina plasmática, es necesario adaptar el modelo a la nueva situación. En este sentido, la producción de glucosa va a cambiar permanentemente, obteniendo la ecuación 68.

$$k_{p1} = EGP_b + k_{p2}G_{pb} + k_{p3}I_b \quad (68)$$

*II-C12. Datos para las variables biológicas de una persona sana:* En el cuadro VI se muestran las constantes del Modelo de regulación de glucosa – insulina para una persona sana.

Cuadro VI: Constantes del Modelo de regulación de glucosa – insulina para una persona sana [32].

Proceso	Parámetro	Valor	Unidad
Cinética de glucosa	$V_g$	1,88	dl/kg
	$K_1$	0,065	min <sup>-1</sup>
	$K_2$	0,079	min <sup>-1</sup>
	$V_I$	0,05	l/kg
Cinética de Insulina	$m_1$	0,190	min <sup>-1</sup>
	$m_2$	0,484	min <sup>-1</sup>
	$m_4$	0,194	min <sup>-1</sup>
	$m_5$	0,0304	min/kg/pmola
Tasa de aparición de glucosa	$m_6$	0,6471	adimensional
	$HE_b$	0,6	adimensional
	$k_{max}$	0,0558	min <sup>-1</sup>
	$k_{min}$	0,0080	min <sup>-1</sup>
	$k_{abs}$	0,057	min <sup>-1</sup>
	$k_{gri}$	0,0558	min <sup>-1</sup>
	$f$	0,90	adimensional
	$a$	0,00013	mg <sup>-1</sup>
	$b$	0,82	adimensional
	$c$	0,00236	mg <sup>-1</sup>
Producción endógena de glucosa	$d$	0,010	adimensional
	$k_{p1}$	2,70	mg/kg/min
	$k_{p2}$	0,0021	min <sup>-1</sup>
	$k_{p3}$	0,009	mg/kg/min · $\frac{pmol}{l}$
	$k_{p4}$	0,0618	mg/kg/min · $\frac{pmol}{kg}$
Utilización de glucosa	$k_{pi}$	0,0079	min <sup>-1</sup>
	$F_{cns}$	1	mg/kg/min
	$V_{m0}$	2,50	mg/kg/min
	$V_{mx}$	0,047	mg/kg/min · $\frac{pmol}{l}$
	$K_{m0}$	225,59	mg/kg
Secreción de Insulina	$\rho_{2u}$	0,0331	min <sup>-1</sup>
	$K$	2,28	pmol/kg · $\frac{mg}{dl}$
	$\alpha$	0,050	min <sup>-1</sup>
Excreción renal	$\beta$	0,11	pmol/kg/min · $\frac{mg}{dl}$
	$\gamma$	0,5	min <sup>-1</sup>
Excreción renal	$k_{e1}$	0,0005	min <sup>-1</sup>
	$k_{e2}$	339	mg/kg

*II-C13. Datos para las variables biológicas de una persona con diabetes tipo 1:* En el cuadro VII se muestran las

constantes del Modelo de regulación de glucosa – insulina para una persona con diabetes tipo 1.

Cuadro VII: Constantes del Modelo de regulación de glucosa – insulina para una persona con diabetes tipo 1 [33].

Proceso	Parámetro	Valor	Unidad
Cinética de glucosa	$V_g$	1,748	dl/kg
	$K_1$	0,053	min <sup>-1</sup>
	$K_2$	0,098	min <sup>-1</sup>
	$V_I$	0,059	l/kg
Cinética de Insulina	$m_1$	0,156	min <sup>-1</sup>
	$m_2$	0,579	min <sup>-1</sup>
	$m_4$	0,232	min <sup>-1</sup>
	$m_5$	— — —	min/kg/pmola
Tasa de aparición de glucosa	$m_6$	— — —	adimensional
	$HE_b$	0,6	adimensional
	$k_{max}$	0,0558	min <sup>-1</sup>
	$k_{min}$	0,0080	min <sup>-1</sup>
	$k_{abs}$	0,111	min <sup>-1</sup>
	$k_{gri}$	0,031	min <sup>-1</sup>
	$f$	0,90	adimensional
	$a$	0,00006	mg <sup>-1</sup>
	$b$	0,82	adimensional
	$c$	0,00023	mg <sup>-1</sup>
Producción endógena de glucosa	$d$	0,010	adimensional
	$k_{p1}$	2,90	mg/kg/min
	$k_{p2}$	0,004	min <sup>-1</sup>
	$k_{p3}$	0,008	mg/kg/min · $\frac{pmol}{l}$
Utilización de glucosa	$k_{p4}$	— — —	mg/kg/min · $\frac{pmol}{kg}$
	$k_{pi}$	0,006	min <sup>-1</sup>
	$F_{cns}$	1	mg/kg/min
	$V_{m0}$	4,65	mg/kg/min
	$V_{mx}$	0,03	mg/kg/min · $\frac{pmol}{l}$
Secreción de Insulina	$K_{m0}$	199,5	mg/kg
	$\rho_{2u}$	0,015	min <sup>-1</sup>
	$K$	1,38	pmol/kg · $\frac{mg}{dl}$
Excreción renal	$\alpha$	— — —	min <sup>-1</sup>
	$\beta$	— — —	pmol/kg/min · $\frac{mg}{dl}$
Excreción renal	$\gamma$	0,5	min <sup>-1</sup>
	$k_{e1}$	0,0007	min <sup>-1</sup>
	$k_{e2}$	269	mg/kg

### III. RESULTADOS

#### III-A. RESULTADOS DE CADA MODELO

*III-A1. Modelo de regulación de glucosa-insulina de Bergman:* Para comprobar los resultados del modelo de Bergman, se diseñó una interfaz gráfica (Figura 15) amigable con el usuario para facilitar su interpretación y se comparó con los resultados obtenidos en el trabajo [16], donde se simulan algunos escenarios de comida. Los resultados obtenidos en aquel estudio se muestran en la Figura 16, donde se simuló el modelo para 60, 90 y 70 gCHO respectivamente. En las Figuras 17 y 19 se muestran los resultados obtenidos para el caso de 60 y 70 gCHO y en las Figuras 18 y 20 se muestran los resultados para los mismos gramos de carbohidratos, pero sin el control PID.

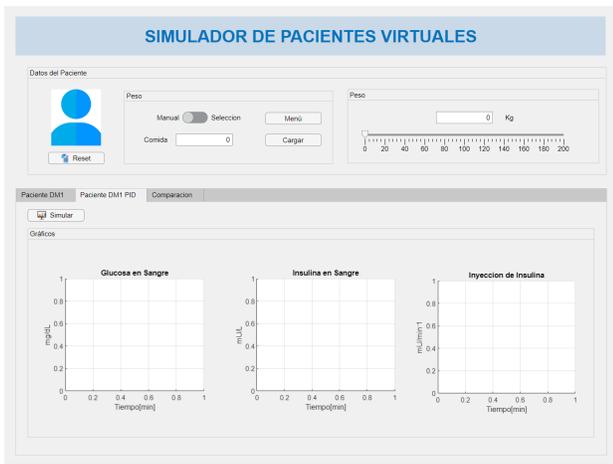


Figura 15: Interfaz gráfica del modelo de Bergman.

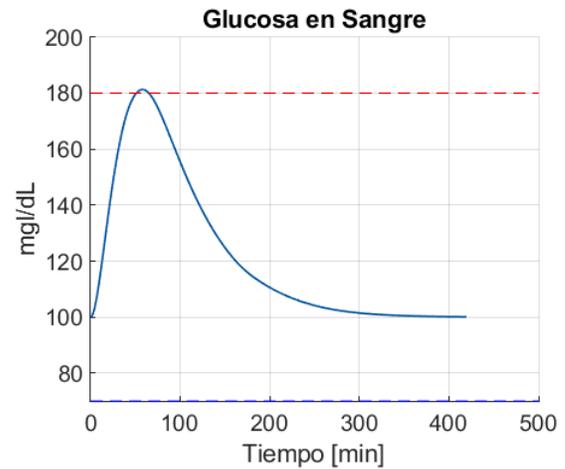


Figura 18: Modelo de Bergman para 60gCHO sin PID.

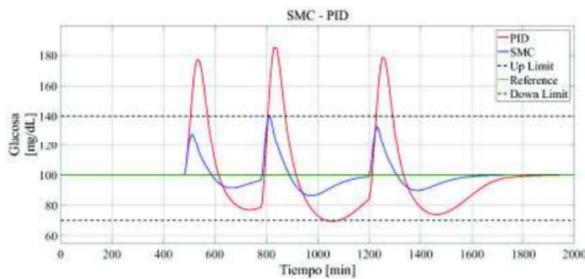


Figura 16: Gráfico de Glucosa para paciente con el modelo de Bergman [16].

En la Figura 16 se puede apreciar 2 gráficas de glucosa, debido a que los autores realizaron 2 tipos de control, el control por PID y el control por SMC (Sliding Model Control). Para nuestro trabajo se compara con la gráfica de control por PID, ya que fue el método de control usado en este modelo.

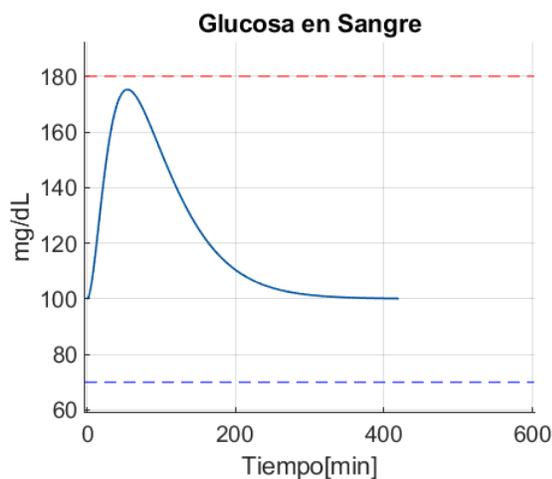


Figura 17: Resultados Modelo de Bergman para 60gCHO.

En la Figura 17 se observa los resultados para 60gCHO del modelo estudiado, mientras que en la Figura 18 se puede apreciar el mismo caso de estudio, pero sin PID. Para simular este modelo sin PID se debe simular una Inyección de insulina

o bien una continua inyección basal de insulina. Para empezar, comparando los modelos con y sin PID, se puede apreciar el efecto del PID y su eficiencia, haciendo que no pase los límites de Hiperglucemia.

Por otra parte, comparando la Figura 17 con la Figura 16 se puede ver un error inferior al 10% en el pico de glucosa, pero se diferencian en el tiempo que demoran en estabilizarse, ya que la onda de la Figura 16 se demora 120 minutos aproximadamente, mientras que la onda en la Figura 17 se estabiliza en 225 minutos aproximadamente, estos tiempos están sujetos al diseño del PID así que no necesariamente tienen que ser iguales. Por otra parte, lo que se debe cuidar es que no pase los límites de hiperglucemia por más de 120 minutos, lo cual cumple el modelo diseñado [14].

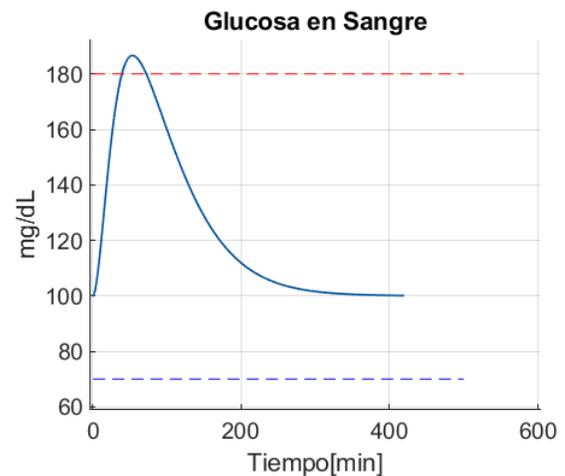


Figura 19: Resultados Modelo de Bergman para 70gCHO.

La Figura 19 presenta el resultado del modelo diseñado para 70g CHO, se observa que el pico de glucosa supera el límite de 180mg/dl el mismo que es relativamente superior al pico presentado en la Figura 16, sin embargo, cumple con los parámetros que mencionamos anteriormente, es decir, no está en hiperglucemia por más de 120 minutos. Cabe resaltar que estos valores pueden ser corregidos mediante la modificación del PID.

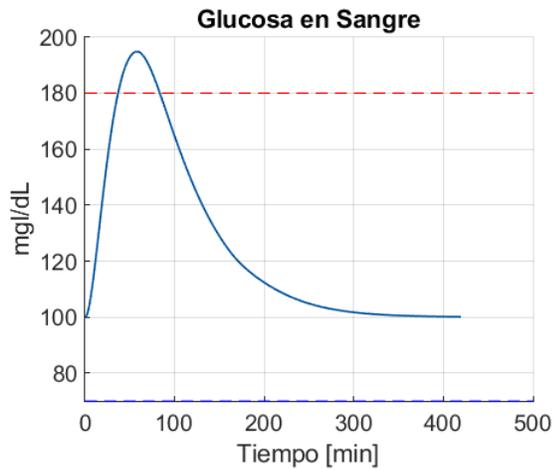


Figura 20: Resultados Modelo de Bergman para 70gCHO sin PID.

Haciendo una comparación de los métodos de suministro de insulina, se observa que el más efectivo es el control utilizando la bomba en comparación con el ingreso de insulina a través de una inyección. En un escenario con la misma cantidad de comida, se observa que el pico de glucosa supera los 195mg/dl (Figura 20) en un periodo de 30 minutos cuando se ha utilizado una inyección, mientras que el control PID utilizado en la bomba permite un pico de cerca de 185 mg/dl (Figura 19 ) en menos de 20 min, lo cual está completamente dentro de los parámetros previamente mencionados.

A continuación, se analizarán las gráficas de insulina y de inyección de insulina obtenidas para los casos de 60 y 70gCHO, comparando entre el modelo con PID y sin PID.

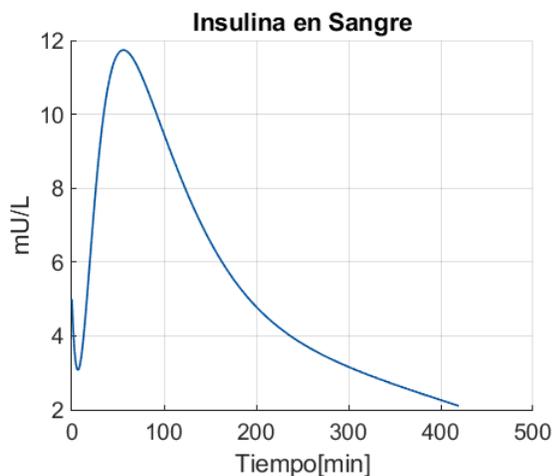


Figura 21: Gráfica de la insulina en sangre con PID para 60gCHO.

En la Figura 21 se puede observar la insulina en sangre obtenida con el PID y en la Figura 22 se puede observar la insulina en sangre para la inyección de insulina, en ambos casos para 60gCHO. Se encuentra un pico más alto en la Figura 21, sin embargo, el pico de la Figura 22 es menor pero dura más tiempo. Cabe resaltar que el tiempo que dura

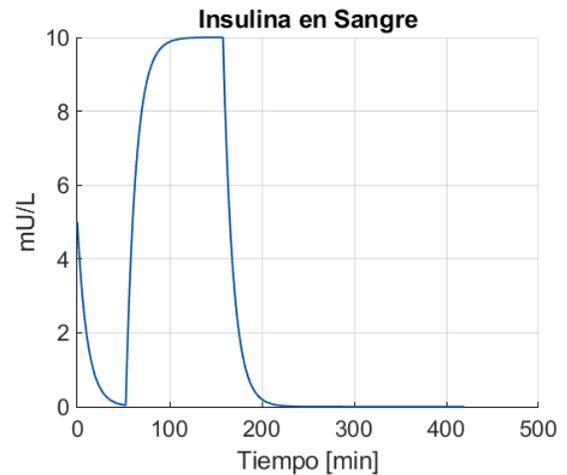


Figura 22: Gráfica de la insulina en sangre sin PID para 60gCHO y 70gCHO.

en alto la insulina corresponde completamente al tiempo de simulación de la inyección, recordemos que este modelo no funciona sin una señal de control, por lo que siempre es necesaria dicha señal.

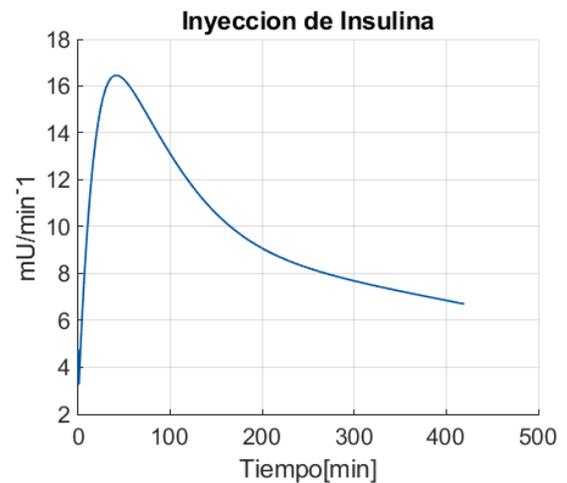


Figura 23: Gráfica de la inyección de insulina con PID para 60gCHO.

En la Figura 23 se observa la inyección de insulina del PID y en la Figura 24 se muestra la inyección de insulina sin PID, ambas para 60gCHO. Podemos apreciar un pico más alto en la Figura 23, hay que tomar en cuenta que tanto el tiempo como la cantidad del pulso de insulina de la Figura 24 son cantidades que dependen del paciente, ya que estamos simulando una inyección con jeringuilla, así que su dosis es determinada por estudios médicos. Finalmente, la tasa de inyección de insulina decae luego de 200 minutos aproximadamente por efecto del controlador, esto debido a los parámetros del PID y del setpoint deseado de glucosa, que en este caso es la Glucosa basal.

En la Figura 25 se tiene la insulina en sangre para 70gCHO con PID, debido a que la inyección es la misma en ambos casos, este resultado se compara con la Figura 22. Se puede

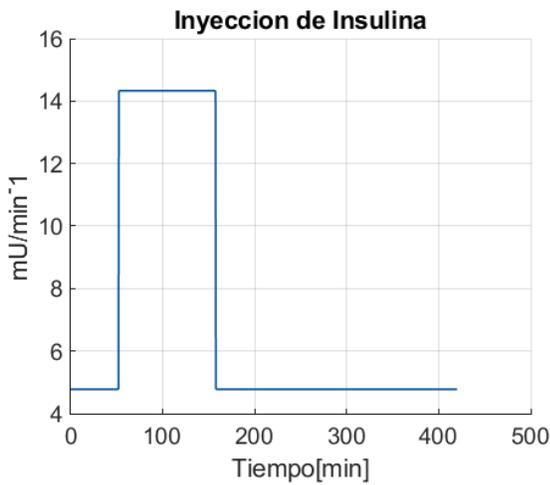


Figura 24: Gráfica de la Inyección de insulina sin PID para 60gCHO y 70gCHO.

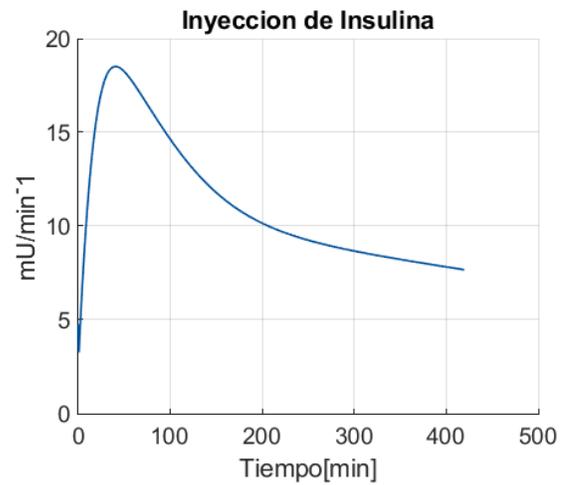


Figura 26: Gráfica de la inyección de insulina en sangre con PID para 70gCHO.

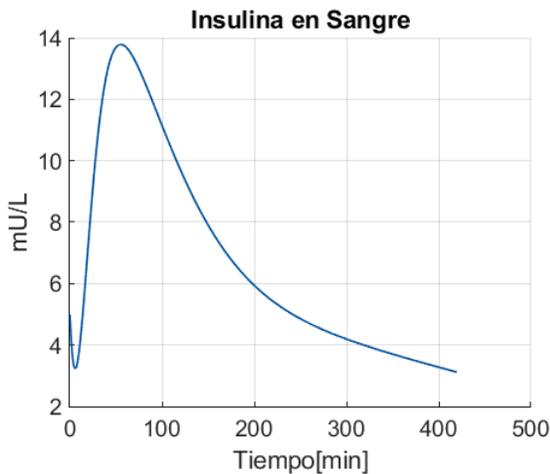


Figura 25: Gráfica de la insulina en sangre con PID para 70gCHO.

apreciar un pico mucho más alto y por menos tiempo, que decae a lo largo de aproximadamente 300 minutos.

En la Figura 26 se muestra la inyección de insulina para 70gCHO, de igual manera, se aprecia la adaptabilidad que tiene el modelo a cada caso de comida, en comparación a una inyección (Figura 24). De la misma manera se observa que tiende al valor de inyección basal después de 180 minutos aproximadamente.

**III-A2. Modelo de regulación de glucosa – insulina de Hovorka:** En esta sección se presenta el análisis mediante la simulación in silico del controlador PID aplicado en el ciclo de regulación glucosa-insulina de Hovorka, mediante el uso del software Appdesigner-Matlab. Estos resultados obtenidos se basaron en las perturbaciones alimenticias y de insulina exógena, lo que generará cambios en los niveles de glucosa del paciente, que será controlada a través de la insulina. Cabe recalcar que para el análisis de este modelo se manejarán 3 escenarios en un solo paciente, es decir, el usuario tendrá la ingesta de 3 comidas en el día para observar el comportamiento del modelo glucosa-insulina de Hovorka.

Para el ingreso de la comida en el paciente se tomó en consideración que, según la Asociación Americana de Diabetes, el consumo de carbohidratos para un paciente debe estar alrededor de 45 a 60g. La ingesta de carbohidratos es la perturbación a la que se somete el modelo de Hovorka y está definida como entrada para el funcionamiento del sistema [19]. Cabe recalcar que como se ha mencionado, se han considerado 3 comidas diarias y cada una de estas durante un tiempo de 10 minutos, como se muestra en la Figura 27.

- 40g en el desayuno a las 8h00 (480-490 min)
- 60g en el almuerzo a las 13h00 (780-790 min)
- 30g en la cena a las 19h00 (1140-1150 min)

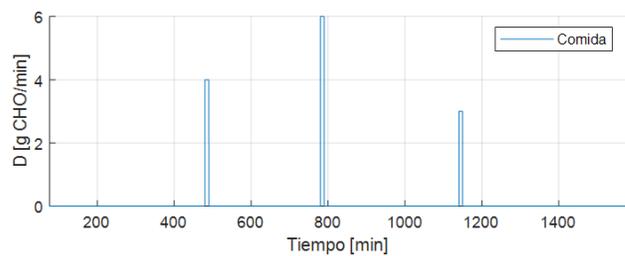


Figura 27: Cantidad de carbohidratos consumidos.

**III-A3. Aproximación del modelo Glucosa - Insulina:** Para el diseño del controlador tipo PID se utilizará la aproximación FOPDT del modelo Glucosa-Insulina. Para esto se realizarán variaciones en la entrada de la planta: una variación positiva de +10% y una variación negativa de -10%, finalmente para obtener el modelo más cercano al sistema real se hizo un promedio entre cada parámetro obtenido, y así lograr el modelo de aproximación. A continuación, en la Figura 28 se puede observar la respuesta del sistema ante la variación positiva, y en la Figura 29, se observa la respuesta ante la variación negativa.

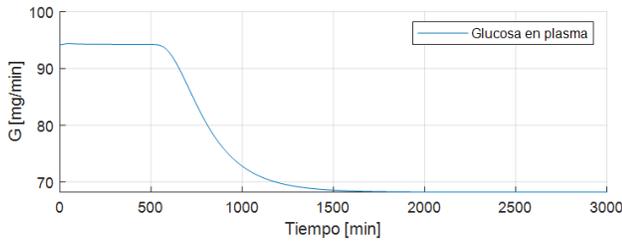


Figura 28: Respuesta ante la variación del +10% a la entrada de la planta.

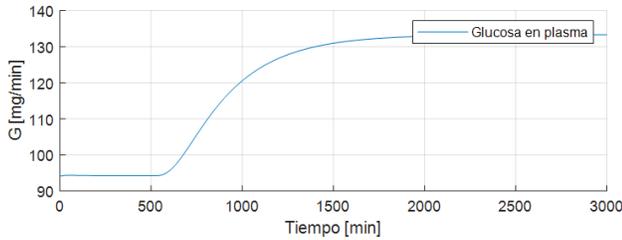


Figura 29: Respuesta ante la variación del -10% a la entrada de la planta.

Cabe recalcar que para este modelo se hizo el cambio de entrada escalón hasta 16.23 [mU/min] que representa el 10% de la entrada de la planta, cuya condición inicial es de 14.76 [mU/min], de la misma forma para el cambio negativo de la entrada de la planta se realizó el cambio hasta 13.28 [mU/min]. A partir del promedio de los datos de ambos escenarios se obtuvo finalmente los parámetros del modelo FOPDT, teniendo como resultado los valores mostrados en el Cuadro VIII.

Cuadro VIII: Parámetros del modelo FOPDT del sistema.

Parámetro	Valor
$k$	-1.224
$t_0$	134.866
$\tau$	266.571

**III-A4. Sintonización del controlador tipo PID:** Utilizando como base la sintonización de Dahlin para el diseño del controlador PID [4], se logran los valores correspondientes a la parte proporcional, integral y derivativa del controlador, de esta manera se completa la ecuación 27. Los valores de las constantes encontradas se muestran en el Cuadro IX, cabe recalcar que estas constantes son una referencia para una mejoría en la sintonización final del controlador tipo PID.

Cuadro IX: Parámetros de diseño controlador PID.

Controlador / Parámetro	Valor
$K_p$	-0.807
$T_i$	266.571
$T_d$	67.433

Al simular este controlador junto a la planta, durante un periodo equivalente a 2880 minutos, se obtiene el comportamiento del sistema mostrado en la Figura 30. En esta se evidencia el comportamiento que tiene el PID, es así, que de forma individual se puede observar que el modelo sintonizado

no sobrepasa la Hiperglucemia para ninguna ingesta de alimento; sin embargo, entre el minuto 1150 y 1250 se observa un comportamiento fuera del rango de la normoglucemia, llega a aproximadamente 57 [mg/dl], sobrepasando el límite de la Hipoglucemia. Cabe recalcar que la Hipoglucemia puede ser también el resultado de la baja ingesta de alimentos, o también por el aumento de actividad física en relación con la dieta del paciente y su medicación [34].

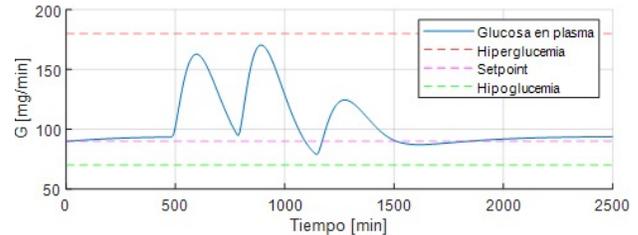


Figura 30: Comportamiento modelo glucosa con controlador PID.

Para la comprobación del funcionamiento del PID (Figura 30), se ha recopilado los resultados de [24] que se observan en la Figura 31, ambas respuestas están determinadas bajo los mismos parámetros, con la única diferencia que en el modelo propuesto se trabajó con un setpoint de 90 [mg/dl] y en el diseño tomado como modelo, se trabaja con un setpoint de 120 [mg/dl], esto quiere decir que, ambos sistemas tienen la misma modulación pero que al estabilizarse lo harán en un margen diferente. Es por esto que, en ambos modelos la respuesta de la glucosa empieza entre los 490 minutos y se estabilizan entre los 2300-2500 min. Además, como en los dos modelos se ha implementado la ingesta de comida en las mismas horas como se muestra en la Figura 32, la respuesta del sistema se desarrolla en dicho margen de tiempo.

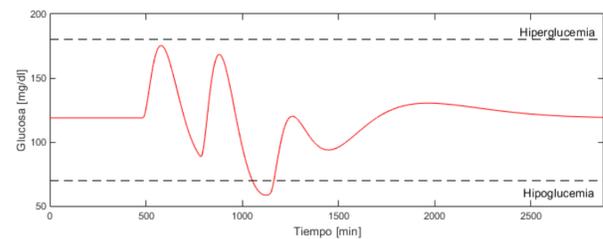


Figura 31: Comportamiento glucosa modelo de Hovorka [24].

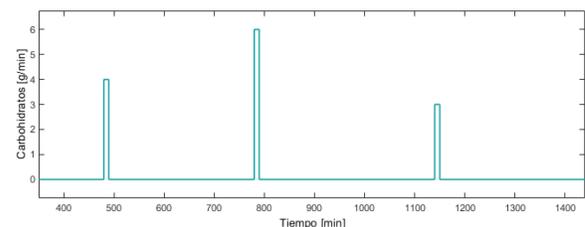


Figura 32: Ingesta de carbohidratos [24].

Por otro lado, en la Figura 33 se puede observar el comportamiento de la glucosa bajo las mismas condiciones y parámetros anteriores, pero sin el controlador PID. El resultado de la glucosa en plasma tiene un comportamiento mucho mas inestable, como se observa en esta figura. En este caso la glucosa sí sale del rango de hiperglucemia en dos ocasiones: primero en el rango de tiempo donde se ingiere el almuerzo, aproximadamente entre el minuto 800 y 1050; y en una segunda ocasión entre el minuto 1200 y 1300, en la hora de la cena.

En el primer rango que sobrepasa la hiperglucemia, es el tiempo en que más tiene el desbalance de glucosa, lo que es alarmante en un paciente, ya que, como se ha mencionado anteriormente, en un tiempo mayor a los 120 minutos en hiperglucemia, un paciente puede generar complicaciones de salud críticas, además se observa que el pico de la glucosa llega aproximadamente a 228mg/dl dentro de este rango. La segunda ocasión en que la glucosa del paciente sobrepasa la hiperglucemia no tiene mayor relevancia ya que no sobrepasa el tiempo alarmante en hiperglucemia.

Por consiguiente, se demuestra que el PID está actuando factiblemente, por un lado, mantuvo el nivel de la glucosa en niveles aceptables para el paciente, se puede corroborar en la Figura 34, haciendo que los niveles de glucosa no sobrepasen el limite de la hiperglucemia a diferencia de la gráfica de la glucosa sin PID (Figura 33), donde se observa que en dos ocasiones se sobrepasa este nivel. Cabe recalcar que los picos del comportamiento de la glucosa dependen directamente de la ingesta de comida, es decir, para este caso, en la Figura 34 se observa que el mayor pico de la glucosa es entre el minuto 800 y 1050 justo cuando se ingirió la mayor cantidad de gramos de carbohidratos.

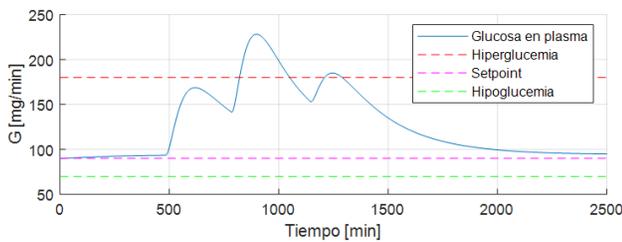


Figura 33: Comportamiento modelo glucosa sin controlador PID.

La respuesta de la Glucosa en plasma es la salida final del modelo de Hovorka, pero además se tienen varios subsistemas que permiten el funcionamiento de este modelo [19]. A continuación se detalla la respuesta de los subsistemas del modelo de Hovorka. Para empezar, como se ha mencionado, este modelo maneja un sistema glucosa-insulina que a su vez está conformado por subsistemas que permiten observar el comportamiento de procesos como: la tasa de absorción de insulina y glucosa, la infusión de la insulina exógena y la cantidad de insulina en la sangre (insulina en plasma), a continuación se muestra los resultados de cada subsistema del modelo principal aplicado un controlador PID.

La tasa de absorción de la glucosa y de la insulina que se presentan en las Figuras 34 y 35 permiten observar la forma

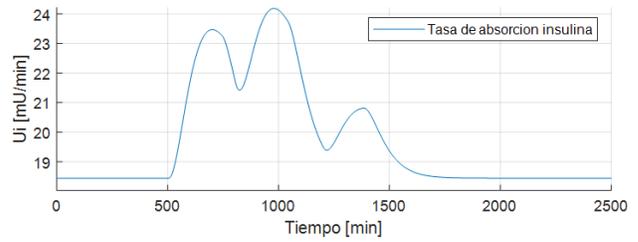


Figura 34: Tasa de absorción de insulina.

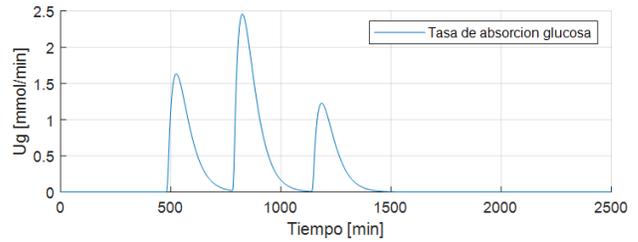


Figura 35: Tasa de absorción de glucosa.

en que interactúan con el organismo y van desapareciendo de éste. En el caso de la glucosa, la tasa de absorción vuelve a cero ya que el organismo obtiene glucosa a partir de los alimentos, y además como el páncreas es quien provee de insulina al organismo, la infusión de la insulina exógena es la encargada de controlar la glucosa en las personas con diabetes [34]. Por otro lado, la tasa de absorción de insulina no llega a cero ya que, para mantener los niveles de glucosa en orden la insulina exógena será absorbida por completo, pero existe una cantidad de insulina en plasma que quedará de reserva [24].

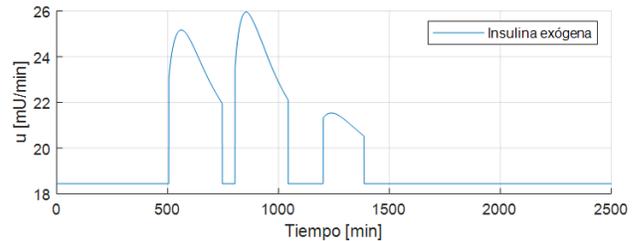


Figura 36: Infusión de insulina exógena.

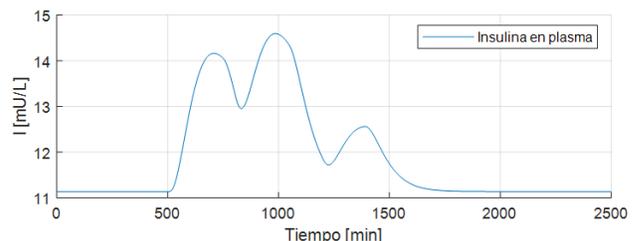


Figura 37: Insulina en plasma.

Finalmente, en las Figuras 36 y 37 se observa el comportamiento de la insulina. En la Figura 36 se observa la insulina exógena, conocida como insulina subcutánea, inyección de insulina, entre otros. La insulina exógena detalla el comportamiento de la administración de la insulina externa, es decir, la gráfica muestra la cantidad de insulina que está

ingresando al cuerpo; es por esto que, en el tiempo que el paciente empieza a ingerir los alimentos, la insulina exógena empieza a ser inyectada en el organismo para evitar que los niveles de glucosa aumenten provocando desbalances en el organismo de la paciente. La Figura 37, en cambio, detalla el comportamiento de la insulina total del cuerpo en el torrente sanguíneo, aquí tiene lugar la insulina basal y la insulina exógena.

*III-A5. Modelo de regulación de glucosa – insulina de Cobelli:*

*III-A5a. Resultados obtenidos para la simulación de una persona sana:* Se realiza la simulación de una persona sana, tomando como datos de referencia los valores propuestos en [28], los cuales comprenden a un paciente sano promedio, que proviene de un estudio clínico realizado a un total de 204 sujetos normales con una edad de  $56 \pm 2$  años y un peso de  $78 \pm 1$  Kg, que han recibido un trazador triple, es decir, una ingesta de glucosa de 0.02 gr/Kg y una infusión intravenosa de sustancias con cantidades de glucosa pre establecidos. Además para la simulación se utilizan las tablas de parámetros propuestos en [33] para pacientes sanos, descritos en el modelo de Regulación de Glucosa – Insulina de Cobelli, mostrados en el cuadro VI.

En la Figura 38 se muestra los resultados obtenidos para la simulación descrita en el apartado anterior, así como las gráficas presentadas por el autor en [28]. En donde podemos observar que las gráficas obtenidas por parte del simulador implementado se ajustan a los rangos y formas validadas por parte del autor del modelo, con lo cual se puede verificar el correcto funcionamiento del método de resolución implementado para este trabajo.

Para realizar un análisis cuantitativo del modelo de regulación glucosa – insulina de Cobelli implementado en Matlab, se procede a realizar un análisis estadístico entre los resultados propuestos por el autor del modelo [28] y los resultados obtenidos en la simulación. Además, se procede a realizar una interpretación de los resultados obtenidos para cada uno de los subsistemas.

*III-A6. Subsistema de Glucosa:* En la Figura 39 se muestra los resultados obtenidos para la simulación del subsistema de glucosa en donde se puede observar que, para una ingesta de alimento, se tiene que la glucosa en el plasma del paciente aumenta de 110 mg/dl a 180 mg/dl, debido a que se tiene un aumento de azúcar en la sangre producto del metabolismo de los carbohidratos en el cuerpo. Además, al tratarse de un paciente sano se puede observar que la glucosa no supera los 200 mg/dl debido a que el páncreas empieza a segregar insulina y empieza a estabilizar los niveles de glucosa en la sangre, hasta llevarla al valor basal de 110 mg/dl.

Después de obtener los resultados de la simulación se procede a comparar los datos del autor presentados en [28] y los datos obtenidos en esta simulación descritos en el cuadro X, para calcular el error y observar que tan preciso es el modelo implementado en este trabajo. De acuerdo con los cálculos realizados se tiene un error promedio del 5,35%, con lo cual se puede observar que la simulación nos proporciona datos cercanos al modelo planteado por el autor, lo cual se refleja con las curvas acotadas presentadas en la Figura 39.

Cuadro X: Datos obtenidos de la simulación y del autor del modelo para el subsistema de glucosa.

Tiempo	Autor	Simulación	Error
0	90	105.40	17.11
60	185	183.50	0.81
120	129	136.70	5.97
180	100	100.70	0.70
240	98	98.74	0.76
300	98	102.70	4.80
360	98	104.70	6.84
420	98	105.30	7.45
			<b>5.35</b>

*III-A6a. Subsistema de Insulina:* En la Figura 40 se muestran los resultados obtenidos para el subsistema de insulina en donde se puede observar que, para una ingesta de alimento, se tiene que la insulina en el plasma empieza a aumentar su valor debido a que el páncreas empieza a segregar insulina para regular la cantidad de glucosa en sangre que aumenta a partir de una ingesta de alimento, esto ocurre al tratarse de un paciente sano.

Después de obtener los resultados de la simulación se procede a comparar los datos del autor presentados en [28] y los datos obtenidos en esta simulación descritos en el cuadro XI, para calcular el error y observar que tan preciso es el modelo implementado en este trabajo. De acuerdo con los cálculos realizados se tiene un error promedio del 10.83%, con lo cual se puede observar que la simulación nos proporciona datos cercanos al modelo planteado por el autor, lo cual se refleja con las curvas acotadas presentadas en la Figura 40.

Cuadro XI: Datos obtenidos de la simulación y del autor del modelo para el subsistema de insulina.

Tiempo	Autor	Simulación	Error
0	40	35.00	12.50
30	350	348.80	0.34
40	310	292.60	5.61
50	320	302.00	5.63
60	360	353.40	1.83
120	260	229.10	11.88
150	180	161.00	10.56
180	120	98.00	18.33
240	90	74.88	16.80
300	80	68.00	15.00
360	70	53.73	23.24
420	60	55.03	8.28
			<b>10.83</b>

*III-A6b. Tasa de aparición de glucosa:* En la Figura 41 se muestran los resultados obtenidos para el subsistema de aparición de glucosa en donde se puede observar como el alimento se va procesando dentro del aparato digestivo tras una ingesta de alimentos, por lo cual al inicio de la ingesta se tiene un pico alto en donde se va a sintetizar la mayor cantidad de carbohidratos, la cual al pasar por los diferentes órganos del aparato digestivo se va consumiendo en el transcurso del tiempo.

Después de obtener los resultados de la simulación se procede a comparar los datos del autor presentados en [28] y los datos obtenidos en esta simulación descritos en el cuadro XII, para calcular el error y observar que tan preciso es el

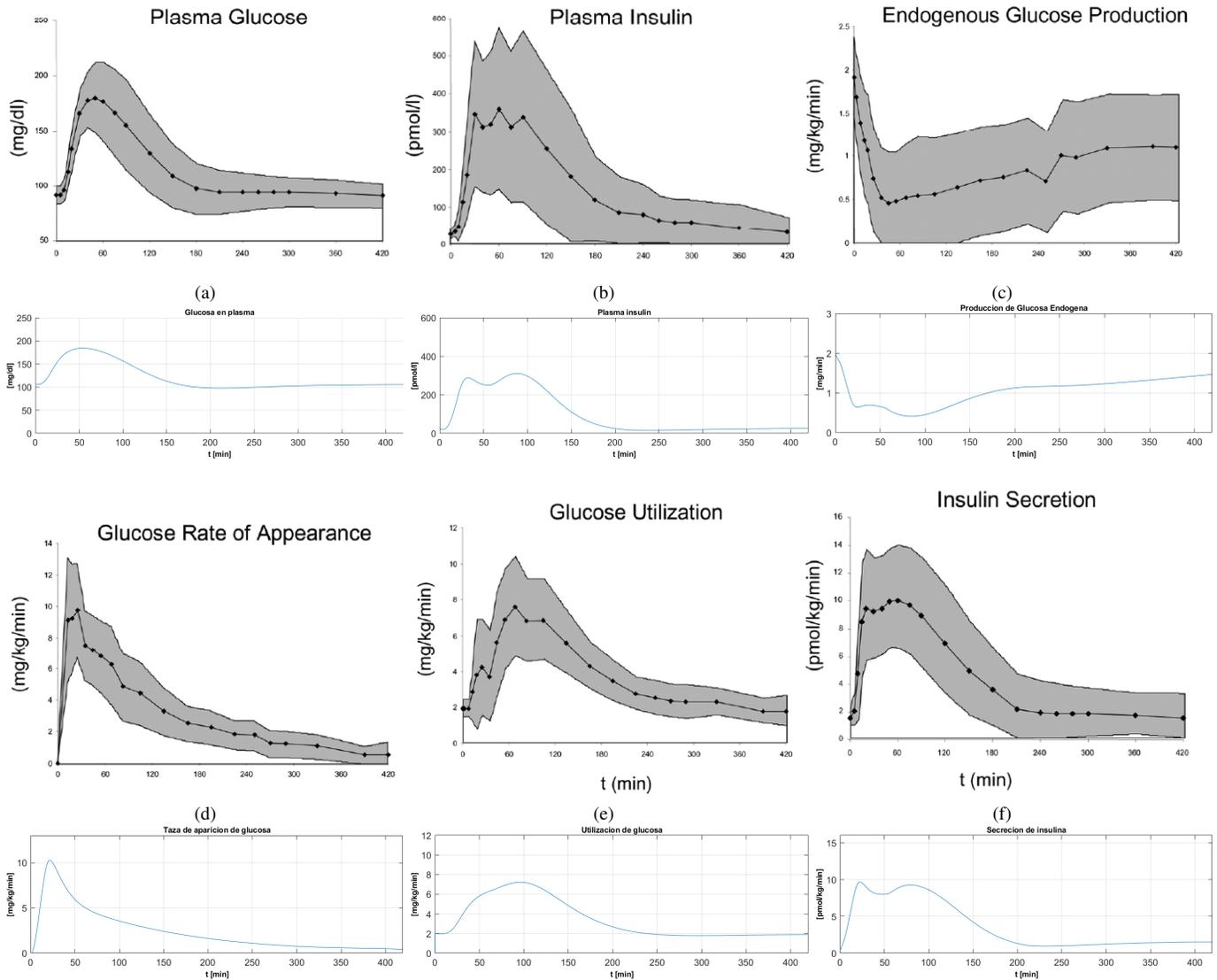


Figura 38: Resultados obtenidos para los subsistemas del modelo matemático de la regulación de glucosa - insulina propuestos por el autor en [28] junto a los resultados obtenidos a través de la implementación y simulación realizada en Matlab. Figura 38a Concentración de glucosa. Figura 38b Concentración de insulina. Figura 38c Producción endógena de glucosa. Figura 38d Tasa de aparición de glucosa. Figura 38e Utilización de glucosa. Figura 38f Secreción de insulina.

modelo implementado en este trabajo. De acuerdo con los cálculos realizados se tiene un error promedio del 9.89 %, con lo cual se puede observar que la simulación nos proporciona datos cercanos al modelo planteado por el autor, lo cual se refleja con las curvas acotadas presentadas en la Figura 41.

*III-A6c. Producción Endógena de glucosa:* En la Figura 42 se muestran los resultados obtenidos para el subsistema de producción endógena de glucosa, en donde se puede observar cómo la glucosa producida por el hígado empieza a distribuirse al torrente sanguíneo, cuando la glucosa en el plasma empieza a decaer y viceversa. En la gráfica para este ejemplo se observa que cuando la alimentación tiene un pico, la producción endógena de glucosa se encuentra en un valor constante y cuando la alimentación empieza a decaer, se presenta un pico de glucosa producido por el hígado.

Después de obtener los resultados de la simulación se procede a comparar los datos del autor presentados en [28] y los datos obtenidos en esta simulación descritos en el cuadro XIII, para calcular el error y observar que tan preciso es el modelo implementado en este trabajo. De acuerdo con los cálculos realizados se tiene un error promedio del 9.89 %, con lo cual se puede observar que la simulación nos proporciona datos cercanos al modelo planteado por el autor, lo cual se refleja con las curvas acotadas presentadas en la Figura 42.

*III-A6d. Utilización de Glucosa:* En la Figura 43 se muestran los resultados obtenidos para el subsistema de utilización de glucosa, en donde se puede observar que para un ingreso de alimento la curva de utilización de glucosa presenta un pico debido a que los músculos y el cerebro consumen la glucosa en la sangre, es por ello que mediante el proceso de

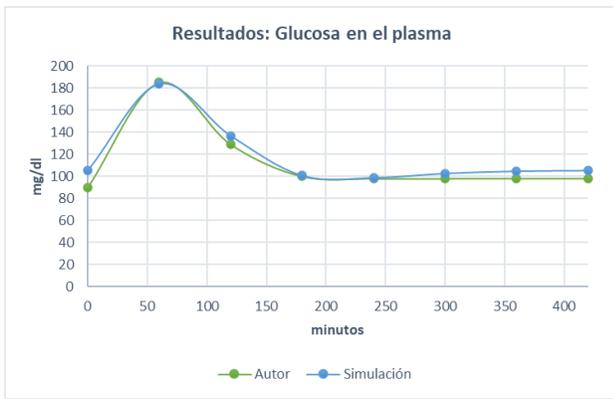


Figura 39: Resultados del subsistema de glucosa para la simulación de un paciente sano de 78 kg de peso y una ingesta de carbohidratos de 78 gr.

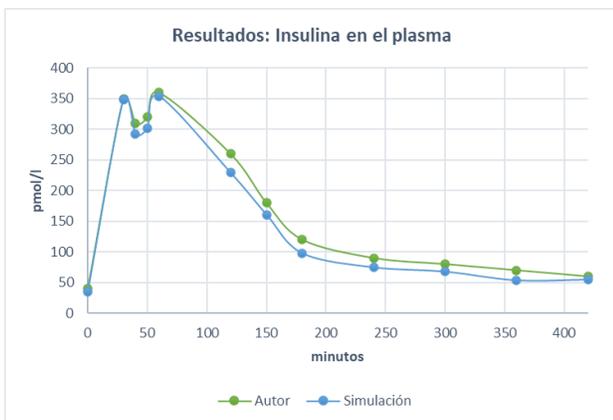


Figura 40: Resultados del subsistema de insulina para la simulación de un paciente sano de 78 kg de peso y una ingesta de carbohidratos de 78 gr.

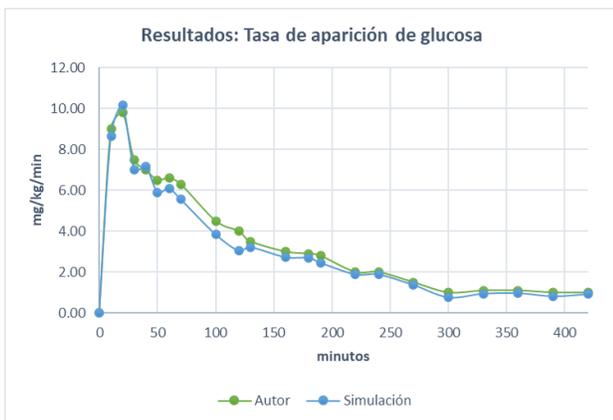


Figura 41: Resultados del subsistema de tasa de aparición de glucosa para la simulación de un paciente sano de 78 kg de peso y una ingesta de carbohidratos de 78 gr.

digestión se tiene una mayor utilización por la cantidad de órganos que se encuentran trabajando en el proceso.

Después de obtener los resultados de la simulación se procede a comparar los datos del autor presentados en [28] y

Cuadro XII: Datos obtenidos de la simulación y del autor del modelo para el subsistema de tasa de aparición de glucosa.

Tiempo	Autor	Simulación	Error
0	0.00	0.00	0.00
10	9.00	8.66	3.83
20	9.80	10.16	3.67
30	7.50	7.02	6.44
40	7.00	7.18	2.53
60	6.50	5.91	9.06
100	6.60	6.11	7.48
120	6.30	5.56	11.76
150	4.50	3.84	14.67
180	4.00	3.04	24.03
240	3.50	3.21	8.20
270	3.00	2.72	9.20
300	2.90	2.70	6.97
360	2.80	2.45	12.39
420	2.00	1.88	5.95
240	2.00	1.88	6.05
270	1.50	1.36	9.13
300	1.00	0.76	24.17
330	1.10	0.94	14.68
360	1.10	0.97	12.24
390	1.00	0.81	19.06
420	1.00	0.91	8.54
			<b>9.89</b>

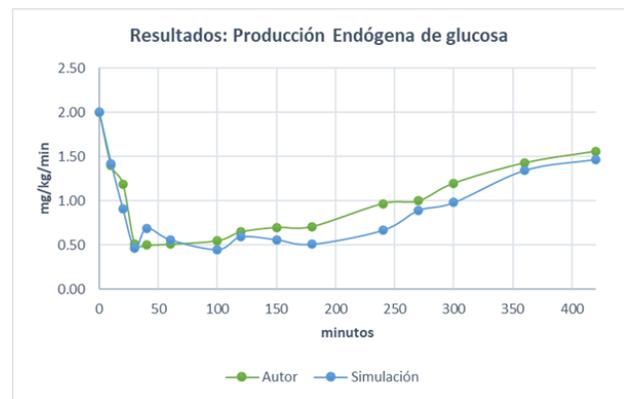


Figura 42: Resultados de la producción endógena de glucosa para la simulación de un paciente sano de 78 kg de peso y una ingesta de carbohidratos de 78 gr.

Cuadro XIII: Datos obtenidos de la simulación y del autor del modelo para la producción endógena de glucosa.

Tiempo	Autor	Simulación	Error
0	2.00	2.00	0.00
10	1.40	1.42	1.50
20	1.19	0.91	23.87
30	0.51	0.47	8.73
40	0.50	0.69	38.16
60	0.51	0.56	9.92
100	0.55	0.45	18.18
120	0.65	0.59	8.66
150	0.70	0.56	19.99
180	0.71	0.51	28.17
240	0.97	0.67	31.13
270	1.00	0.89	10.90
300	1.20	0.98	18.33
360	1.43	1.34	6.08
420	1.56	1.47	5.96
			<b>8.69</b>

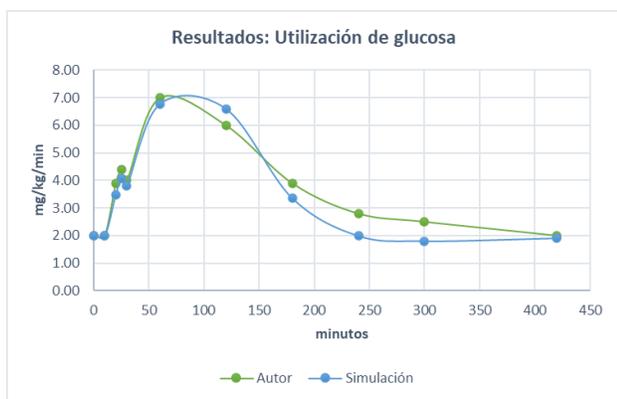


Figura 43: Resultados de la utilización de glucosa para la simulación de un paciente sano de 78 kg de peso y una ingesta de carbohidratos de 78 gr.

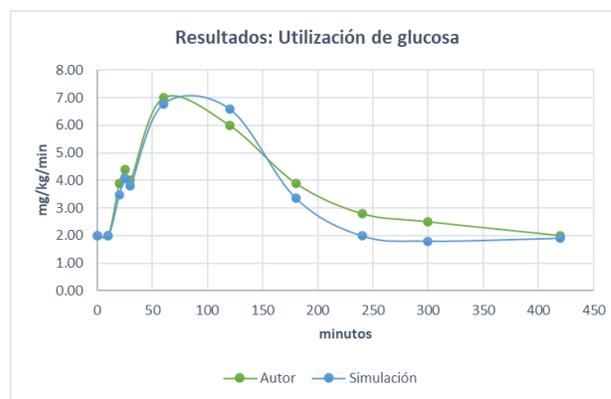


Figura 44: Resultados de secreción de insulina para la simulación de un paciente sano de 78 kg de peso y una ingesta de carbohidratos de 78 gr.

los datos obtenidos en esta simulación descritos en el cuadro XIV, para calcular el error y observar que tan preciso es el modelo implementado en este trabajo. De acuerdo con los cálculos realizados se tiene un error promedio del 8.57 %, con lo cual se puede observar que la simulación nos proporciona datos cercanos al modelo planteado por el autor, lo cual se refleja con las curvas acotadas presentadas en la Figura 43.

Cuadro XIV: Datos obtenidos de la simulación y del autor del modelo para la utilización de glucosa.

Tiempo	Autor	Simulación	Error
0	2.00	2.00	0.00
10	2.00	1.98	0.80
20	3.90	3.48	10.72
25	4.40	4.08	7.34
30	4.00	3.80	5.10
60	7.00	6.76	3.41
120	6.00	6.58	9.72
180	3.90	3.35	14.10
240	2.80	1.99	29.07
300	2.50	1.79	28.28
420	2.00	1.90	5.15
			<b>8.57</b>

Cuadro XV: Datos obtenidos de la simulación y del autor del modelo para la secreción de insulina.

Tiempo	Autor	Simulación	Error
0	1.80	1.41	21.89
10	4.90	4.59	6.24
30	9.10	8.90	2.16
50	10.00	9.72	2.78
60	10.00	9.49	5.13
90	9.00	9.07	0.73
120	7.00	7.03	0.47
150	5.10	4.24	16.94
180	3.80	3.13	17.71
240	2.00	1.96	1.77
300	2.00	1.63	18.45
360	2.00	1.45	27.70
420	1.80	1.52	15.39
			<b>10.38</b>

porcionados en los cuadros anteriores, se puede observar que la simulación realizada en este trabajo es válida, ya que en general se tiene un error menor al 10 % en cada uno de los subsistemas, lo cual se encuentra representado en la Figura 43, al obtener gráficas acotadas a las gráficas propuestas por el autor.

**III-A6e. Secreción de insulina:** En la Figura 44 se muestran los resultados obtenidos para el subsistema de secreción de insulina, el cual está disponible para la simulación de un paciente sano, debido que este subsistema representa al páncreas de una persona, es por ello que en la gráfica se observa un pico al inicio de la simulación debido a que en la Figura 39 se tiene un aumento de glucosa por lo cual el cuerpo debe segregar insulina para estabilizarla.

Después de obtener los resultados de la simulación, se procede a comparar los datos del autor presentados en [28] y los datos obtenidos en esta simulación descritos en el cuadro XV, para calcular el error y observar que tan preciso es el modelo implementado en este trabajo. De acuerdo con los cálculos realizados se tiene un error promedio del 10.38 %, con lo cual se puede observar que la simulación nos proporciona datos cercanos al modelo planteado por el autor, lo cual se refleja con las curvas acotadas presentadas en la Figura 44.

De acuerdo a los resultados obtenidos de los datos pro-

**III-A6f. Resultados obtenidos para un paciente con diabetes tipo 1 con PID:** En base a los datos planteados para la simulación presentada en el apartado anterior, se procede a realizar la simulación del modelo con diabetes tipo 1 y con un algoritmo de control PID en Matlab, en donde, se obtienen los siguientes resultados, mostrados en la Figura 45.

En la Figura 45 se puede observar los resultados obtenidos para cada uno de los subsistemas del modelo de regulación de glucosa-insulina de Cobelli con influencia del algoritmo de control tipo PID, el cual fue implementado para simular una acción automática de infusión de insulina para el tratamiento de la diabetes tipo 1. En cada subsistema se puede observar cómo la respuesta se asemeja a las respuestas de un paciente sano, debido a que las inyecciones de insulina se encuentran reemplazando la funcionalidad del páncreas, por lo cual se da una regulación entre la cantidad de glucosa e insulina en el cuerpo.

Para visualizar mejor este resultado, se presenta en la Figura

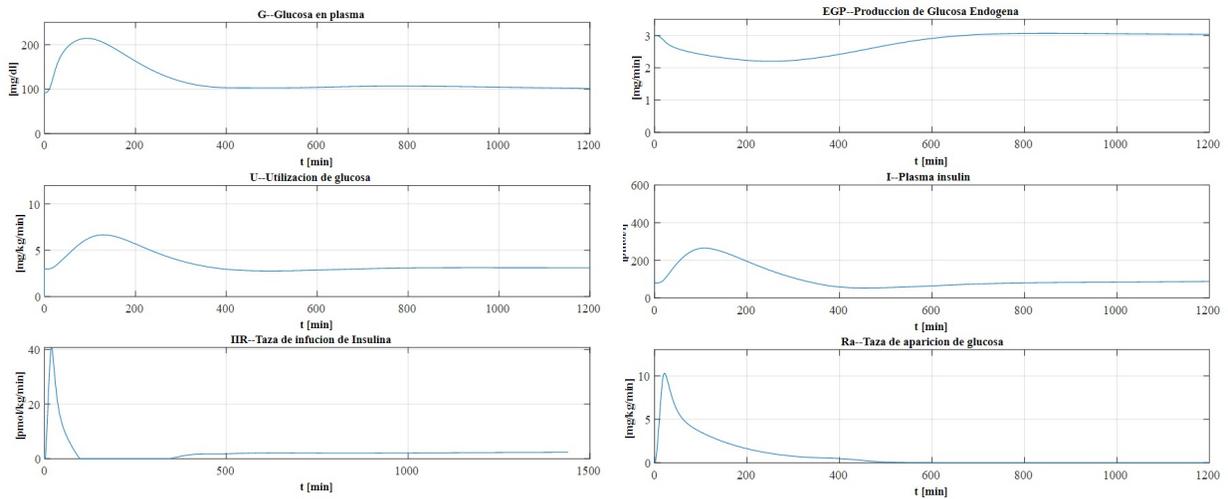


Figura 45: Resultados del modelo glucosa-insulina de Cobelli para un paciente con DT1 y algoritmo de control tipo PID.

46, la respuesta al subsistema de glucosa de un paciente sano y un paciente con diabetes tipo 1 con PID, en donde claramente se puede observar que el paciente con diabetes tipo 1 y tratamiento de insulina puede controlar la cantidad de glucosa en sangre, a pesar de presentar a un inicio una cantidad de glucosa en sangre de 210 mg/dl. Con lo cual queda demostrado que la implementacion de un controlador tipo PID para la infusión de insulina es de gran ayuda en pacientes con diabetes tipo 1 puesto que permite llevar la cantidad de glucosa en sangre a valores normales después de un lapso de tiempo, tal como sucede en un paciente sano.

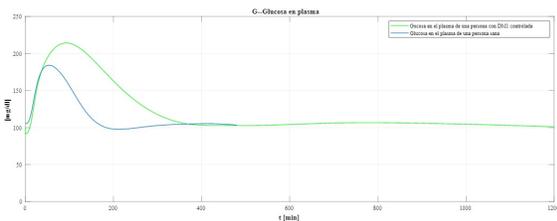


Figura 46: Respuesta al subsistema de glucosa de un paciente sano y un paciente con diabetes tipo 1 con PID.

*III-A6g. Resultados de simulación de varios pacientes con diabetes tipo 1:* Una vez validado el compartamiento del modelo de glucosa – insulina de Cobelli implementado en Matlab con los datos obtenidos con el autor, se procede a realizar diferentes simulaciones para los pacientes in -silico presentados en el Cuadro XVI, con el fin de observar como es el comportamiento de nuestro simulador para diferentes pacientes in-silico.

A partir de los datos presentes en el Cuadro XVI, se procede a modificar los datos del paciente del simulador para poder obtener las gráficas de glucosa en sangre, y observar si las gráficas se encuentran en la banda de trabajo presentadas por el simulador UVA/PADOVA.

En la Figura 47 se muestran los resultados obtenidos para la simulación realizada, en donde se puede observar que los 5 pacientes tomados como muestra para validar el comportamiento

Cuadro XVI: Lista de Pacientes in-silico presentes en el simulador UVA/PADOVA [35].

Paciente	ID	Peso Corporal (Kg)	Edad (años)	Dosis basal optima	Sensibilidad	Cantidad de CHO óptima
Adulto	11	102.3	61	1.27	0.7	10
Adulto	12	111.1	65	1.37	0.7	10
Adulto	13	81.6	27	1.14	0.6	13
Adulto	14	63	66	0.89	0.5	14
Adulto	15	94	52	1.18	0.6	10

del modelo se encuentran dentro de los rangos de glucosa permitidos por el simulador UVA/PADOVA, con lo cual se puede decir que el comportamiento del modelo es aceptable para todo tipo de paciente adulto. Además se puede observar que el peso corporal es una variable que afecta en la respuesta de glucosa en sangre del paciente puesto que a mayor peso, el paciente puede presentar periodos de hiperglucemia, y a menor peso presenta periodos de hipoglucemia.

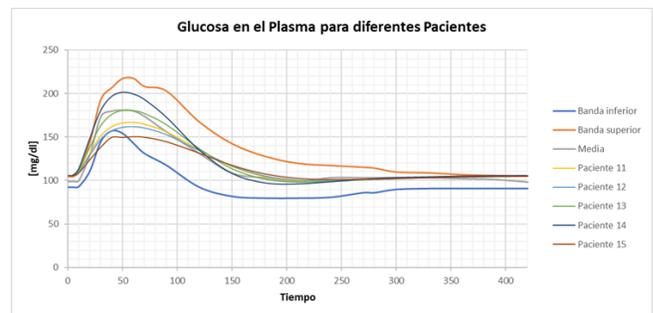


Figura 47: Gráfica de glucosa en el plasma para los pacientes in-silico tomados del simulador UVA/PADOVA [35].

Los datos obtenidos de la Figura 47 se los puede observar en el Cuadro XVII, los cuales representan la cantidad de glucosa en plasma para los difernetes pacientes in – silico y el paciente promedio en determinados intervalos de tiempo. Estos

valores nos ayudan a realizar la cuantificación del modelo implementado en este trabajo y poderlo comparar con los datos presentados por el autor del modelo.

Cuadro XVII: Valores de glucosa en el plasma para los pacientes in-silico

Paciente UVA/PADOVA [mg/dl]		Valores experimentales en 5 pacientes [mg/dl]				
Tiempo	Paciente Promedio	Paciente 11	Paciente 12	Paciente 13	Paciente 14	Paciente 15
0	98,75	105,4	105,4	105,4	105,4	105,4
5	98,75	105,9	105,8	106	106,2	105,7
10	100	110,1	109,7	111,4	113,4	108,7
20	130	130,9	129,1	137,9	147,8	123,8
30	173,75	151,1	147,5	162,9	180,1	138,3
40	180	161,6	157,2	175,9	196,3	149,6
50	181	166	161,3	180,6	201,1	149,6
60	180	166,5	162	180,4	199,1	150,5
70	173,75	164,6	160,5	177,1	192,8	149,8
90	156	155,9	152,9	164,2	172,6	144,7
120	131	135,6	134,8	136,7	134,9	131,6
150	108,25	116,4	117	113,5	108	117,6
180	103	104,7	105,6	101,4	97,09	107,7
210	98,75	100,1	100,8	98,03	95,9	102,7
240	103	99,74	100,1	98,87	98,36	101,2
270	103	101	101,1	100,9	101,2	101,5
280	103	101,5	101,5	101,5	102	101,7
300	103	102,4	102,3	102,6	103,2	102,4
330	103	103,5	103,4	103,8	104	103,3
360	102	104,3	104,2	104,6	104,9	104
390	101	104,9	104,8	105,1	105,3	104,6
420	98	105,1	105	105,3	105,4	104,9

Para poder cuantificar el error presente entre los diferentes pacientes simulados a partir de el Cuadro XVI y el paciente promedio presentado por el autor del modelo, se procede a calcular el error absoluto presente en las medidas de glucosa de los diferentes pacientes.

Cuadro XVIII: Errores Absolutos presentes en las medidas de glucosa en el plasma del paciente promedio y los 5 pacientes in-silico.

Errores Absolutos				
Error P11	Error P12	Error P13	Error P14	Error P15
7 %	7 %	7 %	7 %	0 %
7 %	7 %	7 %	8 %	0 %
10 %	10 %	11 %	13 %	1 %
1 %	1 %	6 %	14 %	5 %
13 %	15 %	6 %	4 %	8 %
10 %	13 %	2 %	9 %	7 %
8 %	11 %	0 %	11 %	10 %
8 %	10 %	0 %	11 %	10 %
5 %	8 %	2 %	11 %	9 %
0 %	2 %	5 %	11 %	7 %
4 %	3 %	4 %	3 %	3 %
8 %	8 %	5 %	0 %	1 %
2 %	3 %	2 %	6 %	3 %
1 %	2 %	1 %	3 %	3 %
3 %	3 %	4 %	5 %	1 %
2 %	2 %	2 %	2 %	0 %
1 %	1 %	1 %	1 %	0 %
1 %	1 %	0 %	0 %	0 %
0 %	0 %	1 %	1 %	0 %
2 %	2 %	3 %	3 %	0 %
4 %	4 %	4 %	4 %	0 %
7 %	7 %	7 %	8 %	0 %
5 %	5 %	4 %	6 %	3 %

En el Cuadro XVIII se presentan los cálculos de los errores obtenidos para los diferentes pacientes in - silico y el paciente promedio presentado por el autor, en donde se puede observar que los errores presentes para cada uno de los pacientes es menor al 10 %, por lo tanto el modelo implementado en este trabajo muestra resultados prometedores y puede ser utilizado para diferentes pacientes.

III-B. COMPARACIÓN DE LOS TRES MODELOS

Para la comparación de los tres modelos (Bergman, Hovorka y Cobelli) se han planteado dos escenarios, utilizando los mismos parámetros de entrada para cada sistema, estos parámetros son: el peso del paciente [kg] y la ingesta de carbohidratos [gCHO]. Para la ingesta de alimentos se diseñó una interfaz gráfica la cual facilita al usuario la comprensión de la cantidad de carbohidratos ingeridos (Figura 48).

III-B1. *Desayuno*: El primer escenario es un desayuno tradicional, para un paciente que pesa 80kg, compuesto de huevo, pan, leche, fresas y queso, obteniendo un total de 44 gramos de carbohidratos ingeridos, en la figura 48 se muestra una tabla de alimentos que nos facilitará el cálculo de los gramos de carbohidratos por cada porción de comida.

Se puede observar que los modelos funcionan correctamente ya que no sobrepasan los límites de hiperglucemia. Bergman (Figura 49) arroja un pico máximo de 160[mg/dL], por otra parte, Hovorka (Figura 50) tiene un pico de aproximadamente 165 [mg/dL], finalmente se observa que Cobelli (Figura 51) tiene un pico de aproximadamente 163 [mg/dL].

En cuanto al tiempo en que se estabiliza la señal de la glucosa, para el sistema de Bergman se empieza a visibilizar una estabilidad en los 350 minutos aproximadamente; para el modelo de Hovorka, no se puede observar una claramente el tiempo en que se estabiliza, pero tiene una aproximación al setpoint desde el minuto 225; por último, en el modelo de Cobelli se estabiliza en t= 400 [min] pero después de varias horas empieza a descender mucho más.

III-B2. *Almuerzo*: Como segundo escenario, se propuso un almuerzo conformado por arroz, frejol, carne, aguacate y jugo, sumando una cantidad final de 60 gramos de carbohidratos ingeridos, para este cálculo se usó la misma tabla de alimentos mostrada en la Figura 48.

Para este escenario se observa en la glucosa del modelo de Bergman (Figura 52) que el pico llega a aproximadamente a 197 [mg/dL], mientras que en la glucosa del modelo de Cobelli (Figura 54) llega hasta aproximadamente 205[mg/dL], finalmente en la glucosa del modelo de Hovorka (Figura 53) se observa un pico de 203 [mg/dL]. En los tres modelos se superó los límites de hiperglucemia por un breve período de tiempo, mostrando así la efectividad de los modelos.

Por otro lado, en la gráfica de Bergman se observa que se estabiliza al cavo de aproximadamente 250 minutos. En la gráfica de Cobelli se observa una estabilización al cavo de 400 minutos aproximadamente. Finalmente, en la gráfica de Hovorka se ve que, a pesar de que llega al setpoint en menos de 200 minutos, tiende a oscilar a lo largo de 300 minutos más, pero no es un resultado erróneo ya que está completamente dentro de los parámetros saludables.



Figura 48: Tabla de alimentos.

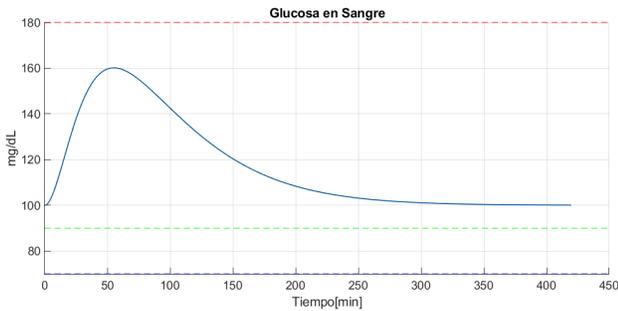


Figura 49: Glucosa en plasma Modelo Bergman – Desayuno.

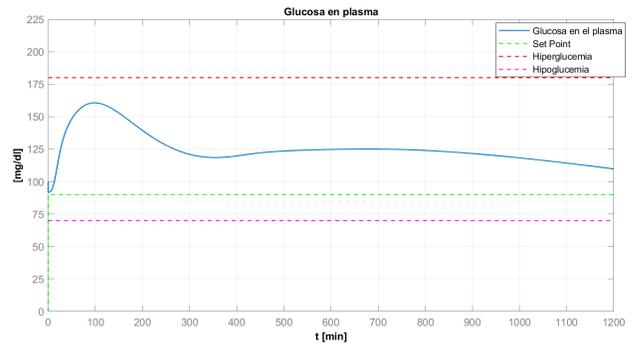


Figura 51: Glucosa en plasma Modelo Cobelli – Desayuno.

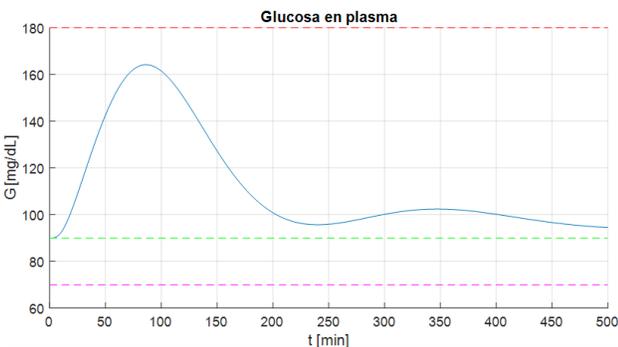


Figura 50: Glucosa en plasma Modelo Hovorka – Desayuno.

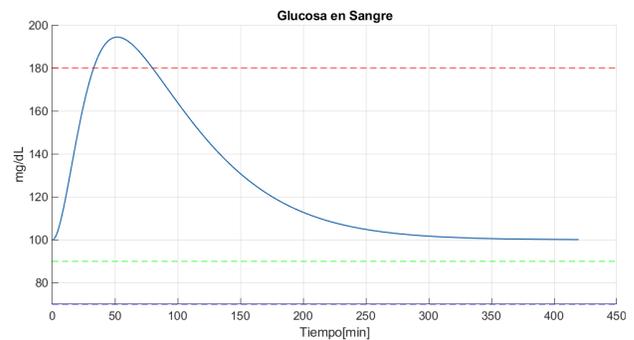


Figura 52: Glucosa en plasma Modelo Bergman – Almuerzo.

IV. CONCLUSIONES

IV-A. DE CADA MODELO

IV-A.1. Modelo de regulación de glucosa-insulina de Bergman: En este modelo se realizó una Interfaz gráfica para

verificar, comparar y facilitar la interpretación de los resultados obtenidos comparando el efecto de una inyección ordinaria de insulina y una administración de insulina por bomba controlada por PID. Se logró verificar que el PID

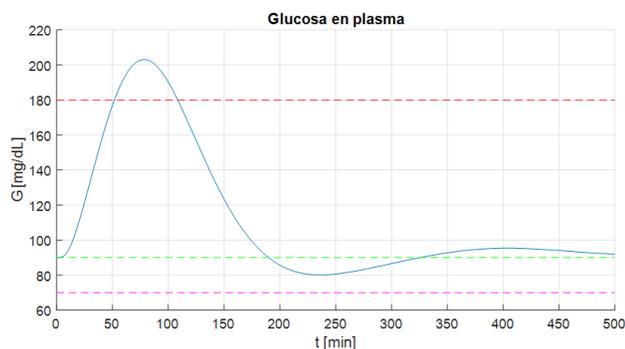


Figura 53: Glucosa en plasma Modelo Hovorka – Almuerzo.

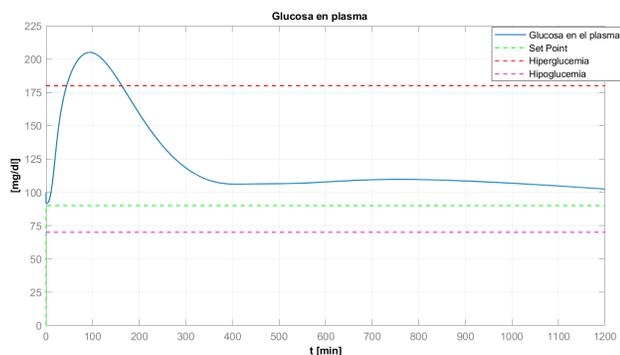


Figura 54: Glucosa en plasma Modelo Cobelli – Almuerzo.

presenta mejores resultados en comparación con la inyección, además se observó que el modelo funciona correctamente. Cabe mencionar que los resultados obtenidos al momento de compararlos con otro trabajo tienen un margen de error aceptable, dicho error está dado por el método de solución de ecuaciones, el diseño del PID y la manera de introducir la comida, ya que, en este caso, se introdujo individualmente los gramos de carbohidrato para cada comida.

*IV-A2. Modelo de regulación de glucosa-insulina de Hovorka:* El ciclo de comportamiento y regulación de glucosa - insulina de Román Hovorka representa un proceso biológico que es accionado mediante la ingesta de alimentos y otras variaciones paramétricas. Este modelo desarrolla un proceso importante, complejo y muy coordinado, que es fundamental en el organismo de un paciente, ya que la glucosa es un compuesto que sirve como fuente principal de energía para el correcto funcionamiento de todas las células de su organismo.

La aproximación de primer orden de este sistema se logró satisfactoriamente. Mediante este modelo, se procedió a sintonizar el sistema con un controlador PID, posteriormente se lograron obtener los parámetros necesarios para la sintonización. Cabe recalcar, y como se mencionó anteriormente, esta sintonización es una base que puede ser perfeccionada para obtener mejores resultados.

El controlador PID presentó una respuesta favorable de salida, teniendo en cuenta que es un controlador clásico y no tan robusto como otros controladores que existen actualmente. A partir de las figuras se observó un correcto funcionamiento del sistema y al momento de comparar y analizar con [24], los resultados fueron realmente similares a la planta ya sinto-

nizada.

Finalmente, con la ayuda de la interfaz gráfica se pudo observar el comportamiento del modelo glucosa - insulina de Román Hovorka, y sus subsistemas, a partir de la perturbación de ingesta de alimentos y peso del paciente, pese a su complejidad y con la aplicación del método reducido se logró una adecuada representación del proceso.

*IV-A3. Modelo de regulación de glucosa-insulina de Cobelli:* En este trabajo se abarcó la problemática de la diabetes tipo 1, debido a que es una enfermedad compleja que requiere de un tratamiento constante de inyecciones de insulina, lo cual hace que la vida de los pacientes sea complicada tanto en su salud como económicamente.

La técnica de simulación in - silico, utilizada en este trabajo para la implementación del modelo de regulación de glucosa - insulina de Cobelli, por sus características de simulación, modelado y visualización de procesos médicos y biológicos mediante computadora han permitido realizar predicciones y simulaciones con gran precisión que son de ayuda para acelerar el proceso de desarrollo de nuevos tratamientos, puesto que muestran de manera anticipada las posibles reacciones de un medicamento en los seres humanos.

En este trabajo se pudo determinar la posibilidad de realizar aportaciones hacia el tratamiento de la diabetes tipo 1 mediante el uso de técnicas de ingeniería como son el modelado de sistemas físicos y el control en lazo cerrado de sistemas dinámicos, que en un futuro podrán ser de ayuda para desarrollar dispositivos comerciales de tratamientos autónomos de suministro de insulina.

#### IV-B. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS

En la implementación de los modelos glucosa-insulina de Bergman, Hovorka y Cobelli, se han obtenido resultados favorables, ya que en la comparación de los escenarios se puede observar que los resultados son muy similares. A pesar de que cada modelo considera parámetros diferentes, se puede visualizar que cada diseño se mantiene dentro de los rangos saludables para un paciente con Diabetes tipo 1. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el comportamiento de los diseños propuestos, aunque se obtengan resultados satisfactorios, no pueden igualarse al de un organismo de un paciente sano.

En cuanto a la estabilidad de las respuestas se puede ver una diferencia entre los tres modelos. El considerar más procesos y subsistemas del organismo tiene consecuencia en la estabilidad de los resultados. A medida que se toma en consideración más aspectos del organismo, se tiende a tener más parámetros que controlar, es por esto que la respuesta de la glucosa de Hovorka y Cobelli son menos estables a comparación de los resultados del modelo de Bergman.

Llegar a niveles más bajos de glucosa, sobrepasando la hipoglucemia, es más dañino para el paciente que mantenerse en hiperglucemia por más de 120 minutos. En el modelo de Cobelli se evidencia que este aspecto es importante ya que este sistema permite evitar la hipoglucemia haciendo que la curva baje suavemente sin aproximarse rápidamente al setpoint, lo que no pasa en la respuesta del modelo de Hovorka ni de Bergman.

Gracias a la implementación de la interfaz gráfica, donde se consideran varios alimentos para un paciente diabético, se logró la simulación y comparación de cada escenario. Esta interfaz gráfica está basada en un estudio realizado para tratar la diabetes juvenil, lo que fue de referencia para el análisis y comparación de los distintos escenarios en cada modelo de glucosa-insulina [36]. Cabe recalcar que en los modelos de Hovorka y Cobelli se analizan los submodelos de cada sistema, mostrando una gran eficiencia del modelo de Cobelli para evitar la hipoglucemia y controlar la hiperglucemia en parámetros normales.

#### REFERENCIAS

- [1] Barquilla García, A: *Actualización breve en diabetes para médicos de atención primaria*. Revista Española de Sanidad Penitenciaria, 19(2):57–65, 2017.
- [2] Eknayan, Garabed, Thomas Hostetter, George L Bakris, Lee Hebert, Andrew S Levey, Hans Henrik Parving, Michael W Steffes y Robert Toto: *Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK) 1*. American Journal of Kidney Diseases, 42(4):617–622, 2003.
- [3] Organization®, World Health: *Diabetes*. [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1), 2021. Accedido en abril de 2021.
- [4] Moreano Terán, Bryan Joel y Juan Fernando Pumisacho Pinto: *Diseño, simulación y comparación de controladores basado en algebra lineal y control difuso, aplicado al modelo de glucosa-insulina del sistema de páncreas artificial para pacientes con diabetes tipo 1*. B.S. thesis, Quito, 2019., 2019.
- [5] Libman, Ingrid M: *Epidemiología de la diabetes mellitus en la infancia y adolescencia: tipo 1, tipo 2 y diabetes "doble"*. Revista argentina de endocrinología y metabolismo, 46(3):22–36, 2009.
- [6] Diabetes, Federación Internacional de: *ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID*. 2019.
- [7] Rosales, Nicolás: *Modelado y simulación de tecnologías para el tratamiento de la diabetes*. Tesis de Doctorado, Universidad Nacional de La Plata, 2020.
- [8] Chiang, Jane L, David M Maahs, Katharine C Garvey, Korey K Hood, Lori M Laffel, Stuart A Weinzimer, Joseph I Wolfsdorf y Desmond Schatz: *Type 1 diabetes in children and adolescents: a position statement by the American Diabetes Association*. Diabetes Care, 41(9):2026–2044, 2018.
- [9] Hayes Dorado, Juan Pablo: *Diabetes mellitus tipo 1*. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría, 47(2):90–96, 2008.
- [10] Alfaro, J, A Simal y F Botella: *Tratamiento de la diabetes mellitus*. Inf Ter Sist Nac Salud, 24(2):33–43, 2000.
- [11] Vidal, M, C Colungo y Margarida Jansà: *Actualización sobre técnicas y sistemas de administración de la insulina (I)*. Av Diabetol, 24(3):255–269, 2008.
- [12] González, Rodrigo y Aldo Cipriano: *Control difuso con estimador de estados para sistemas de páncreas artificial*. Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial, 13(4):393–402, 2016.
- [13] Dua, P., F.J. Doyle y E.N. Pistikopoulos: *Model-based blood glucose control for type 1 diabetes via parametric programming*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 53(8):1478–1491, 2006.
- [14] Álvaro, Eduardo, Sebastián Rivadeneira, Danilo Chávez, Oscar Camacho y Pablo S. Rivadeneira: *A sliding mode control approach for patients with type 1 diabetes*. En *2017 IEEE 3rd Colombian Conference on Automatic Control (CCAC)*, páginas 1–6, 2017.
- [15] Palazzo, P. y V. Viti: *A new glucose-clamp algorithm-theoretical considerations and computer simulations*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 37(5):535–543, 1990.
- [16] Alvaro Gualoto, Angel Eduardo y Sebastián Felipe Rivadeneira Vaca: *Diseño y simulación y comparación de controladores de concentración de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1*. B.S. thesis, Quito, 2017., 2017.
- [17] Dalla Man, Chiara, Robert A. Rizza y Claudio Cobelli: *Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 54(10):1740–1749, 2007.
- [18] Boiroux, Dimitri, Daniel A Finan, John Bagterp Jørgensen, Niels Kjølsted Poulsen y Henrik Madsen: *Optimal insulin administration for people with type 1 diabetes*. IFAC Proceedings Volumes, 43(5):248–253, 2010.
- [19] Hovorka, Roman, Valentina Canonico, Ludovic J Chassin, Ulrich Haeter, Massimo Massi-Benedetti, Marco Orsini Federici, Thomas R Pieber, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas Vering y cols.: *Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes*. Physiological measurement, 25(4):905, 2004.
- [20] Colmegna, Patricio H: *Simulation & control in type 1 diabetes*. Tesis de Doctorado, Instituto Tecnológico de Buenos Aires, 2015.
- [21] Wilinska, Malgorzata E, Ludovic J Chassin, Helga C Schaller, Lukas Schaupp, Thomas R Pieber y Roman Hovorka: *Insulin kinetics in type-1 diabetes: continuous and bolus delivery of rapid acting insulin*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 52(1):3–12, 2004.
- [22] Alfaro, Víctor M: *Identificación de modelos de orden reducido a partir de la curvatura de reacción del proceso*. Revista de Ciencia y Tecnología, 24(2), 2006.
- [23] Smith, Carlos A: *Automated continuous process control*. John Wiley & Sons, 2003.
- [24] Calupíña Moya, Dayan Jasmin y Andrea Patricia García Vásquez: *Diseño, simulación y comparación de controladores clásicos y avanzados, aplicados al modelo de glucosa-insulina en el sistema de páncreas artificial para pacientes con diabetes tipo 1*. B.S. thesis, Quito, 2018., 2018.
- [25] Ruíz, Víctor M Alfaro: *Ecuaciones para controladores PID universales*. Revista Ingeniería, 12(1-2):11–20, 2002.
- [26] Mazzone, Virginia: *Controladores pid*. Quilmes: Universidad Nacional de Quilmes, 2002.
- [27] Rios, Y, J García-Rodríguez, E Sanchez, A Alanis, E Ruiz-Velázquez y A Pardo: *Control neuro-fuzzy para páncreas artificial: desarrollo y validación in-silico*. Revista Iberoamericana de Automática e Informática industrial, 17(4):390–400, 2020.
- [28] Dalla Man, Chiara, Robert A Rizza y Claudio Cobelli: *Meal simulation model of the glucose-insulin system*. IEEE Transactions on biomedical engineering, 54(10):1740–1749, 2007.
- [29] Morales Esteras, Víctor y cols.: *Ampliación de un modelo matemático incluyendo la actividad física para la predicción de los niveles de glucosa en sangre de forma glucosa en sangre de forma*. 2017.
- [30] Dalla Man, Chiara, Davide M Raimondo, Robert A Rizza y Claudio Cobelli: *GIM, simulation software of meal glucose—insulin model*. 2007.
- [31] Haro, Salas y Diego Danilo Walter Adrián Vargas Culqui: *Implementación de un modelo de insulina-glucosa de Cobelli en un FPGA para la simulación de un páncreas artificial*. Tesis de Licenciatura, Quito, 2019., 2019.
- [32] Li, Peng, Lei Yu, Qiang Fang y Shuenn Yuh Lee: *A simplification of Cobelli's glucose-insulin model for type 1 diabetes mellitus and its FPGA implementation*. Medical & biological engineering & computing, 54(10):1563–1577, 2016.
- [33] Cobelli, Claudio y Ewart Carson: *Introduction to modeling in physiology and medicine*. Academic Press, 2019.
- [34] Nares-Torices, Miguel Ángel, Armando González-Martínez, Francisco Agustín Martínez-Ayuso y Manuel Orlando Morales-Fernández: *Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal?* Medicina interna de México, 34(6):881–895, 2018.
- [35] Bastani, Meysam: *Model-free intelligent diabetes management using machine learning*. 2014.
- [36] Ecuador, Fundación Diabetes Juvenil: *Lista de porciones de alimentos: Conteo de Carbohidratos*. FDJE, 2016.
- [37] Ahmad, Kafeel: *Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus*. Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan, 34(2):234–237, April 2014, ISSN 0255-2922. [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(14\)60084-4](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(14)60084-4).
- [38] Bejarano-Roncancio, Jhon Jairo, Johan Carlos Almarza-Labarca y Angélica Lucía Veloza-Naranjos: *Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras*. Rev. Fac. Med, 60(4):333–341, 2012.
- [39] Haro Bonilla, Jenny Pamela: *Diseño y simulación de un paciente virtual con diabetes tipo 1 a partir de un modelo de glucosa-insulina para la simulación de un páncreas artificial*. B.S. thesis, Quito, 2020., 2020.
- [40] Khurana, Indu: *Medical physiology for undergraduate students-E-book*. Elsevier Health Sciences, 2018.
- [41] Salud®, Organización Panamericana de la: *Diabetes*. [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1), 2021. Accedido en abril de 2021.
- [42] Ortiz, Manuel González y Esperanza Martínez Abundis: *Las insulinas*. Investigación en Salud, 150(99):62–65, 2001.
- [43] Rubin, Alan L: *Diabetes Para Dummies®*. John Wiley & Sons, 2011.
- [44] Villena, Juan Alberto Lorenzo: *3. Diabetes mellitus tipo 1 en edad escolar*. Diabetes, 3(27), 2020.
- [45] DiMeglio, L., C. Evans-Molina y R. Oram: *Type 1 diabetes*. The Lancet, 391:2449–2462, 2018.

- [46] Man, Chiara Dalla, Francesco Micheletto, Dayu Lv, Marc Breton, Boris Kovatchev y Claudio Cobelli: *The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features*. Journal of diabetes science and technology, 8(1):26–34, 2014.
- [47] Visentin, Roberto, Chiara Dalla Man, Boris Kovatchev y Claudio Cobelli: *The university of Virginia/Padova type 1 diabetes simulator matches the glucose traces of a clinical trial*. Diabetes technology & therapeutics, 16(7):428–434, 2014.
- [48] Visentin, Roberto, Chiara Dalla Man, Yogish C Kudva, Ananda Basu y Claudio Cobelli: *Circadian variability of insulin sensitivity: physiological input for in silico artificial pancreas*. Diabetes technology & therapeutics, 17(1):1–7, 2015.
- [49] Visentin, Roberto, Chiara Dalla Man y Claudio Cobelli: *One-day Bayesian cloning of type 1 diabetes subjects: toward a single-day UVA/Padova type 1 diabetes simulator*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 63(11):2416–2424, 2016.
- [50] Messori, Mirko, Jort Kropff, Simone Del Favero, Jerome Place, Roberto Visentin, Roberta Calore, Chiara Toffanin, Federico Di Palma, Giordano Lanzola, Anne Farret y cols.: *Individually adaptive artificial pancreas in subjects with type 1 diabetes: a one-month proof-of-concept trial in free-living conditions*. Diabetes Technology & Therapeutics, 19(10):560–571, 2017.
- [51] Ramos Gaibor, Leonardo Javier: *Estudio del efecto normoglucemiante en animales de experimentación entre el extracto acuoso y el extracto etanólico del pedúnculo de la flor del banano (musa acuminata colla)*. B.S. thesis, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas, 2017.
- [52] Wilinska, Malgorzata E, Ludovic J Chassin, Carlo L Acerini, Janet M Allen, David B Dunger y Roman Hovorka: *Simulation environment to evaluate closed-loop insulin delivery systems in type 1 diabetes*. Journal of diabetes science and technology, 4(1):132–144, 2010.
- [53] Saleem, Muhammad Umer, Muhammad Farman y M Meraj: *A linear control of Hovorka model*. SciInt (Lahore), 1:15–18, 2016.
- [54] Smith, Carlos A, Armando B Corripio y Segio D Manzanares Basurto: *Control automático de procesos: teoría y práctica*. Número 968-18-3791-6. 01-A3 LU. AL-PCS. 1. Limusa México, 1991.
- [55] Campos-Delgado, D y A Gordillo-Moscoco: *Regulación de glucosa en pacientes diabéticos a través de infusiones subcutáneas: retos y perspectivas*. En Congreso Nacional de la Asociación de México de Control Automático (AMCA'04), 2004.



**2nd author** [h!] Estudiante de Ingeniería Electrónica, responsable, comprometida, puntual, con gran capacidad de adaptación al cambio y alta respuesta a situaciones imprevistas. Idiomas: Francés básico, Inglés intermedio. Conocimientos de Informática: Cliente de Correo Electrónico, Excel, Presentaciones, Word, Edición de Imágenes, Efectos Especiales, Ilustración, Mensajería Instantánea, Navegador Web, Redes Sociales, Videoconferencia, Sistemas Operativos, C, C++, Visual Basic, Diseño Asistido por Computadora, Estadística, Simulación.



**1nd author** [h!] El área de mi interés que logre desarrollar en la Universidad fue inclinado hacia la medicina ya que se pueden ayudar a muchas personas y poder evitar muertes, así mismo me gustaría trabajar o poder crear mi celular propio o lograr un puesto importante en Tesla. Idiomas: Alemán básico, Inglés (escrito intermedio, hablado avanzado). Conocimientos de Informática: Cliente de Correo Electrónico, Diagramación Electrónica, Gestión Bases de Datos, Excel, Presentaciones, Word, Administración de Proyectos, Edición de Audio, Edición de

Imágenes, Edición de Video, Efectos Especiales, Ilustración, Interactividad, Modelado y Animación 3D, Gestión de Contenidos, Mensajería Instantánea, Navegador Web, Redes Sociales, Videoconferencia, Networking, Servidor de Bases de Datos, Servidor de Correo Electrónico, Servidor de Directorios, Servidor de Resolución de Nombres, Servidor de Seguridad, Servidor Web, Sistemas Operativos, C++, CSS, PHP, Python, Visual Basic, Contabilidad, Diseño 3D, Economía, Estadística, Simulación.



**3rd author** [h!] Alto nivel de compromiso, Responsable, Trabajador y Emprendedor, Visionario, Insistente hasta lograr los objetivos, Apasionado con alto nivel de compromiso y altos conocimientos en Eléctrica y Electrónica. Idiomas: Inglés intermedio, Italiano básico. Conocimientos de Informática: Cliente de Correo Electrónico, Gestión Bases de Datos, Excel, Presentaciones, Word, Mensajería Instantánea, Navegador Web, Redes Sociales, Videoconferencia, Sistemas Operativos, C++, XML, Diseño Asistido por Computadora, Simulación.