

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA  
SEDE MEDELLÍN  
FACULTAD DE MINAS  
DEPARTAMENTO DE ENERGÍA ELÉCTRICA Y AUTOMÁTICA

# Personalización Automática de Estrategias de Control Glucémico para Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1

Juan Esteban Sereno Mesa

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Minas  
Departamento de Energía Eléctrica y Automática  
Medellín, Colombia  
2020



# **Personalización Automática de Estrategias de Control Glucémico para Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1**

**Juan Esteban Sereno Mesa**

Tesis de Maestría presentada como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ingeniería - Automatización Industrial**

Director:  
Dr. Pablo Santiago Rivadeneira Paz

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Minas  
Departamento de Energía Eléctrica y Automática  
Medellín, Colombia  
2020



# Agradecimientos

A mi madre, Liliana Mesa y a mi padre, Huber Valencia, sin ellos nada de esto sería posible.

A Pablo Santiago Rivadeneira Paz, por la oportunidad; por su asesoramiento; por su enseñanza y por su contribución no solo al desarrollo de este trabajo sino más aún a mi formación científica.

A los compañeros de trabajo y amigos de facultad: Carlos Florez, Michelle Caicedo y Lina Acevedo. Gracias por hacer ameno cada momento.



---

## Resumen

El páncreas artificial se ha consolidado como nuevo tratamiento para las personas con diabetes mellitus tipo 1. Esta enfermedad crónica y autoinmune deteriora la regulación glucémica en los pacientes que la padecen y se presenta como un problema de salud pública mundial en crecimiento. En la actualidad diversas pruebas clínicas a nivel mundial han demostrado la validez de los algoritmos de control glucémico. No obstante, nuevos retos se presentan para la concreción de un sistema totalmente automatizado, entre ellos la sintonización automática, la personalización y la eliminación del anuncio de comidas. En el presente trabajo se desarrollan los siguientes temas:

Primero, se proponen dos algoritmos de control glucémico con rechazo de perturbaciones de comidas no anunciadas: el primero es una estrategia en paralelo entre un controlador por realimentación y un PID positivo (K+PID); el segundo es un controlador predictivo por zonas con entrada impulsiva (iZMPC). Los algoritmos son validados en un total de 50 pacientes virtuales. Los resultados muestran que ambos controladores logran evitar los casos de hipoglucemia y mantener los niveles de glucosa en la zona de normoglucemia (98,13 % y 95,01 % del tiempo para el iZMPC y el K+PID, respectivamente) ante perturbaciones de comidas no anunciadas.

Luego, se propone una metodología para la sintonización automática de controladores glucémicos. Dicha propuesta se basa en un procedimiento de optimización de los parámetros de sintonía haciendo uso del método Nelder-Mead, para maximizar el tiempo de permanencia en normoglucemia. La validación se realiza con 33 pacientes virtuales extraídos del simulador virtual UVa/Padova y con el controlador iZMPC. Los resultados obtenidos muestran un incremento promedio de 17,21 % más de tiempo en normoglucemia, con respecto a la sintonización inicial.

Finalmente, se propone un algoritmo de detección y estimación de comidas para la reconstrucción de señales de carbohidratos. El algoritmo propone un esquema de realimentación y un estimador en funciones de transferencia para la detección y estimación de comidas, en base a la señal entregada por el estimador se realiza la reconstrucción de la señal de anuncio de comidas. La validación se realiza por medio de datos recolectados en 30 pacientes virtuales y 5 reales. Los resultados muestran que en promedio el algoritmo presenta una sensibilidad de 98 %, un error de estimación del 14 % en la amplitud de la comida y un desfase temporal de 4 min con respecto al inicio real de la comida.

### Palabras claves:

Páncreas artificial, Sistemas impulsivos, Control predictivo, Autosintonía, Optimización, detección de comidas, Estimación de carbohidratos, reconstrucción de señales.

## Automatic Personalization of Glycemic Control Strategies for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

**Abstract:** Artificial pancreas has established as a new treatment for people with type 1 diabetes mellitus. This chronic and autoimmune illness impairs the glycemic regulation in patients who suffer it and presents itself as a growing global public health problem. Currently, worldwide clinical trials have demonstrated the validity of glycemic control algorithms. However, new challenges arise for the realization of a fully automated system, including automatic tuning, personalization and the elimination of meals announcements. In this work the following topics are developed:

Firstly, two glycemic control algorithms with rejection of unannounced meals are proposed: the first is a parallel strategy between a feedback controller and a positive PID controller (K+PID); the second one is a zone model predictive control with impulsive input (iZMPC). The algorithms are validated in a total of 50 virtual patients. The results show that both controllers manage to avoid cases of hypoglycemia and maintain glucose levels in the normoglycemia zone (98,13 % and 95,01 % of the time for the iZMPC and the K + PID, respectively) in face of disturbances of unannounced meals.

Then, a methodology for automatic tuning of glycemic controllers is proposed. This approach is based on a procedure of optimizing the controller parameters using the Nelder-Mead method to maximize the time spent in normoglycemia. Validation is performed with 33 virtual patients extracted from the UVa/Padova virtual simulator and with the iZMPC controller. Simulation results show an average increase of 17,21 % more time in normoglycemia, with respect to the initial tuning.

Finally, a meal detection and estimation algorithm is proposed for reconstruction for carbohydrate signals. The algorithm proposes a feedback scheme and an estimator, in transfer functions, for the detection and estimation of meals. Based on the estimator output signal, the reconstruction of the meal announcement signal is performed. Validation is performed using data collected from 30 virtual patients and 5 real patients. The results show that on average the algorithm presents a sensitivity of 98 %, an estimation error of 14 % in the meal size, and a time lag of 4 min with respect to the actual meal onset.

**Keywords:**

Artificial pancreas, impulsive systems, predictive control, auto-tuning, Optimization, meal detection, meal estimation, signal reconstruction.



# Contenido

<b>Agradecimientos</b>	<b>v</b>
<b>Resumen</b>	<b>vii</b>
<b>1 Modelo Diabetes Mellitus Tipo 1</b>	<b>8</b>
<b>2 Controladores</b>	<b>11</b>
2.1 Controlador Por Realimentación-PID positivo . . . . .	11
2.1.1 Realimentación Positiva . . . . .	12
2.1.2 Diseño de realimentación con cumplimiento de restricciones . . . . .	12
2.1.3 Diseño PID en espacio de estados con acción de control positiva . . . . .	14
2.1.4 PID con el subsistema glucosa-insulina . . . . .	16
2.2 Control predictivo de glucosa en sangre . . . . .	18
2.2.1 Sistema impulsivo . . . . .	18
2.2.2 MPC impulsivo por zonas . . . . .	19
2.3 Pruebas y validaciones . . . . .	20
2.3.1 Escenario Virtual . . . . .	20
2.3.2 Desempeño . . . . .	20
2.3.3 Análisis de robustez . . . . .	24
2.4 Conclusiones . . . . .	26
<b>3 Autosintonia</b>	<b>29</b>
3.1 Control Glucémico de lazo cerrado . . . . .	29
3.2 Metodo de Nelder-Mead . . . . .	30
3.3 Sintonización Automática . . . . .	32
3.4 Resultados de Simulación . . . . .	32
3.5 Conclusiones y Perspectivas . . . . .	35
<b>4 Detección de comidas</b>	<b>37</b>
4.1 Algoritmo de detección y estimación de comidas . . . . .	38
4.1.1 Primera etapa: predicción de glucosa . . . . .	38
4.1.2 Segunda etapa: Esquema de estimación por realimentación . . . . .	42
4.1.3 Tercera etapa: Detección y visualización de comidas . . . . .	43
4.1.4 Algunas propiedades del algoritmo . . . . .	45

---

4.2	Procesamiento en línea . . . . .	46
4.3	Pruebas experimentales y validaciones . . . . .	46
4.3.1	Conjunto de datos . . . . .	46
4.3.2	Análisis estadístico . . . . .	49
4.3.3	Desempeño bajo datos virtuales . . . . .	49
4.3.4	Desempeño bajo datos clínicos reales . . . . .	51
4.4	Conclusiones y perspectivas . . . . .	51

**Bibliografía****59**

# Lista de Figuras

2-1	Desempeños de la dinámica dependiendo de $k_1$ , con $k_2 = -\theta_2$ . . . . .	14
2-2	Región admisible de los parámetros $k_1$ y $k_2$ . . . . .	15
2-3	Grafica CVGA iZMPC y PID, pacientes virtuales . . . . .	22
2-4	Validación preclínica en el simulador UVa/Padova . . . . .	25
2-5	Validación preclínica en el simulador UVa/Padova . . . . .	25
2-6	Análisis de robustez ante variaciones paramétricas . . . . .	28
3-1	Diagrama de flujo para el proceso de sintonización automática. . . . .	33
3-2	Función objetivo durante el proceso de autosintonía . . . . .	34
3-3	Concentración de glucemia utilizando sintonización Automática . . . . .	36
4-1	Diagrama de bloques del algoritmo estimador de entradas desconocidas . . . . .	39
4-2	Procesamiento de señales para la detección y estimación de comidas . . . . .	44
4-3	Detección y estimación de comidas en el paciente virtual Adolescente#4 . . . . .	50
4-4	Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #2 . . . . .	52
4-5	Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #1 . . . . .	52
4-6	Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #3 . . . . .	53
4-7	Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #4 . . . . .	53
4-8	Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #5 . . . . .	55



# Lista de Tablas

1-1	Descripción del estado . . . . .	9
1-2	Definición de parámetros . . . . .	10
2-1	Resultados de desempeño . . . . .	23
3-1	Resultados de desempeño in silico . . . . .	35
4-1	Definición de parámetros por población y condiciones iniciales del algoritmo	42
4-2	Evaluación del estimador de comidas para los 30 pacientes virtuales. . . . .	51
4-3	Parámetro del modelo FIT y sintonización del estimador para cada paciente real. $T_i$ , $T_m$ y $k_{SR}$ son parámetros fijos para todos los pacientes . . . . .	54
4-4	Evaluación de desempeño en pacientes reales. . . . .	54

# Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es uno de los mayores problemas mundiales de salud pública que ha crecido a ritmos alarmantes en los últimos años, actualmente cerca de 463 millones de personas a nivel mundial conviven día a día con esta enfermedad. La Diabetes se describe como una condición crónica y no transmisible que deteriora la producción natural de insulina, esta hormona es esencial para reducir los niveles de glucosa en sangre, por lo cual ante su carencia o poca efectividad se pierde la capacidad natural del cuerpo de regular la glucosa en sangre, glucemia. Esta enfermedad tiene asociada una importante morbilidad y mortalidad a nivel mundial, además de un crecimiento del 2 % al 4 % anual. Se estima que cerca del 9,3 % de la población mundial padece esta enfermedad y que en 2019 se presentaron 4,2 millones de muertes asociadas a la diabetes, con un gasto anual estimado en 760 billones de dólares a nivel mundial. Es importante resaltar que, según el estudio, el 43,5 % de las muertes por diabetes ocurren durante la edad laborable (antes de los 60 años) en los países de sur y centro América.

De hecho, en la región la prevalencia es de 9,4 % con una población diabética estimada en 48 millones de personas y se proyectan 56 millones para el 2030 con un incremento de 33 %. En promedio el 19,4 % del presupuesto total de salud pública es dedicado a esta enfermedad en los países de la región, siendo este el porcentaje más alto a nivel mundial (Federation (2019)). En la región sur y centro América, Colombia ocupa el segundo lugar con mayor cantidad de pacientes diabéticos, 2,8 millones, solo superado por Brasil. En nuestro país se presenta una prevalencia de 8,4 %, con un estimado de 1 millón de personas sin diagnosticar. Con respecto a los costos económicos y sociales, en Colombia se presenta un gasto de aproximadamente 1200 USD anuales por paciente diabético y un promedio de 18 mil muertes anuales de pacientes diabéticos en edad laborable (Federation (2019)). La morbilidad de la DM se encuentra asociada a una mayor ocupación de la red hospitalaria, lo cual la ubica en el cuarto lugar de ocupación. Por lo tanto, la DM genera unos sobrecostos económicos importantes para el sistema nacional de salud pública de Colombia (Aschner (2010); Casas (2019)).

La DM se encuentra clasificada en tres tipos de patologías: Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), Tipo 2 (DMT2) y diabetes gestacional (DMG). La DMT2 es una enfermedad crónica que se caracteriza por presentar una insuficiencia en los niveles de insulina generados, lo cual deriva en una pérdida parcial en la capacidad de regular los niveles de

glucosa en sangre. La DMT2 es la más común de las tres, esto debido a que está asociada a factores como la obesidad y los malos hábitos alimenticios. La DMT1 se presenta cuando en el cuerpo se da un proceso autoinmune donde se destruyen las células  $\beta$  del páncreas, con lo cual se pierde progresivamente la capacidad de generar insulina y en consecuencia se pierde la regulación homeostática de la glucosa. La DMG se da en la etapa gestacional de la mujer, en donde el bebé consume aproximadamente dos tercios de la glucosa en sangre de la madre y a demás se producen hormonas placentarias que alteran las señales que se envían al páncreas para regular la glucosa en sangre (Federation (2019)).

Los pacientes que conviven con la DMT1, pueden llevar una vida plena y saludable haciendo uso de dispositivos para la administración de insulina y medición de glucosa. Aunque el acceso a este tipo de dispositivos esta limitado a la condición socio-económica del paciente, estos han permitido una mejora en la calidad de vida de la población diabética. A su vez la innovación tecnológica de medidores continuos de glucosa y bombas de insulina ha permitido el desarrollo de nuevos tratamientos como el páncreas artificial (PA), un sistema compuesto por estrategias de control que emula el funcionamiento natural del páncreas. Este dispositivo busca administrar la dosis correcta de insulina para regular los valores de glucemia, haciendo uso de la bomba de insulina subcutánea y el sensor continuo de glucosa (CGM).

La visión final del PA es la de un dispositivo totalmente automatizado, no invasivo, económico y de fácil uso tanto para la comunidad médica como para los pacientes diabéticos. Si bien la terapia con PA a traído múltiples beneficios a la comunidad con DMT1, aun el desarrollo de esta tecnología cuenta con diversos desafíos como lo son: I) algoritmos de control robustos ante eventos de ejercicio anaeróbico, comidas no anunciadas y cambios emocionales; II) algoritmos de control tolerantes a fallas como obstrucción en el catéter de insulina o pérdida del envío de datos por parte del sensor de glucosa y III) personalización automática de las estrategias de control para la dinámica única de cada paciente diabético, ya que en la misma se presenta variaciones intra e interpaciente (Gómez *et al.* (2015); Thabit & Hovorka (2016); Forlenza *et al.* (2016)).

Como campo de investigación principal en el desarrollo del PA, en la literatura se presentan diversos trabajos sobre el control de la glucemia en pacientes DMT1, entre estos los más destacables están: el controlador PID (Proporcional-Integral-Derivativo) y el MPC (control predictivo basado en modelo) (Garcia-Tirado *et al.* (2019); Chakrabarty *et al.* (2019); Pinsker *et al.* (2016); Barnes & Jones (2019)). Considerando estas dos estrategias de control, el presente trabajo busca abordar la problemática de la sintonización automática de estos tipos de controladores para el caso de la personalización del PA. A su vez, para abordar la personalización de parámetros en modelos dinámicos, se propone un algoritmo para la detección de comidas, estimación de carbohidratos y reconstrucción de

registros de comidas.

Diversas técnicas de sintonización automática para pacientes con DMT1 se ha presentado en la década reciente, especialmente en estrategias tipo MPC. En (Zarkogianni *et al.* (2011)) se propone un sistema personalizado de infusión de insulina (IIAS) basado en un controlador no lineal tipo MPC para pacientes con DMT1. El MPC se basa en un modelo que consiste en dos partes comportamentales y una red neuronal recurrente. Los parámetros del controlador son sintonizados en línea mediante un algoritmo de lógica difusa. La estrategia propuesta es validada en un entorno de simulador virtual (Uva T1DM simulator). En este caso realizar la autosintonía en base a reglas de lógica difusa depende de un conocimiento experto por parte de la persona a realizar las reglas de sintonización, además debido a la variabilidad de parámetros entre pacientes, puede que estas reglas no puedan ser generalizadas.

En (Magni *et al.* (2009)) se presentó una metodología de sintonización de un controlador MPC para 20 pacientes con DMT1, individualizan cada paciente por medio de un modelo de identificación de parámetros tipo ARX. En el trabajo se deja la sintonización del MPC dependiendo de un solo parámetro  $q$ , el cual se actualiza cada día e individualmente de acuerdo al desempeño obtenido el día anterior. La propuesta es probada en 100 pacientes virtuales con buenos resultados, no obstante, su desempeño mejora gradualmente cada día, lo que hace que los buenos resultados se noten solo después de 14 días aproximadamente.

En (Chee *et al.* (2003)) se propuso un sistema de control PID experto para pacientes con DMT1 en cuidados intensivos. El sistema de control es un PID basado en el concepto de sistemas expertos, por lo cual el diseño del controlador PID se basa en una tabla de reglas que determina la dinámica del controlador en función de la zona en la que se encuentre los valores de glucosa en sangre. Los resultados clínicos muestran por parte del controlador propuesto un desempeño similar a los tratamientos clínicos de rutina, en términos de mantener los niveles de glucosa en sangre. En el trabajo se deja en claro que dicha técnica de sintonización por tablas no es la más adecuada para cuando se cuenta con variabilidad paramétrica en el modelo del paciente. Más aun, el controlador es sensible ante el error en la medición, especialmente en valores bajos de glucosa en sangre.

Finalmente, en (Schaller *et al.* (2006)) se presenta un algoritmo de adaptación en línea para un controlador MPC de regulación glucosa en sangre de pacientes DMT1. La estrategia fue probada en 6 pacientes durante un periodo de 8 horas, durante los cuales en una primera etapa se hace considerando las mediciones de glucosa intravenosa. En un segundo caso se le entrega al controlador esta información unos 30 min tarde para simular el efecto de retardo de los sensores. La estrategia es adaptable en línea en cuanto a los parámetros



del modelo del paciente los cuales se adaptan para una mejor estimación del modelo, en base a este modelo el MPC realiza las predicciones. El MPC propuesto debe esperar a obtener unas 3.5h de información para poder iniciar la regulación. La estrategia es probada durante condiciones de ayuno, por lo cual no considera perturbaciones por ingesta de comida.

El presente trabajo busca abordar desde la teoría de control el desarrollo de técnicas de autosintonía para estrategias de control predictivo y a su vez implementar técnicas de estimación de entradas desconocidas para la reconstrucción de señales de entrada. Estas técnicas aplicadas al caso de pacientes con DMT1, el objetivo final es lograr la personalización de estrategias de control para cada paciente y brindar una estimación confiable del registro de comidas para la posible identificación de modelos dinámicos.

El desarrollo de la presente tesis de maestría se sustenta bajo la siguiente hipótesis y sus respectivos objetivos específicos.

### **Hipótesis**

Desarrollar técnicas de sintonización automática y estimación de entradas desconocidas, en especial de algoritmos de control predictivo y comidas no anunciadas respectivamente, para su aplicación en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

### **Objetivos**

- Diseñar y adaptar las estrategias de control tipo PID y MPC para pacientes con DMT1.
- Desarrollo de métodos de sintonización automática de controladores predictivos en pacientes con DMT1.
- Validación de estrategias en simulador virtual de pacientes diabéticos (UVa/Padova T1DM Simulator).
- Diseñar un algoritmo para la detección-estimación de comidas y reconstrucción del registro de comidas.
- Validar la técnica de detección-estimación de comidas en la reconstrucción de registros de comidas de pacientes reales.

El presente trabajo se basará enteramente desarrollo teórico y validación mediante simulaciones, incluyendo el uso de registros clínicos. No se buscará llevar a la práctica los algoritmos de control desarrollados debido a la complejidad que implica el tratamiento

en personas y los riesgos que este procedimiento pueda conllevar. Se trabaja sintonización automática con controladores predictivos ya que son estos los más implementados y validados en la literatura. Se considerarán las restricciones tanto de positividad como fisiológicas a la hora del desarrollo de las técnicas de control. Se contempla el diseño de filtros y/o observadores si estos en su medida logran mejorar el desempeño de los controladores ante el ruido de los sensores de glucosa, comidas no anunciadas, entre otros. Finalmente, los algoritmos propuestos serán validados mediante el software UVa/Padova T1DM Simulator, el cual está avalado como ensayo preclínico (validación en animales) ante la Food Drugs and Administration (FDA) de Estados Unidos. A su vez, se implementará la validación con registros de datos de pacientes reales, esto en colaboración con la Clínica Integral de Diabetes, Medellín - Colombia.

El presente documento se encuentra organizado de la siguiente forma: El capítulo 2 se dedica al diseño de los controladores tipo PID positivo y MPC, adaptados a las restricciones fisiológicas de la enfermedad. En el capítulo 3 se presenta la estrategia de autosintonía para controladores predictivos, enfocados en la personalización del algoritmo de control para cada paciente en específico. El capítulo 4 se enfoca en abordar el problema de comidas no anunciadas, en este se presenta el desarrollo de una estrategia novedosa para detectar, estimar y reconstruir el conjunto de comidas ingeridas por parte del paciente y no reportados en el sistema páncreas artificial. Como sección final se presentan las conclusiones y perspectivas, sobre los resultados obtenidos y la proyección a futuro de las líneas de investigación.

## Publicaciones ligadas a la tesis de maestría

### Congresos:

- SERENO, J. E. & RIVADENEIRA, P. S. (2018). Auto-tuning for model predictive controllers in patients with type 1 diabetes. *2018 Argentine Conference on Automatic Control (AADECA)*, 1–6.
- SERENO, J. E., CAICEDO, M. A., RIVADENEIRA, P. S. & CAMACHO, O. E. (2018b). In silico test for mpc and smc controllers under parametric variations in type 1 diabetic patients. *2018 Argentine Conference on Automatic Control (AADECA)*, 1–6.
- RIVADENEIRA, P. S., CAICEDO, M. A. & SERENO, J. E. (2018). A new approach in zone model predictive control for type 1 diabetes to be tested in Colombia. *11th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2018)* 20, A86–A87.

### Revistas:

- RIVADENEIRA, P. S., SERENO, J. E. & CAICEDO, M. A. (2019). Nuevas estrategias de control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática*. 16(2), 238–248.  
La revista RIAI esta catalogada en el publindex de Colciencias en Categoría A2.
- SERENO, J. E., CAICEDO, M. A. & RIVADENEIRA, P. S. (2018a). Artificial pancreas: glycemic control strategies for avoiding hypoglycemia. *Dyna*. 85(207), 198–207.  
La revista DYNA esta catalogada en el publindex de Colciencias en Categoría B.

### Artículo sometido a revista:

- GODOY, J., SERENO, J. E. & RIVADENEIRA, P. S. (2021). Meal detection and carbohydrate estimation based on a feedback scheme with application to the artificial pancreas. *Biomedical Signal Processing and Control*, 0000–0000.

### Capítulo de libro:

- RIVADENEIRA, P. S., GODOY, J., SERENO, J., ABUIN, P., FERRAMOSCA, A. & GONZÁLEZ, A. (2020). Impulsive mpc schemes for biomedical processes: Application to type 1 diabetes. In: *Control Applications for Biomedical Engineering Systems*. Elsevier, pp. 55–87.

# 1 Modelo Diabetes Mellitus Tipo 1

El modelamiento dinámico en pacientes con DMT1 se ocupa de representar las diferentes y complejas interacciones que se dan en el proceso de regulación de la glucemia (niveles de glucosa en sangre). La homeostasis de la glucosa, se conoce como el proceso natural que realiza el cuerpo humano para llevar a cabo dicho proceso de regulación, todo esto mediante el sistema endocrino. En este caso la función principal del sistema endocrino es llevar las concentraciones de glucemia a valores saludables para el cuerpo humano, dicho rango de valores sanos se denomina como normoglucemia y va desde 70 hasta 180 mg/dl inclusive. Entre las concentraciones nocivas para la salud se encuentran dos extremos definidos como: hiper e hipoglucemia.

Cuando la glucemia supera concentraciones mayores a 180 mg/dl se denomina hiperglucemia, esta suele acontecer principalmente en los periodos postprandiales, esto es después de la ingesta de comidas, ó por diversos factores más complejos como el fenómeno del alba, estrés emocional, entre otros. En el caso de un paciente saludable, el páncreas responde segregando insulina, la cual contribuye notoriamente en disminuir los niveles de glucemia; en el caso de un paciente con DMT1, este debe aplicarse insulina exógena para disminuir la concentración de glucemia y volver a niveles de normoglucemia. Por otra parte, cuando la glucemia cae a valores inferiores de 70 mg/dl se denomina hipoglucemia, esta suele acontecer en pacientes con DMT1 ante una dosis excesiva de insulina exógena, ó por otros factores como malas prácticas de alimentación y ejercicio físico demandante. En el caso de un paciente saludable, el páncreas responde segregando glucagón, el cual contribuye en activar las reservas de glucógeno que sirven para suplir los faltantes de glucemia y volver a la normoglucemia. En el caso de un paciente con DMT1 el cuerpo responde de la misma forma ante un episodio hipoglucémico, pues únicamente a perdido la capacidad de secretar insulina. No obstante, la sobredosis de insulina exógena en pacientes con DMT1 pueden ser tan nociva, que en algunos casos conlleva a complicaciones más complejas como un coma diabético o la misma muerte.

En los pacientes con DMT1, la dinámica de la glucemia se ve alterada principalmente por dos factores externos: insulina exógena y la ingesta de comidas (ó carbohidratos). Los modelos tradicionales propuestos para la dinámica de la interacción glucosa-insulina en pacientes con DMT1 (Bergman *et al.* (1979); Bolie (1961); Gaetano *et al.* (2005)), se diseñaron con base en el tratamiento intravenoso de tolerancia a la glucosa, debido a esto

presentan incongruencias que no son compatibles con los resultados clínicos de pacientes diabéticos tratados con la terapia funcional de la insulina (Forlenza *et al.* (2016)). En (Magdelaine *et al.* (2015)) se propone un modelo basado en la terapia funcional de la insulina que ha mostrado buena aceptación en la práctica clínica. Las principales características del modelo son una buena predicción a largo plazo, y además la introducción de puntos de equilibrios y parámetros con un claro significado fisiológico. Durante la presente tesis se utiliza una versión modificada del modelo presentado en (Magdelaine *et al.* (2015)), el cual se compone de 5 ecuaciones diferenciales ordinarias y un término a fin de la forma:

$$\dot{x}(t) = \begin{pmatrix} -\theta_0 & -\theta_2 & 0 & \theta_4 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} & \frac{1}{\theta_5} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} x(t) + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\theta_5} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_i(t) \\ u_m(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \theta_1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (1.1)$$

donde  $x_1$  es la glucemia [mg/dl] (o concentración de glucosa en el compartimento plasmático),  $x_2$  y  $x_3$  son los flujos de insulina [U/min] en el primer y segundo compartimento de absorción de insulina (relacionados con el plasma ( $x_2$ ) y la zona intersticial ( $x_3$ )). De manera análoga,  $x_4$  y  $x_5$  son los flujos de carbohidratos [g/min] en el primer y segundo compartimento de absorción de comidas (relacionados con el plasma ( $x_4$ ) y el proceso digestivo ( $x_5$ )). Las entradas  $u_i$  [U/min] y  $u_m$  [g/min] corresponden a la infusión exógena de insulina y a la ingesta de comidas, respectivamente. En la tabla 1-1 se presenta una descripción detallada del espacio de estados del modelo utilizado.

**Tabla 1-1:** Descripción del estado

Variable	Unidades	Descripción	Tipo	Rango
$x_1(t)$	[mg/dl]	Glucemia	Salida	$\mathbb{R}^+$
$x_2(t)$	[U/min]	Insulina plasmática	Estado	$\mathbb{R}^+$
$x_3(t)$	[U/min]	Insulina subcutánea	Estado	$\mathbb{R}^+$
$x_4(t)$	[g/min]	Glúcidos en sangre	Estado	$\mathbb{R}^+$
$x_5(t)$	[g/min]	Glúcidos en digestión	Estado	$\mathbb{R}^+$
$u(t)$	[U/min]	Insulina exógena	Entrada	$\mathbb{R}^+$
$r(t)$	[g/min]	Carbohidratos	Entrada	$\mathbb{R}^+$

La dinámica de la glucemia consiste en la primera ecuación diferencial del modelo 1.1, y define que la variación de la glucemia depende de: i) la tasa de auto-regulación glucémica, ii) los niveles de insulinemia (concentración de insulina en sangre), iii) la absorción de carbohidratos por el proceso digestivo y iv) la diferencia entre la producción endógena de glucosa del hígado (EGP, por sus siglas en inglés) y el consumo constante de glucosa

por órganos independientes de insulina, factor de balance (BF). El termino BF (parámetro  $\theta_1$ ) es supuesto constante por simplicidad. Por si mismo, el sistema endogeno del cuerpo regula la producción de glucosa ante niveles altos de glucemia, esto es representado por el factor de auto-regulación ( $\theta_0$ ). La relación entre la infusión de insulina y la insulina en plasma es derivada de su farmacocinética y dinámica (Magdelaine *et al.* (2015)). El subsistema de insulina se representa con un modelo de segundo orden con constante de tiempo ( $\theta_3$ ) y un factor de sensibilidad a la insulina ( $\theta_2$ ). De igual formar, un modelo de segundo orden representa la absorción de carbohidratos, con una constante de tiempo ( $\theta_5$ ) y un factor de sensibilidad ( $\theta_4$ ). Una descripción detallada de los parámetros se puede encontrar en la tabla 1-2.

Tabla 1-2: Definición de parámetros

Parámetro	Unidades	Descripción
$\theta_0$	[1/min]	Tasa de auto-regulación
$\theta_1$	[mg/dl/min]	Factor de balance
$\theta_2$	[mg/dl/U]	Sensibilidad a la insulina
$\theta_3$	[min]	Tiempo de establecimiento de la insulina
$\theta_4$	[1/dl]	Sensibilidad a los carbohidratos
$\theta_5$	[min]	Tiempo de establecimiento de los carbohidratos

El modelo presentado anteriormente se sacará a colación en todos los capítulos subsiguientes de la presente tesis, en la medida que todos los algoritmos diseñados se desarrollan en base al mismo.

## 2 Controladores

El páncreas artificial es uno de los tratamientos más investigados y utilizados en la actualidad para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Como tecnología en desarrollo, el páncreas artificial ha sido una tecnología abordada desde diferentes campos como la medicina, la biotecnología y la ingeniería. El desarrollo de nuevos sensores de glucosa, nuevas presentaciones de insulina exógena y dispositivos para aplicarla como bombas de insulina, sensores continuos de glucosa, entre otros; han sido fundamentales para la consolidación del tratamiento, así como el aporte de toda la comunidad medica. El aporte por parte de la ingeniería se ha dado ampliamente desde la teoría de control, en la cual se han desarrollado diversos modelos dinámicos para la representación de la dinámica de la glucosa (Magdelaine *et al.* (2015); Ruan *et al.* (2016)) y una amplia variedad de propuestas de algoritmos de control para regular los niveles de glucosa en sangre (Del Favero *et al.* (2019); Benzian *et al.* (2019); Ahmad *et al.* (2019)). En este capítulo se presentan dos técnicas de control desarrolladas en el marco de la tesis de maestría. En base al modelo presentado en la sección 1, se aborda el diseño de: una estrategia de control paralelo entre un controlador por realimentación y un PID positivo; un controlador predictivo por zonas con entrada impulsiva. Los algoritmos de control son validados bajo un escenario virtual en una cohorte de 50 pacientes virtuales, 20 de ellos extraídos de (Magdelaine *et al.* (2015)) y los 30 restantes de un proceso de identificación del modelo 1.1 en los pacientes virtuales del simulador UVa/Padova Type 1 Diabetes Simulator (T1DMS) (Hoyos *et al.* (2018)). El desempeño de los controladores se analiza a través de métricas que miden la capacidad de mantener la glucemia del paciente en normogluceemia. Finalmente, se realiza un análisis de robustez ante las variaciones paramétricas, para esto se toma en consideración diferencias planta-modelo con variaciones en tres parámetros fundamentales del modelo.

### 2.1. Controlador Por Realimentación-PID positivo

Debido a que la dinámica de glucosa-insulina, así como la gran mayoría de procesos biológicos, no toma valores negativos, en este capítulo se presenta el desarrollo teórico de un controlador que garantiza el cumplimiento de restricciones (de positividad) tanto de los estados como de la entrada. Debido a la complejidad de encontrar condiciones del controlador por realimentación para garantizar el cumplimiento de restricciones, se considera la entrada como una variable continua.

### 2.1.1. Realimentación Positiva

Considere un sistema lineal de la forma:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= Ax(t) + Bu(t), & x(0) &= x_0 \\ y(t) &= Cx(t), \end{aligned} \quad (2.1)$$

donde  $x \in \mathbb{R}^n$ ,  $y \in \mathbb{R}^p$ ,  $u \in \mathbb{R}^m$ ,  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ,  $B \in \mathbb{R}^{n \times m}$ ,  $C \in \mathbb{R}^{p \times n}$ . A continuación se presentan unas definiciones y proposiciones que se trabajaran en este capítulo.

**Definición 2.1.** El sistema 2.1 es llamado internamente positivo si para todo  $x_0 \in \mathbb{R}_+^n$  y  $u \in \mathbb{R}_+^m$ , el estado  $x(t) \in \mathbb{R}_+^n$  y la salida  $y(t) \in \mathbb{R}_+^p$  para cualquier  $t > 0$ .

**Definición 2.2.** Para el sistema 2.1, el conjunto no vacío  $M \subseteq \mathbb{R}^n$  es un conjunto positivamente invariante (PIS) si  $x_0 \in M$  y además  $x(t, x_0) \in M$  para cualquier  $t > 0$ .

**Definición 2.3.** si  $G \in \mathbb{R}^{r \times n}$ , entonces  $M(G)$  denota el poliedro

$$M(G) = \{x \in \mathbb{R}^n | Gx \geq 0\}. \quad (2.2)$$

**Proposición 2.1.** El poliedro  $M(G)$  es un conjunto positivamente invariante para el sistema 2.1, si y solo si existe una matrix Metzler  $H \in \mathbb{R}^{r \times r}$ , tal que  $h_{ij} \geq 0$  para  $i \neq j$ , tal que:

$$GA - HG = 0. \quad (2.3)$$

**Corolario 2.1.** Si y solo si  $A$  es Metzler, el octante positivo  $M(I) = \mathbb{R}_+^n$  es un PIS.

### 2.1.2. Diseño de realimentación con cumplimiento de restricciones

Partiendo del modelo 1.1 y de la característica fisiológica de los estados, en este diseño se analizan las condiciones que debe cumplir una realimentación de estados para asegurar que tanto los estados del modelo como las entradas permanezcan siempre en la región positiva del espacio de estados.

Considere la siguiente realimentación de estados:

$$u_k = k_1 x_1 + k_2 (x_2 + x_3), \quad (2.4)$$

que genera el polinomio característico:

$$\lambda^3 + \left[ \frac{(2 - k_2)}{\theta_3} + \theta_0 \right] \lambda^2 + \left[ \frac{(1 - 2k_2)}{\theta_3^2} + \frac{\theta_0}{\theta_3} (k_2 - 2) \right] \lambda + \left[ \frac{\theta_2}{\theta_3^2} k_1 + \frac{\theta_0}{\theta_3^2} (1 - 2k_2) \right], \quad (2.5)$$



numéricamente el parámetro  $\theta_0$  toma valores en el rango de las milésimas ( $10^{-3}$ ). por consiguiente, en este caso tomamos  $\theta_0 \approx 0$ , el polinomio característico se puede aproximar a:

$$\lambda^3 + \frac{(2 - k_2)}{\theta_3} \lambda^2 + \frac{(1 - 2k_2)}{\theta_3^2} \lambda + \frac{\theta_2}{\theta_3^2} k_1. \quad (2.6)$$

La primera condición de estabilidad, de acuerdo con el criterio de Routh-Hurwitz, es tal que todos los coeficientes del polinomio (2.6) deben ser positivos, lo que quiere decir que:

$$k_1 > 0, \quad k_2 < \frac{1}{2}. \quad (2.7)$$

El segundo criterio de estabilidad es que  $(2 - k_2)(1 - 2k_2) > \theta_2 \theta_3 k_1$ , lo que equivale a:

$$\theta_2 \theta_3 k_1 < -k_2 + 2(1 - k_2)^2. \quad (2.8)$$

Para asegurar la positividad de las entradas y la solución de los estados, se plantea el siguiente teorema con condiciones necesarias y suficientes:

**Teorema 2.1.** *Considere  $k_2 < 0$ , y  $\theta_3 \theta_2 k_1 \leq -k_2$ ,  $\theta_2 \geq 1$  y el conjunto:*

$$\Omega_2 = \left\{ x \in \mathbb{R}^3 \mid k_1 x_1 + k_2(x_2 + x_3) \geq 0 \right\}$$

*El máximo PIS para el sistema (1.1) con la realimentación (2.4) es:*

$$\Omega_n = \mathbb{R}_+^3 \cap \Omega_2. \quad (2.9)$$

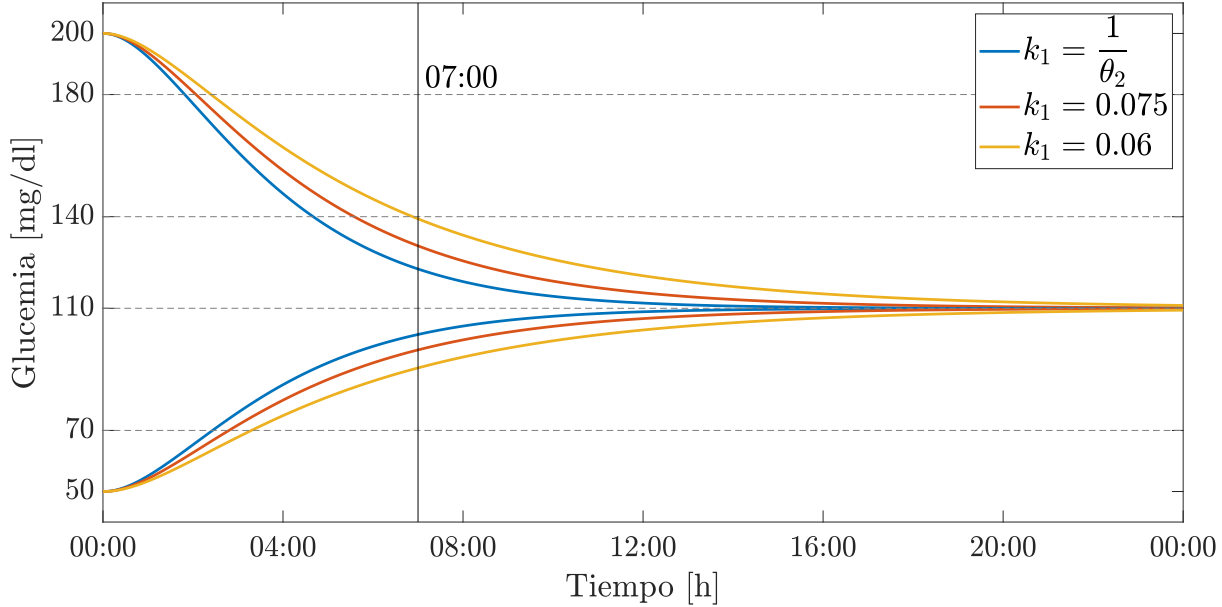
*Demostración.* La suficiencia esta dada por la proposición 2.1 en el sistema realimentado con

$$G = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \\ k_1 & k_2 & k_2 \end{pmatrix}, \quad (2.10)$$

y

$$H = \begin{pmatrix} \frac{2\theta_2 k_1}{k_2} & \theta_2 & 2\theta_2 & -\frac{2\theta_2}{k_2} \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} \\ 0 & -\theta_2 k_1 - \frac{k_2}{\theta_3} & 0 & \frac{k_2}{\theta_3} \end{pmatrix}. \quad (2.11)$$

■



**Figura 2-1:** Desempeños de la dinámica dependiendo de  $k_1$ , con  $k_2 = -\theta_2$ .

Note que las condiciones  $k_2 < 0$ , y  $\theta_3\theta_2k_1 \leq -k_2$  aseguran que  $H$  sea Metzler (i.e  $H_{14}, H_{42}$  sean positivos), y además asegura que las raíces del polinomio 2.6 sean reales y negativas, esto es porque bajo estas condiciones el discriminante

$$\Delta = (k_2 + k_1\theta_2\theta_3)((2k_2 - 1)^2(k_2 + 4) - 27k_1\theta_2\theta_3), \quad (2.12)$$

es mayor que cero. También se puede comprobar que bajo estas restricciones la segunda condición de estabilidad dada por 2.8 se cumple automáticamente, esto es ilustrado en la Fig. 2-2. En la Fig. 2-1 se eligió una realimentación dentro de la zona de positividad y se lo aplicó al modelo de pacientes con DMT1 presentado en la sección 1.

En la Fig. 2-2 se muestra la región factible para los parámetros  $k_1$  y  $k_2$ , donde se asegura la positividad de soluciones. La zona de amarilla representa la región de las condiciones de estabilidad y positividad, mientras que en el zona de color blanco sólo se garantiza la estabilidad. La zona que delimita la estabilidad del sistema se encuentra caracterizada por las ecuaciones paramétricas que se obtienen del criterio de Routh-Hurwitz (2.7),(2.8), mientras que la zona de positividad se obtiene a partir del Teorema (2.1) realizando una análisis de ubicación de polos del polinomio característico (2.6).

### 2.1.3. Diseño PID en espacio de estados con acción de control positiva

En esta sección se presenta la estrategia de control PID en espacio de estados. De esta forma, se analiza la integración de la acción de control con el modelo (1.1) junto con las con-

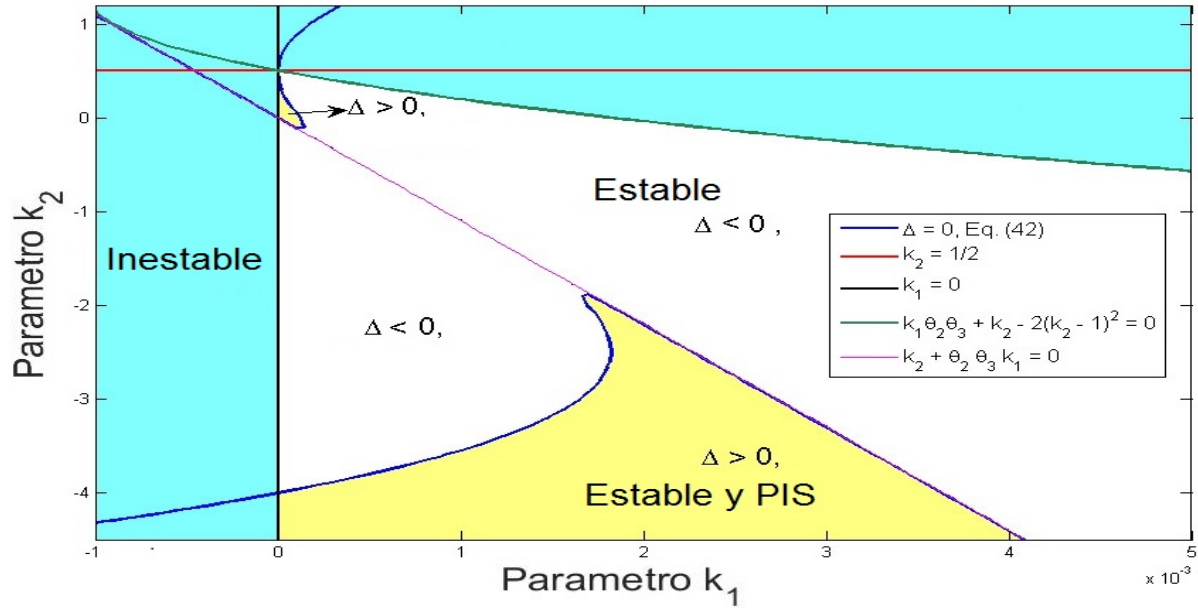


Figura 2-2: Región admisible de los parámetros  $k_1$  y  $k_2$ .

diciones que garantizan la positividad de las variables de estado del subsistema glucosa-insulina y la acción de control. El diseño de esta estrategia considera la implementación de algoritmo de control para rechazar el efecto de las perturbaciones de comida y a su vez regular los niveles de glucemia hacia los niveles euglicémicos ( $70 \leq x_1 \leq 180$  mg/dl) durante los periodos de ayuno.

Considerando un controlador tipo PID de la forma:

$$K(s) = \frac{u(s)}{e(s)} = \frac{n_2s^2 + n_1s + n_0}{d_2s^2 + d_1s + d_0}, \tag{2.13}$$

Donde  $e(s)$  representa la dinámica del error expresada de la forma  $(y - y_{ref})$ ,  $u(s)$  es la acción de control. El controlador 2.13 puede expresarse como:

$$u(s) = k_1e(s) + \frac{k_2s + k_3}{k_4s^2 + k_5s + k_6}e(s), \tag{2.14}$$

con

$$\begin{aligned} k_1 &= \frac{n_2}{d_2}, & k_2 &= n_1 - \frac{d_1n_2}{d_2}, \\ k_3 &= n_0 - \frac{d_0n_2}{d_2}, & k_4 &= d_2, \\ k_5 &= d_1, & k_6 &= d_0. \end{aligned}$$

Para el segundo termino de la ecuación 2.14 se proponen las siguientes variables artificiales

$$\begin{aligned} x &= \frac{1}{k_4 s^2 + k_5 s + k_6} e, & e &= k_4 \ddot{x} + k_5 \dot{x} + k_6 x, \\ u &= (k_2 s + k_3) x, & u &= k_2 \dot{x} + k_3 x, \end{aligned}$$

sea  $p_1 = x$  y  $p_2 = \dot{x}$ , entonces el sistema puede ser expresado como:

$$\dot{p}(t) = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ -\frac{k_6}{k_4} & -\frac{k_5}{k_4} \end{pmatrix} p(t) + \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{1}{k_4} \end{pmatrix} e(t). \quad (2.15)$$

Finalmente, considerando el primer termino de la ecuación 2.14, la salida del controlador PID queda expresada de la siguiente manera:

$$u(t) = \begin{pmatrix} k_3 & k_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p_1 \\ p_2 \end{pmatrix} + k_1 e(t) \quad (2.16)$$

#### 2.1.4. PID con el subsistema glucosa-insulina

El subsistema glucosa-insulina es una composición de los tres primeros estados del modelo 1.1 y la entrada de insulina exógena  $u(t)$ . En consecuencia, la entrada de comidas se considera  $r(t) = 0$  y los estados  $x_4 - x_5$  no se tienen en cuenta. De esta manera, el subsistema glucosa-insulina se puede expresar como:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -\theta_0 x_1 - \theta_2 x_2, \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{\theta_3} x_2 + \frac{1}{\theta_3} x_3, \\ \dot{x}_3 &= -\frac{1}{\theta_3} x_3 + \frac{1}{\theta_3} u(t). \end{aligned}$$

Teniendo en mente que la referencia  $y_{ref}$  es un valor constante, se puede observar que la dinámica del error  $e = y - y_{ref}$  es igual a la dinámica de la salida, esto es:  $\dot{e} = \dot{y} = \dot{x}_1$ . Considerando la acción de control 2.16 el sistema se puede reescribir como:

$$\begin{aligned} \dot{e} &= -\theta_0 x_1 - \theta_2 x_2, \\ \dot{x}_2 &= -\frac{1}{\theta_3} x_2 + \frac{1}{\theta_3} x_3, \\ \dot{x}_3 &= -\frac{1}{\theta_3} x_3 + \frac{k_3 p_1 + k_2 p_2 + k_1 e}{\theta_3}, \end{aligned}$$

expresado de forma matricial,

$$\begin{pmatrix} \dot{e} \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_3 \\ \dot{p}_1 \\ \dot{p}_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\theta_0 & -\theta_2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{1}{\theta_3} & 0 & 0 \\ \frac{k_1}{\theta_3} & 0 & -\frac{1}{\theta_3} & \frac{k_3}{\theta_3} & \frac{k_2}{\theta_3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ \frac{1}{k_3} & 0 & 0 & -\frac{k_6}{k_4} & -\frac{k_5}{k_4} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} e \\ x_2 \\ x_3 \\ p_1 \\ p_2 \end{pmatrix}. \quad (2.17)$$

Definiendo la matriz  $A$  de la ecuación 2.17 se puede notar que los subsistemas  $x_2 - x_3$  y  $p_1 - p_2$  tienen sus octantes positivos como PIS. Por lo tanto, la dinámica de el subsistema de insulina tiene una positividad intrínseca y la dinámica el subsistema  $p$  puede ser sintonizada usando las variables del controlador de tal forma que se pueda garantizar la positividad. De acuerdo con el criterio de positividad (corolario 2.1), es importante notar que este es equivalente a un análisis de ubicación de polos del polinomio característico de la matrix  $A$ . De esta forma, se utiliza un proceso similar para obtener las condiciones de positividad haciendo uso del cumplimiento del criterio de Routh-Hurwitz y el discriminante. Ambos criterios se deben cumplir para mantener los polos del sistema reales y negativos, sin parte imaginaria (Farina & Rinaldi (2011); MohammadRidha *et al.* (2016)).

El control propuesto en este caso se compone en una combinación entre la realimentación de estados y el control PID, ambos positivos. En primera instancia, el control por realimentación es responsable de llevar al paciente a niveles de euglucemia y en segunda instancia, el control PID positivo se encarga de rechazar las perturbaciones debido a la ingesta de alimentos cuando el paciente ya se encuentra en euglucemia, o antes si la perturbación entra a el sistema antes de que el paciente entre a la zona de normoglucemia. La Perturbación debido a la comida es detectada usando la señal del sensor CGM.

Para este caso se realiza un control por conmutaciones, aplicado cuando se detecta un incremento de más de 10 mg/dl en la señal del sensor, haciendo uso de una ventana de tiempo de 20 minutos. Cuando se cumple este criterio se determina el ingreso de una perturbación por comidas, por lo cual pasa a funcionar el controlador PID positivo para el rechazo de perturbaciones. El controlador por realimentación se hace necesario para estabilizar el sistema, ya que en condiciones iniciales alejadas de la referencia el controlador tipo PID se sobreactúa aplicando altas cantidades de insulina que pueden llevar al paciente a hipoglucemia. De esta forma general, la conmutación permite que el paciente no tenga la necesidad de ingresar datos sobre el tiempo o el valor de la comida para realizar los cálculos del algoritmo de control.

## 2.2. Control predictivo de glucosa en sangre

En esta sección se presenta un controlador predictivo por zonas que es diseñado para aplicar acciones de control impulsivas. El objetivo principal de esta propuesta es desarrollar una estrategia de control predictivo basado en modelo (MPC), con la capacidad de regular la glucosa en una zona objetivo (normoglucemia: 70 – 180 mg/dl). Se hace único uso de impulsos de insulina, bolus de insulina en la terapia convencional de la enfermedad, como acción de control. El basal de infusión continua es reemplazado por acciones de control impulsivas equivalentes. De esta manera, la estrategia de control esta diseñada tanto para regulación como para rechazo de perturbaciones, durante periodos de ayuno o ingesta de comidas. Actualmente los pacientes con DT1 implementan inyecciones de insulina, o bombas de insulina, para regular la glucosa en sangre, en ambos casos se implementan esquemas de liberación de insulina mediante pulsos periódicos, lo suficientemente pequeños como para considerarlos impulsos. En consecuencia, la consideración de las inyecciones como impulsos acerca más la estrategia a la practica del tratamiento de pacientes diabéticos.

### 2.2.1. Sistema impulsivo

Para considerar las acciones de control como impulsos se realiza una discretización impulsiva del modelo 1.1. Consideremos el sistema en tiempo continuo expresado en espacio de estados como:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \quad (2.18)$$

Sí tomamos  $u$  como una entrada impulsiva tal que:

$$u(t) = u_k \delta(t - kT_s) = \begin{cases} u_k & \text{si } t = kT_s \\ 0 & \text{si } t \neq kT_s \end{cases} \quad (2.19)$$

Para esta entrada impulsiva, evaluamos el estado del sistema continuo en el instante de muestreo  $t = (k + 1)T_s$  (Rivadeneira *et al.* (2016)):

$$\begin{aligned} x[(k + 1)T_s] &= e^{AT_s} x[kT_s] + \int_{kT_s}^{(k+1)T_s} e^{A[(k+1)T_s - \tau]} Bu_k \delta(t - kT_s) d\tau \\ x[(k + 1)T_s] &= e^{AT_s} x[kT_s] + e^{A[(k+1)T_s - kT_s]} Bu_k \\ x[(k + 1)T_s] &= e^{AT_s} x[kT_s] + e^{AT_s} Bu_k \end{aligned} \quad (2.20)$$

Así llegamos al modelo en tiempo discreto:

$$x[k + 1] = A_d x[k] + B_d u[k] \quad (2.21)$$

Donde  $A_d = e^{AT_s}$  y  $B_d = e^{AT_s}B$ .

### 2.2.2. MPC impulsivo por zonas

El objetivo principal del control MPC por zonas es calcular las entradas futuras que minimizan la distancia de la trayectoria predicha del sistema a la zona objetivo de control y mantener el sistema en la zona por el mayor tiempo posible. En general, el MPC genera una trayectoria optima de acciones de control  $u^o = \{u_0^o, u_1^o, u_2^o, \dots, u_i^o\}$  que minimiza una función de costo cuadrática y aplica solo la primera entrada  $u_0^o$  de forma impulsiva al sistema. En esta sección, se presenta un MPC por zonas para sistemas impulsivos que regula los niveles de glucosa desde un estado inicial a una zona objetivo usando una variable auxiliar  $\delta$  (Maciejowski (2002)) esta estrategia ha sido estudiada anteriormente en otros trabajos (González *et al.* (2017); Rivadeneira *et al.* (2016)).

El sistema discreto impulsivo 2.21 considera las restricciones  $x \in \mathcal{X} \subseteq \mathbb{R}^{n_x}$  y  $u \in \mathcal{U} \subseteq \mathbb{R}^{n_u}$  para los estados y las entradas respectivamente.  $y \in \mathbb{R}^{n_y}$  es la salida controlada,  $\bar{y} \in \mathbb{R}^{n_y}$  es la referencia del sistema y  $\delta \in \mathbb{R}^{n_y}$  define la zona de control alrededor de  $\bar{y}$ . La función de costo del problema de optimización, que se resuelve por medio de control predictivo a cada instante de tiempo de muestreo, viene definida por:

$$V(\hat{y}, \hat{u}, \delta) = V_{dyn}(\hat{y}; \hat{u}, \delta) + V_{ter}(\hat{y}; \hat{u}, \delta), \quad (2.22)$$

donde,

$$V_{dyn}(\hat{y}; \hat{u}, \delta) = \sum_{j=0}^{N-1} \|\hat{y}(k+j|k) - \bar{y} + \delta\|_Q^2 + \|\hat{u}(k+j|k) - \hat{u}\|_R^2, \quad (2.23)$$

siendo  $N$  el horizonte de predicción,  $V_{dyn}$  es el termino que penaliza la trayectoria predicha de la salida  $\hat{y}(k+j|k)$  y la entrada  $\hat{u}(k+j|k)$  de tal forma que la salida se mantenga dentro de la zona objetivo.  $Q > 0$  y  $R > 0$  son los pesos que penalizan la salida y la entrada respectivamente, con respecto al equilibrio  $(\bar{y}, \bar{u})$ . El termino

$$V_{ter}(\hat{y}; \hat{u}, \delta) = [\hat{y}(N) - \bar{y} + \delta]^T P [\hat{y}(N) - \bar{y} + \delta] \quad (2.24)$$

con  $P > 0$ , representa el costo final y fuerza a la salida a alcanzar el equilibrio (o la zona objetivo) al final del horizonte de predicción. Por lo cual, el problema de optimización que resuelve el MPC cada instante de tiempo  $k$  esta dado por:

$$\min_{u_k, \delta} V(\hat{y}; \hat{u}, \delta), \quad (2.25)$$

sujeto a las restricciones:

$$\begin{aligned}
x[k+1] &= A_d x[k] + B_d u[k], \\
y &= Cx, \\
x(0) &= x_0, \\
x &\in \mathcal{X}, \\
u &\in \mathcal{U}, \\
|\delta| &\leq \delta_{max}.
\end{aligned} \tag{2.26}$$

Es de notar que  $\delta$  es una variable de optimización adicional, la cual esta restringida por el parámetro fijo  $\delta_{max}$  que define las variaciones máximas de la zona de control con respecto a  $\bar{y}$ .

## 2.3. Pruebas y validaciones

En esta sección se presenta el análisis de desempeño de las estrategias de control desarrolladas. Los controladores son evaluados en 50 pacientes virtuales bajo el escenario virtual 2.3.1, las métricas de desempeño se analizan con base a la capacidad de regulación glucémica de los controladores, considerando: porcentajes de tiempo de permanencia dentro y fuera de la normoglucemia, eventos de hiper e hipoglucemia, glucemia promedio, valor máximo y mínimo de glucemia. A su vez, se presenta la herramienta gráfica CVGA (Control Variability Grid Analysis, por sus siglas en inglés), que presenta de manera intuitiva los niveles máximos y mínimos de glucemia obtenidos por los controladores en cada paciente.

### 2.3.1. Escenario Virtual

El desempeño de las estrategias de control es probado en un protocolo virtual de 1 día diseñado en el software de simulación UVa/Padova. Cada paciente inicia con un nivel de hiperglucemia (180 mg/dl) a las 00 horas, el lazo de control se cierra en ese mismo momento. Se simula la ingesta de tres comidas no anunciadas de la siguiente forma: un desayuno de 40 g a las 7 h, almuerzo de 50 g a las 12 h y una cena de 70 g a las 20 h. El escenario virtual finaliza después de 24 h de simulación.

### 2.3.2. Desempeño

La tabla 2-1 presenta las métricas de desempeño calculadas para los controladores: K+PID, iZMPC y un controlador MPC estándar con entrada impulsiva. En los resultados obtenidos se puede observar que los controladores predictivos logran mantener mayores porcentajes de tiempo dentro de la zona normoglucémica con respecto al controlador k+PID.



Así mismo, es de notar que el controlador iZMPC es el único que no incurre en casos de hipoglucemia inferiores a 80 mg/dl, y no presenta casos de hiperglucemia superiores a 300 mg/dl. Esto se ve reflejado en los números de eventos hipo e hiperglucémicos calculados para los tres controladores. En los valores de glucosa promedio, valor máximo y mínimo, se logra identificar que la estrategia iZMPC es la que presenta las menores excursiones en los niveles de glucosa evitando valores críticos en los máximos o mínimos niveles de glucosa de los pacientes. Por otra parte, los tiempos de computo presentados en la tabla se toman como el tiempo promedio requerido por cada controlador para calcular la acción de control en un instante de tiempo. Se comprueba en este caso que el mayor tiempo de computo es para el controlador iZMPC y el de mayor velocidad de ejecución es el k+PID. A pesar de que el iZMPC tiene el mayor tiempo de computo, para esta aplicación de páncreas artificial se encuentra entre los rangos de tiempo validos por el periodo de muestreo que suele estar definido por los sensores de glucosa que miden cada 5 minutos, y el tiempo de computo de la acción de control del iZMPC se mantiene en 0.188 segundos en promedio.

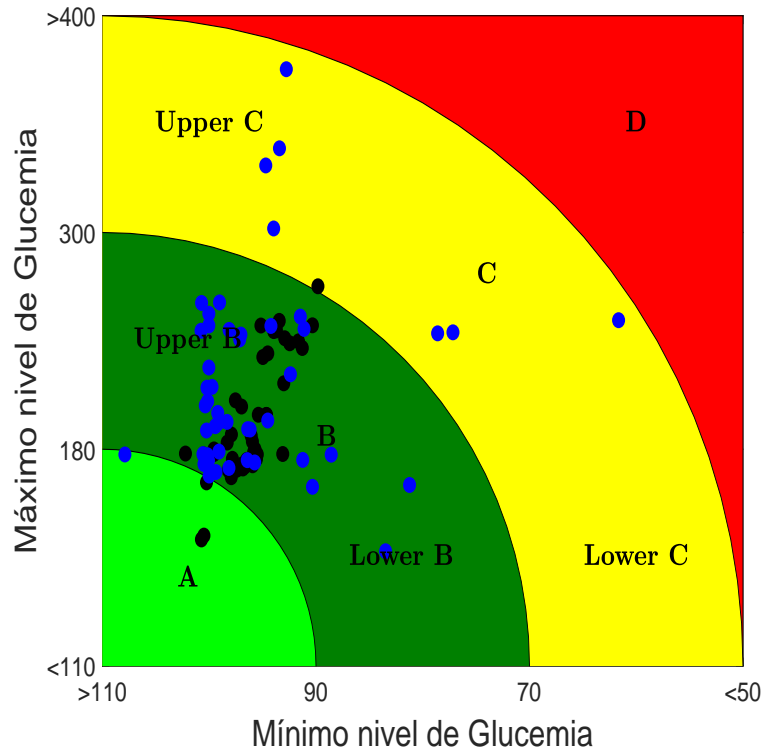
El índice de desempeño es una medida cualitativa de la respuesta del sistema, bajo unas condiciones preestablecidas. Para su aplicación, en este caso consideramos que los episodios hiperglucémicos debidos a la ingesta de comidas en periodos postprandiales son menos nocivos para el paciente que los episodios hipoglucémicos causado por la sobre dosis de insulina aplicada por el algoritmo de control. Por tanto, se propone un índice de desempeño que penaliza la concentración de glucosa por fuera de los niveles normoglucémicos aceptables (70 - 180 mg/dl). El índice de desempeño se expresa en la siguiente ecuación:

$$\varphi = \alpha \int |e(t)| dt, \quad (2.27)$$

donde,

$$\alpha = \begin{cases} 1,2 & x_1 > 250, & e(t) = x_1(t) - 250, \\ 1,1 & 180 < x_1 \leq 250, & e(t) = x_1(t) - 180, \\ 0 & \text{si } 80 \leq x_1 \leq 180, & e(t) = 0, \\ 1,4 & 70 \leq x_1 < 80, & e(t) = x_1(t) - 70, \\ 2,0 & x_1 < 70, & e(t) = 70 - x_1(t). \end{cases}$$

En la tabla 2-1 se presenta la media del índice de desempeño (2.27) para los 50 pacientes virtuales simulados. Es importante notar que el índice de desempeño para el controlador iMPC es mayor que para el iZMPC, esto se debe a pequeños episodios en donde el controlador iMPC pasa más tiempo por debajo de 80 mg/dl y por encima de 300 mg/dl, ver tabla 2-1. En la Fig. 2-3, se presenta la herramienta gráfica CVGA que permite visualizar el desempeño de los controladores bajo una población de pacientes. En este caso 50 pa-



**Figura 2-3:** CVGA para los 50 pacientes, los puntos negros y azules corresponden al iZMPC y PID respectivamente.

cientes conforman cada uno de los puntos en la gráfica, en donde el eje  $x$  representa el mínimo valor de glucosa y el eje  $y$  el máximo valor de glucosa alcanzado por el paciente durante todo el escenario.

El controlador iZMPC logra mantener un correcto control glucémico para todos los pacientes simulados (dentro de la zona A+B), excepto un paciente que queda en el borde de dicha zona. Por su parte, el controlador k+PID logra un correcto control glucémico para 43 pacientes, y un control aceptable para los 7 restantes (Dentro de la zona C). En general, las estrategias de control propuestas logran un buen desempeño pese a las diferencias planta-modelo que se presentan en las pruebas pre-clínicas del simulador UVa/Padova, ver fig. 2-4. El simulador tiene una alta no linealidad dada para representar adecuadamente la dinámica real de pacientes con DT1, adicionalmente incluye el modelamiento de las bombas de insulina y los sensores de glucosa. La validación pre-clínica se realiza bajo el mismo escenario presentado en 2.3.1, las medidas del sensor de glucosa CGM y la bomba de insulina se toman para dispositivos genéricos. Se puede observar claramente que en este ensayo pre-clínico ambos controladores logran mantener la glucosa en sangre en valores normoglucémicos, aún frente a las perturbaciones por ingesta de comidas.

Tabla 2-1: Resultados de desempeño

Métricas	iMPC	iZMPC	K+PID
80 < G < 140 mg/dL [%]	83.55	80.99	67.30
70 < G < 180 mg/dL [%]	96.45	95.76	89.76
G < 80 mg/dL [%]	0.23	0.00	0.57
G < 70 mg/dL [%]	0.00	0.00	0.24
G < 60 mg/dL [%]	0.00	0.00	0.00
G < 50 mg/dL [%]	0.00	0.00	0.00
G > 180 mg/dL [%]	3.54	4.23	9.99
G > 250 mg/dL [%]	0.35	0.23	1.41
G > 300 mg/dL [%]	0.06	0.00	0.42
G > 350 mg/dL [%]	0.00	0.00	0.15
G < 80 mg/dL [# de eventos]	4	0	3
G < 70 mg/dL [# de eventos]	0	0	1
G < 60 mg/dL [# de eventos]	0	0	0
G < 50 mg/dL [# de eventos]	0	0	0
G > 180 mg/dL [# de eventos]	43	49	76
G > 250 mg/dL [# de eventos]	6	5	19
G > 300 mg/dL [# de eventos]	1	0	5
G > 350 mg/dL [# de eventos]	0	0	3
Glucosa promedio	110.19	117.98	131.62
Glucosa valor mínimo	73.84	87.85	61.27
Glucosa valor máximo	324.85	276.16	397.77
Tiempo de computo [s]	0.157	0.188	0.0015
Indice de desempeño $\varphi$	8123	7109	21792

Fuente: Autores.

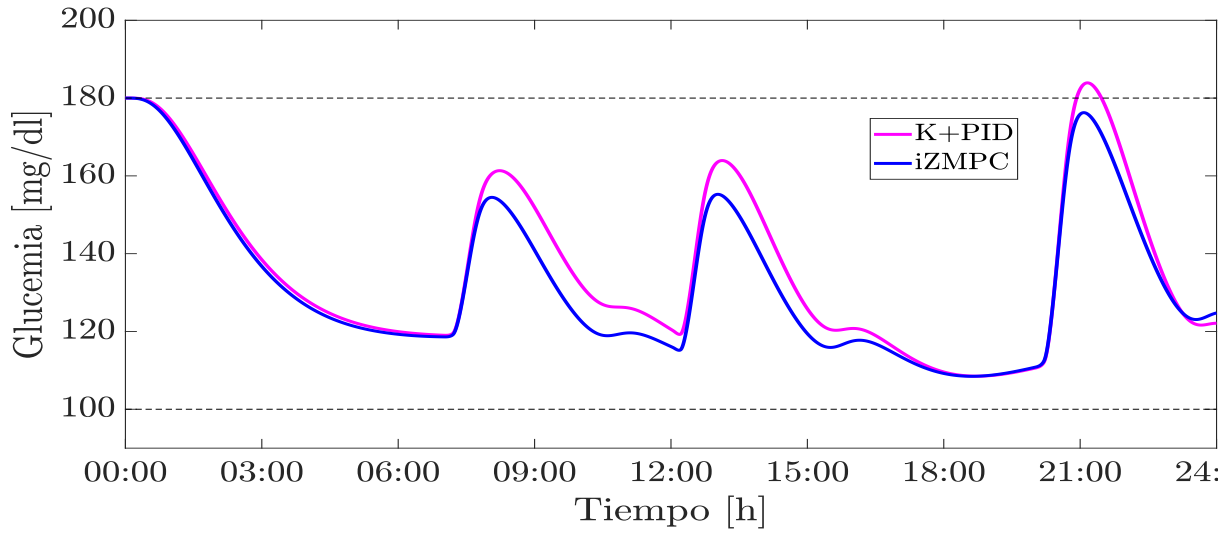
### 2.3.3. Análisis de robustez

La robustez de una estrategia de control se relaciona con su capacidad para administrar las diferencias entre la planta y el modelo. Diferentes perturbaciones causan diferentes variaciones en los parámetros fisiológicos de los pacientes con DT1. Como se discutió en la introducción, factores periódicos como los ciclos circadianos o incluso aperiodicos como el estrés o los cambios emocionales, suelen cambiar la dinámica de la glucosa en los pacientes con DT1. El modelo implementado en este trabajo no está diseñado para contemplar dichas perturbaciones. En consecuencia, esta sección se dedica a analizar el desempeño de los algoritmos de control bajo escenarios con diferencias planta-modelo. Los parámetros a variar se tienen en cuenta según su afectación en la regulación de glucosa.

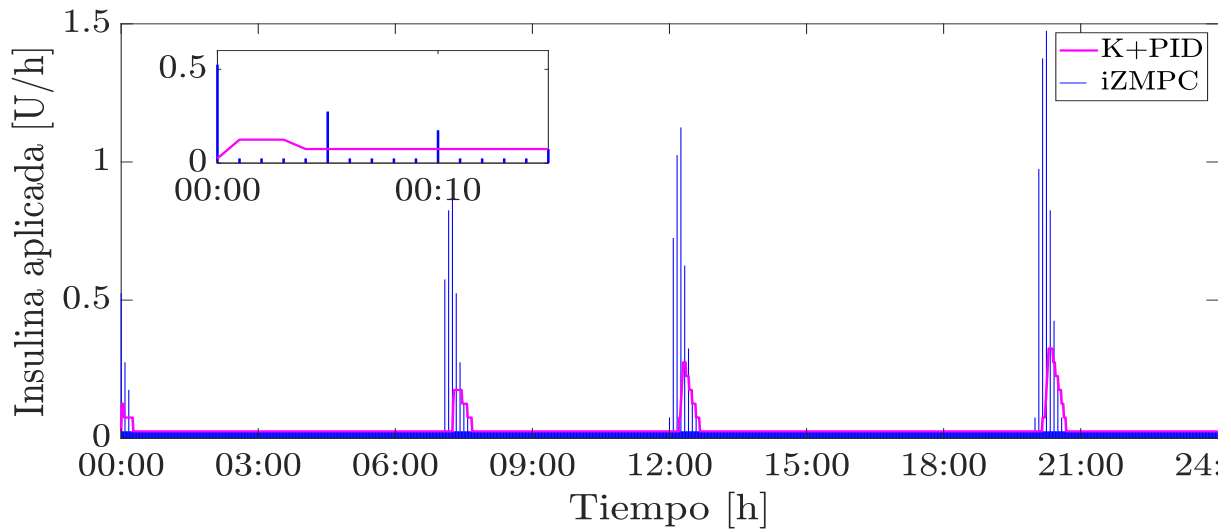
Sean  $\theta_{2real}$ ,  $\theta_{3real}$  y  $\theta_{5real}$  los valores reales de los parámetros relacionados con la sensibilidad a la insulina, el tiempo de acción de la insulina y el tiempo de acción de los carbohidratos, en la planta real, respectivamente. Cuando se subestiman los valores reales de sensibilidad a la insulina ( $\theta_{2real} > \theta_2$ ), el paciente es más sensible a la acción de la insulina. En estos casos, el control debe ser capaz de reducir las dosis de insulina para evitar episodios de hipoglucemia. Por otra parte cuando  $\theta_{2real} < \theta_2$ , el paciente es más resistente a la insulina. En estos casos el controlador debe incrementar las dosis de insulina para evitar casos de hiperglucemia. Los cambios en la sensibilidad a la insulina suelen estar asociados a la actividad física (incrementa sus valores) y el fenómeno del alba (disminuye sus valores) (Resalat *et al.* (2017); Perriello *et al.* (1991)).

La Fig. 2-6, muestra las simulaciones realizadas para diferentes variaciones paramétricas diarias sobre: la sensibilidad a la insulina ( $\theta_2$ , primera fila), el tiempo de acción de la insulina ( $\theta_3$ , segunda fila) y el tiempo de acción de los carbohidratos ( $\theta_5$ , tercera fila). En la Fig. 2-6,  $+x\%$  representa una sobre-estimación del parámetro ( $\theta_{i_{real}} < \theta_i$ ) en  $x$  puntos porcentuales. De manera similar  $-y\%$  representa una sub-estimación del parámetro ( $\theta_{i_{real}} > \theta_i$ ) en  $y$  puntos porcentuales, esta nomenclatura se maneja de manera similar en todos los parámetros a variar. En la grafica, los ejes temporales y de magnitud se mantiene exactamente en el mismo rango de valores para una correcta comparación entre los controladores diseñados. En la Fig. 2-6, primera fila, podemos observar que la estrategia K+PID tiende a sobre-estimar o sub-estimar las dosis de insulina ante las variaciones porcentuales en el parámetro  $\theta_2$ , lo cual hace que su regulación glucémica tienda a salir de la normoglucemia. Por su parte, la estrategia izMPC presenta una mayor robustez ante los cambios del parámetro  $\theta_2$ , logrando menores variaciones en su capacidad de regulación glucémica y manteniendo los niveles de glucosa en la normoglucemia.

El tipo de insulina, su lugar de aplicación, la temperatura y edad del paciente, entre otras condiciones, hacen que se produzcan cambios en el tiempo de acción de la insulina (Walsh



**Figura 2-4:** Validación preclínica en el simulador UVa/Padova para el paciente adulto promedio, curva glucémica.



**Figura 2-5:** Validación preclínica en el simulador UVa/Padova para el paciente adulto promedio, acciones de control.

*et al.* (2014)). Cuando  $\theta_{3real} > \theta_3$ , la absorción de insulina ocurre lentamente. En consecuencia, la insulina remanente de bolus anteriores suele quedar activa en el cuerpo, haciendo necesario reducir las dosis de insulina posteriores para evitar futuros episodios hipoglucémicos. Por otro lado, cuando  $\theta_{3real} < \theta_3$ , la insulina tiene una absorción más rápida que la predicha por el modelo, en consecuencia esto puede derivar en casos hipoglucémicos después de los periodos postprandiales. Como se puede observar en la Fig. 2-6, segunda fila, las estrategias de control no son lo suficientemente susceptibles a las variaciones de este parámetro ya que logran mantenerse en valores normoglucémicos en todos los casos de variación. cabe notar que, la estrategia izMPC tienden a casos hipoglucémicos cuando el tiempo de absorción real de la insulina es mucho más lento que el predicho por el modelo.

Los carbohidratos de absorción lenta requieren de administraciones de insulina más lentas y espaciadas, de otra manera, cuando  $\theta_{5real} > \theta_5$ , el controlador tiende a aplicar mayores cantidades de insulina que logran tener un efecto muy prematuro causando pequeños periodos hipoglucémicos, mientras los carbohidratos lentos vuelven a aumentar los niveles de glucosa con su efecto prolongado (Wong & Jenkins (2007)). Por otro lado, cuando los carbohidratos son de rápida absorción  $\theta_{5real} < \theta_5$ , los niveles de glucosa tiende a incrementar rápidamente, por lo cual es necesario aplicar insulina para evitar los casos de hiperglucemia. En este caso se puede observar que la estrategia k+PID es más sensible, que el controlador izMPC, ante las variaciones en dicho parámetro (ver Fig. 2-6). En general, es importante resaltar que el controlador izMPC logra manejar un mayor rango de variaciones paramétricas con respecto al K+PID.

## 2.4. Conclusiones

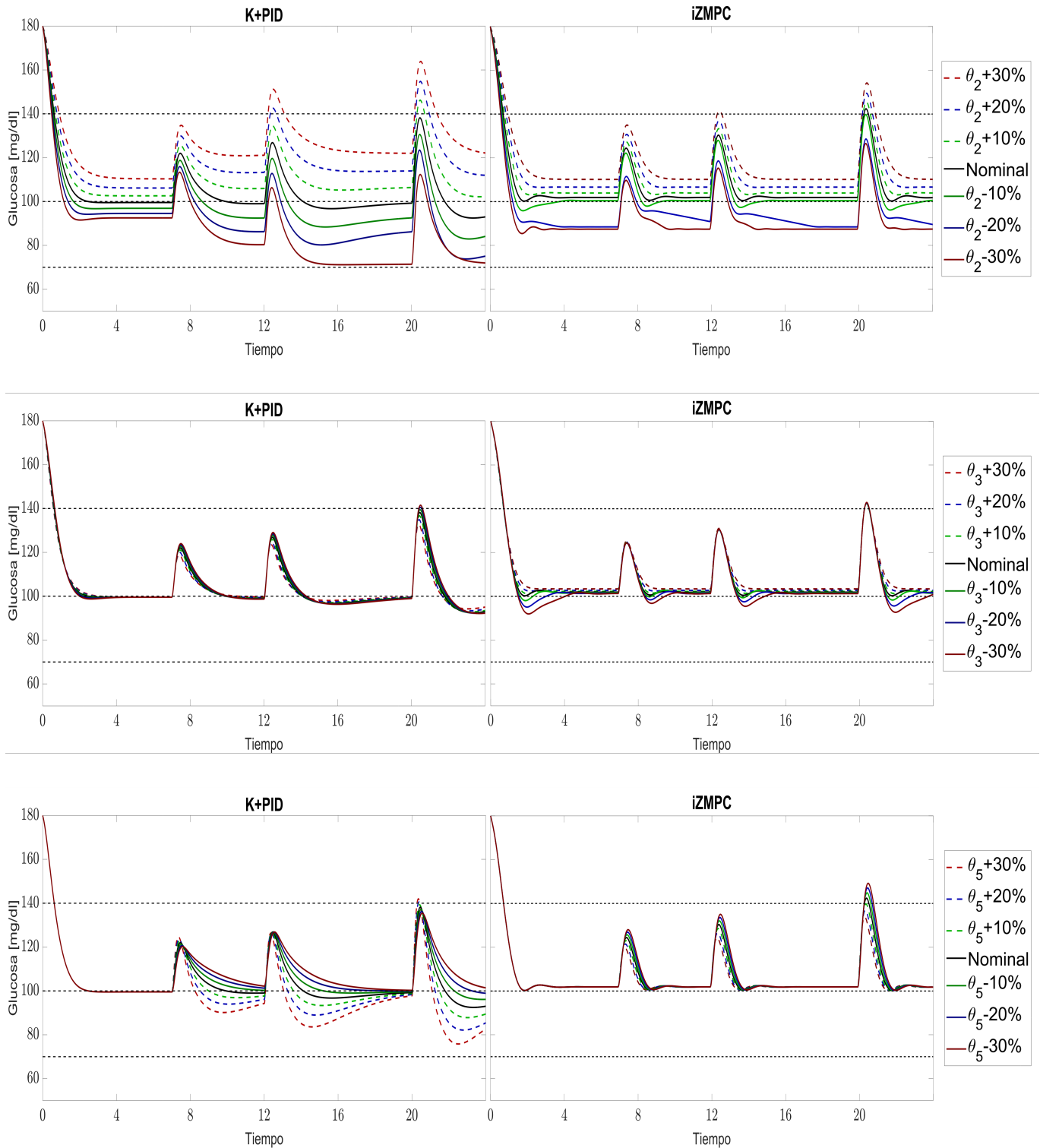
En este capítulo se presentaron los diseños de dos algoritmos de control glucémico para pacientes con Diabetes Tipo 1. Un modelo afín compuesto por 5 estados y 6 parámetros fue utilizado para representar la dinámica glucosa-insulina y carbohidratos. Para este modelo se diseñaron dos algoritmos de control. El primero es un controlador tipo K+PID expresado en espacio de estados, en donde dicha representación se utiliza para expresar las condiciones que garantizan la positividad de los estados y las acciones de control. El segundo es una estrategia de control predictivo por zonas para sistemas lineales e impulsivos.

En términos generales, los algoritmos logran el objetivo de mantener los niveles de glucosa en sangre en la zona normoglucémica bajo condiciones realistas, modelando la entrada como un impulso y sin anuncio de comidas. Las estrategias de control fueron evaluadas en simulación usando datos reales de 17 pacientes recolectados en el Hospital Universi-

tario de Nantes, Francia (Magdelaine *et al.* (2015)) y con datos de 33 pacientes virtuales tomados del simulador UVa/Padova T1DMS, en total 50 pacientes virtuales. En términos generales, ambas estrategias logran evitar episodios de hipoglucemia y a su vez responden rápido a comidas no anunciadas, lo cual reduce los eventos postprandiales de hiperglucemia. Adicionalmente, se añade un análisis de desempeño con un controlador impulsivo MPC estándar con respecto a uno por zonas, para mostrar las desventajas y ventajas del uso de la estrategia izMPC. Si bien la adición de la variable  $\delta$ , genera mayor costo computacional, esta misma evita el uso excesivo de las acciones de control cuando el sistema alcanza la zona objetivo, evitando aplicar inyecciones cuando la glucosa se encuentra en normoglucemia.

En términos de desempeño, ambos controladores evitaron episodios hipoglucémicos y lograron mantener la glucosa en sangre en valores normoglucémicos la mayor parte de su tiempo. La estrategia K+PID pasa mayor tiempo en periodos hiperglucémicos, lo cual hace que tenga un mayor índice de desempeño. En el análisis de robustez realizado se observó que el controlador K+PID presenta una mayor sensibilidad a los cambios en los parámetros  $\theta_2$  y  $\theta_5$ , sin embargo, logró mantenerse en la normoglucemia ante los escenarios simulados. El controlador izMPC presentó las mejores métricas de desempeño y la menor sensibilidad ante las variaciones paramétricas simuladas. Si bien sus métricas no difieren mucho con respecto a un iMPC estándar, su uso se justifica mediante la implementación de la zona de control, la cual permite evitar acciones de control innecesarias cuando ya se alcanzan los niveles de normoglucemia, los cuales representan un rango de valores de glucemia saludables para el paciente. Los sistemas embebidos de páncreas artificial cuentan con tiempos de computo limitados. Si bien el control K+PID es el más rápido, los controladores MPC logran estar en el rango de aplicación puesto que estos sistemas cuentan con un periodo de muestreo de entre 5 a 15 minutos.

En resumen, los algoritmos de control presentados son soluciones iniciales encaminadas a problemas existentes en los sistemas de páncreas artificial. Los buenos resultados en simulación, motivan y consolidan estas estrategias teóricas para su futura aplicación y validación clínica. Como trabajos futuros se espera la evaluación de dichas estrategias añadiendo más condiciones realistas a los escenarios aquí implementados.



**Figura 2-6:** Variaciones paramétricas en: la sensibilidad a la insulina ( $\theta_2$ , primera fila), el tiempo de acción de la insulina ( $\theta_3$ , segunda fila) y los carbohidratos ( $\theta_5$ , tercera fila). La primer y segunda columna representan los resultados obtenidos por el controlador K+PID y iZMPC, respectivamente. Las líneas verde, azul y rojas corresponden a variaciones del 10 %, 20 % y 30 % respectivamente. Líneas continuas, sub-estimaciones ( $-y\%$ ). Líneas a trazos sobre-estimaciones ( $+x\%$ ). Línea negra desempeño del controlador bajo parámetros nominales de la planta.



## 3 Autosintonia

Como se expone en el capítulo anterior, las nuevas terapias para el tratamiento de pacientes con DT1 están enfocadas en el desarrollo del páncreas artificial (PA). En ese sentido, las estrategias de control más consolidadas para las prácticas clínicas del PA son el Controlador Proporcional-Integral-Derivativo (PID) y el Control Predictivo basado en Modelo (MPC). En (Pinsker *et al.* (2016)) se realiza un estudio de comparación de desempeño entre el controlador MPC y el controlador PID. En los análisis métricos se muestra que los resultados obtenidos por el MPC son iguales o en su mayoría mejores a los del controlador PID. El promedio de tiempo dentro de la zona de normoglucemia (70 – 180 mg/dl) es mayor en el MPC que en el PID (74,4 vs. 63,7 %). La media de nivel de glucosa es menor en el MPC que en el PID (181 vs. 220 mg/dl). En consecuencia, el MPC se consolida como la estrategia más pertinente para el PA. En este capítulo se trata la personalización de los algoritmos de control predictivo para pacientes con DT1, el cual ha sido un tema poco abordado en la literatura. Diferentes factores como la genética, edad, peso, estilo de vida y hasta los emocionales afectan el comportamiento dinámico glucosa-insulina y la variabilidad intrapaciente. Por ende, los pacientes con DT1 presentan dinámicas claramente diferenciables entre sí, haciendo que la personalización tanto en el modelamiento como en el control, sea crucial para el mejoramiento de la regulación glucémica.

En el presente capítulo se propone una metodología para la sintonización automática de algoritmos de control predictivos aplicados a pacientes con DT1. La autosintonía se hace con base a un proceso de optimización, utilizando el método de Nelder-Mead, que busca maximizar el tiempo de permanencia en normoglucemia ajustando los parámetros del controlador de forma automática. Para evaluar su desempeño, la metodología es evaluada para el controlador MPC por zonas con entrada impulsiva (iZMPC) con 50 pacientes virtuales extraídos del simulador UVA/Padova y datos clínicos de pacientes reales, los cuales son simulados bajo el modelo relevante a control presentado en la sección 1. Los resultados obtenidos son evaluados mediante análisis estadístico.

### 3.1. Control Glucémico de lazo cerrado

En esta sección se describe la formulación del iZMPC que llevará el sistema desde un estado inicial a una zona objetivo, tal como se ha trabajado con algunas variaciones a la

formulación en (González & Odloak (2009); Grosman *et al.* (2010)). La función de costo del problema de optimización que resuelve el MPC está dada por:

$$V(\mathbf{y}, \mathbf{u}, \delta) = V_{dyn}(\mathbf{y}; \mathbf{u}, \delta) + V_{ter}(\mathbf{y}; \mathbf{u}, \delta), \quad (3.1)$$

donde

$$V_{dyn}(\mathbf{y}; \mathbf{u}, \delta) = \sum_{j=0}^{N-1} \|(\mathbf{y}(j) - \mathbf{y}_{ref} - \delta)\|_Q^2 + \|u(j)\|_R^2, \quad (3.2)$$

es el término que representa la función de costo que penaliza la trayectoria de la salida y entrada del sistema hasta  $N - 1$  para permanecer dentro de la zona objetivo, donde  $N$  es el horizonte de predicción.  $Q > 0$  y  $R > 0$ , son los pesos asociados a la salida y entrada respectivamente, usados para llevar el sistema al valor de referencia  $\mathbf{y}_{ref}$ ;  $\delta$  define la zona en la que la salida pueden variar alrededor de la referencia.

$$V_{ter}(\mathbf{y}; \mathbf{u}, \delta) = \|(\mathbf{y}(N) - \mathbf{y}_{ref})\|_P^2, \quad (3.3)$$

es el término que representa la función de costo final, donde  $P > 0$  es el peso del costo final asociado a la salida para forzarla a llegar a la referencia objetivo. Así, el problema de optimización que resuelve el MPC en cada instante  $k$  está dado por:

$$\begin{aligned} & \min V(\mathbf{y}; \mathbf{u}, \delta) \\ & \text{sujeto a} \\ & x(j+1) = Ax(j) + Bu(j), \quad x(0) = x_0, \\ & y(j) = Cx(j) + Du(j) \\ & x_{min} \leq x(j) \leq x_{max}, \\ & u_{min} \leq u(j) \leq u_{max}, \\ & \delta_{min} \leq \delta \leq \delta_{max}, \\ & y(N) = \mathbf{y}_{ref}, \end{aligned} \quad (3.4)$$

con  $y(N) = \mathbf{y}_{ref}$  siendo la restricción terminal al final del horizonte de control  $N$ .  $\delta_{min}$  y  $\delta_{max}$  los valores mínimo y máximo que pueden tomar la zona objetivo. La acción de control en este caso se considera impulsiva.

## 3.2. Metodo de Nelder-Mead

En esta sección se describe el método iterativo de Nelder-Mead (Nelder & Mead (1965)), utilizado para llevar a cabo el proceso de optimización propuesto en la sección de auto-sintonía. Sea  $f(\theta)$  la función a minimizar, donde  $\theta \in \mathbb{R}^n$  representa los  $n$  parámetros a sintonizar. Se requiere entonces, de  $n + 1$  puntos para iniciar el proceso de optimización.

### Inicio de la iteración

1. **Orden:** se ordenan los puntos de menor a mayor, con respecto al valor obtenido en la función de costo,  $f(\theta_1) \leq f(\theta_2) \leq \dots \leq f(\theta_{\eta+1})$ . Luego se calcula el centroide de los  $\eta$  mejores puntos de la forma:

$$\bar{\theta} = \frac{1}{\eta} \sum_{i=1}^{\eta} \theta_i. \quad (3.5)$$

2. **Reflexión:** se calcula el punto de reflexión, que será el punto simétrico, ponderado por  $\rho$ , del peor punto ( $\theta_{\eta+1}$ ) con respecto al centroide:

$$\theta_{ref} = \bar{\theta} + \rho(\bar{\theta} - \theta_{\eta+1}), \quad (3.6)$$

se evalúa la función objetivo en el punto reflejado  $f(\theta_{ref})$ .

3. **Expansión:** si el punto de reflexión precede al mejor que se tenía ( $f(\theta_{ref}) \leq f(\theta_1)$ ), se realiza una expansión con respecto al centroide para verificar si se puede mejorar aún más:

$$\theta_{exp} = \bar{\theta} + \chi(\theta_{ref} - \bar{\theta}), \quad (3.7)$$

se evalúa la función objetivo en el punto expandido  $f(\theta_{exp})$ . Si se ha mejorado ( $f(\theta_{exp}) < f(\theta_{ref})$ ), se acepta el punto de expansión y se elimina el peor punto para formar la nueva iteración. Si no se ha mejorado ( $f(\theta_{exp}) \geq f(\theta_{ref})$ ) se acepta el punto reflejado y se elimina el peor punto para formar la nueva iteración. Si el punto reflejado no precede al mejor, pero si precede a alguno de los  $\eta$  mejores ( $f(\theta_1) < f(\theta_{ref}) \leq f(\theta_{\eta})$ ), se acepta el punto reflejado y se elimina el peor punto para formar la nueva iteración.

4. **Contracción:** si el punto reflejado no precede a ninguno de los  $\eta$  mejores ( $f(\theta_{ref}) > f(\theta_{\eta})$ ), se realiza una contracción hacia el punto reflejado o hacia el peor punto dependiendo de cuál sea el mejor de los dos.

**Hacia fuera,** si el punto reflejado precede el peor punto ( $f(\theta_{ref}) < f(\theta_{\eta+1})$ )

$$\theta_{con-f} = \bar{\theta} + \gamma(\theta_{ref} - \bar{\theta}), \quad (3.8)$$

se evalúa la función objetivo en el punto contraído  $f(\theta_{con-f})$ . Si se ha mejorado ( $f(\theta_{con-f}) < f(\theta_{ref})$ ), se acepta el punto contraído y se elimina el peor punto para iniciar una nueva iteración. Si no se ha mejorado, se realiza el punto 5.

**Hacia dentro,** si el punto reflejado no precede el peor punto ( $f(\theta_{ref}) \geq f(\theta_{\eta+1})$ )

$$\theta_{con-d} = \bar{\theta} - \gamma(\bar{\theta} - \theta_{\eta+1}), \quad (3.9)$$

se evalúa la función objetivo en el punto contraído  $f(\theta_{con-d})$ . Si se ha mejorado ( $f(\theta_{con-d}) < f(\theta_{\eta+1})$ ), se acepta el punto contraído y se elimina el peor punto para iniciar una nueva iteración. Si no se ha mejorado se realiza el punto 5.

5. **Encogimiento:** se toman  $\eta$  puntos nuevos de la forma:

$$\vartheta_i = \theta_1 + \sigma(\theta_i - \theta_1), \quad i = 2, \dots, \eta + 1. \quad (3.10)$$

La nueva iteración se ejecuta con los puntos  $\vartheta_1, \vartheta_2, \dots, \vartheta_{\eta+1}$ .

**Fin de la iteración.**

### 3.3. Sintonización Automática

Para realizar la sintonización automática del controlador MPC presentado en la sección 3.1, se propone resolver un problema de optimización. Sea  $J$  una función de costo tal que:

$$J(\theta) = |G(\theta) - 110|, \quad (3.11)$$

donde  $\theta \in \mathbb{R}^5$  representa los parámetros a sintonizar,  $[Q, R, N, \delta_{max}, \delta_{min}]$  en este caso.  $G$  representa la curva glucémica obtenida por la sintonización  $\theta$  bajo un escenario predefinido. La función de costo propuesta busca minimizar el valor absoluto del error obtenido de la curva glucémica con respecto al valor de referencia de 110 mg/dl, se selecciona este valor ya que representa la referencia central de la zona de control del MPC implementado. En la Fig. 3-1 se presenta el diagrama de flujo del proceso realizado para obtener la sintonización de forma automática.

El proceso de optimización se comienza bajo una sintonización estándar para iniciar el método de Nelder-Mead. Realizando reflexión, expansión ó contracción; el método propone una nueva sintonización a evaluar. Esta se sintoniza en el MPC y se evalúa bajo un escenario previamente definido y con el modelo relevante a control presentado en la sección 1. Al finalizar la simulación del escenario, se calcula la función de costo  $J(\theta)$ . El método finaliza cuando el decrecimiento de  $J$  se encuentra por debajo de una tolerancia  $\xi$  durante las siguientes 20 iteraciones, con el objetivo de reducir el coste computacional.

### 3.4. Resultados de Simulación

Para realizar las simulaciones se implementa el modelo presentado en la sección 1, utilizando los 50 pacientes virtuales del capítulo anterior. El objetivo principal es aumentar

el tiempo que el paciente mantiene dentro de la zona de normoglucemia, esto ante perturbaciones de ingesta de alimentos. El escenario de simulación contempla una duración total de 50 h, en donde se incluye un total de 6 comidas, las cuales se aplican por día y se componen por dos desayunos de 50 g CHO (a las 7 h), dos almuerzos de 80 g CHO (a las 12 h) y dos cenas de 60 g CHO (a las 18 h). El lazo de control se cierra desde a las 00:00 del primer día. El periodo postprandial se define en este caso como una ventana de tiempo de 4 h, iniciando desde la ingesta de cada comida. El periodo nocturno inicia a las 23:00 y finaliza a las 07:00.

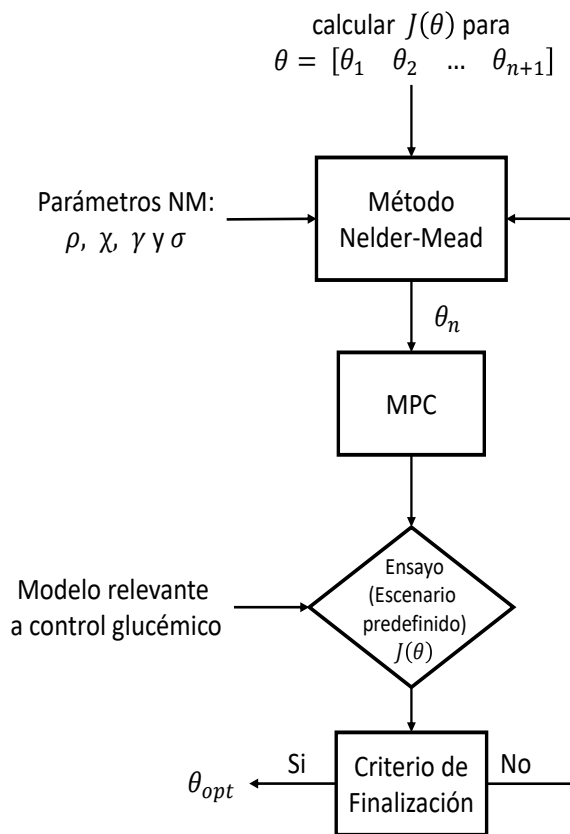


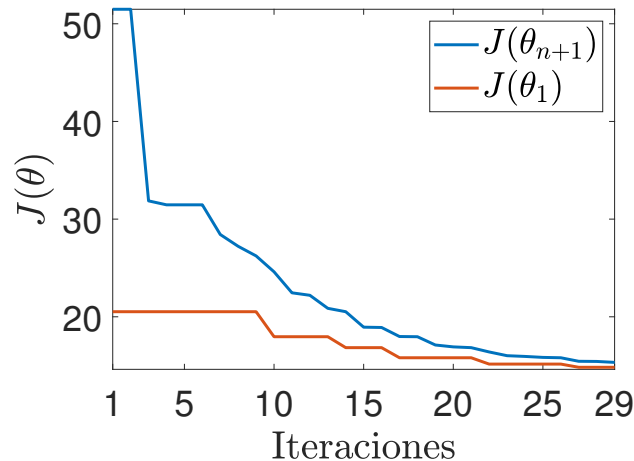
Figura 3-1: Diagrama de flujo para el proceso de sintonización automática.

El proceso de autosintonía se inicia bajo la siguiente sintonización para todos los pacientes, se toma:  $Q = 1$  y  $R = 1$ ;  $N = 100$  garantizando factibilidad en el MPC;  $\delta_{max} = 70$  y  $\delta_{min} = 20$ , considerando como valor glucémico de referencia 110 mg/dl, estos  $\delta$  delimitan como zona de control segura los valores entre 90 – 180 mg/dl. Se toman de forma aleatoria otras 5 posibles sintonizaciones alrededor de la estándar, seleccionando así los  $\eta + 1$  puntos que requiere el método para inicializarse. El control glucémico se evalúa considerando las siguientes métricas de desempeño: I) porcentajes de tiempo: por debajo de 70-60 mg/dl, dentro de 70-140 mg/dl y 70-180 mg/dl, por encima de 180-300 mg/dl. La

tabla 3-1 muestra los resultados obtenidos por la sintonización automática propuesta. Inicializando desde unos parámetros de sintonía estándar para todos los pacientes (Inicial) y obteniendo la sintonización óptima para cada paciente de forma automática (Final). Cada una de las métricas es evaluada durante todo el escenario y para los valores glucémicos obtenidos durante los periodos postprandiales. Los datos de las métricas de desempeño que no se distribuyen normalmente se presentan como: mediana (percentil 25° y 75°). Los datos normales se muestran como: media  $\pm$  desviación estándar. Para comprobar la distribución normal de los datos se realiza una prueba de Lilliefors (Abdi & Molin (2007)).

En la Fig. 3-3 se observa el desempeño obtenido en los 50 pacientes simulados bajo el escenario virtual. Es de notar, que bajo la misma sintonización estándar, el método de autosintonía logra llevar a todos los pacientes a niveles de normoglucemia y aumentar el porcentaje de tiempo en que permanecen en dicha zona. En el caso de los periodos postprandiales, reduce los picos máximos de glucemia, así como el tiempo que tarda en volver a normoglucemia.

Para el caso específico del paciente adulto 8, en la Fig. 3-2 se presenta el valor de la función objetivo durante cada iteración del proceso de autosintonía.



**Figura 3-2:** Valores obtenidos por la función objetivo durante el proceso de autosintonía para el paciente Adulto 8.

En este caso es importante resaltar que el método de Nelder-Mead inicia con un conjunto de  $\eta + 1$  posibles sintonizaciones, donde  $\eta$  es el número de parámetros a sintonizar, y las organiza de menor a mayor, según el valor obtenido en la función objetivo. De tal forma que, en cada iteración,  $\theta_1$  representa la sintonización que mejor minimiza la función objetivo y  $\theta_{\eta+1}$  la que peor resultado da en ese aspecto. Para cada iteración el método propone nuevas sintonizaciones, las cuales van reemplazando a las anteriores según se va minimizando el valor de la función objetivo, acorde al procedimiento iterativo presentado

en la sección 3.2. En la ilustración del Adulto 10, el decrecimiento de estos dos valores se da hasta encontrar un valor mínimo en común, lo cual implica que todas las  $\eta + 1$  sintonizaciones han logrado converger a un valor mínimo.

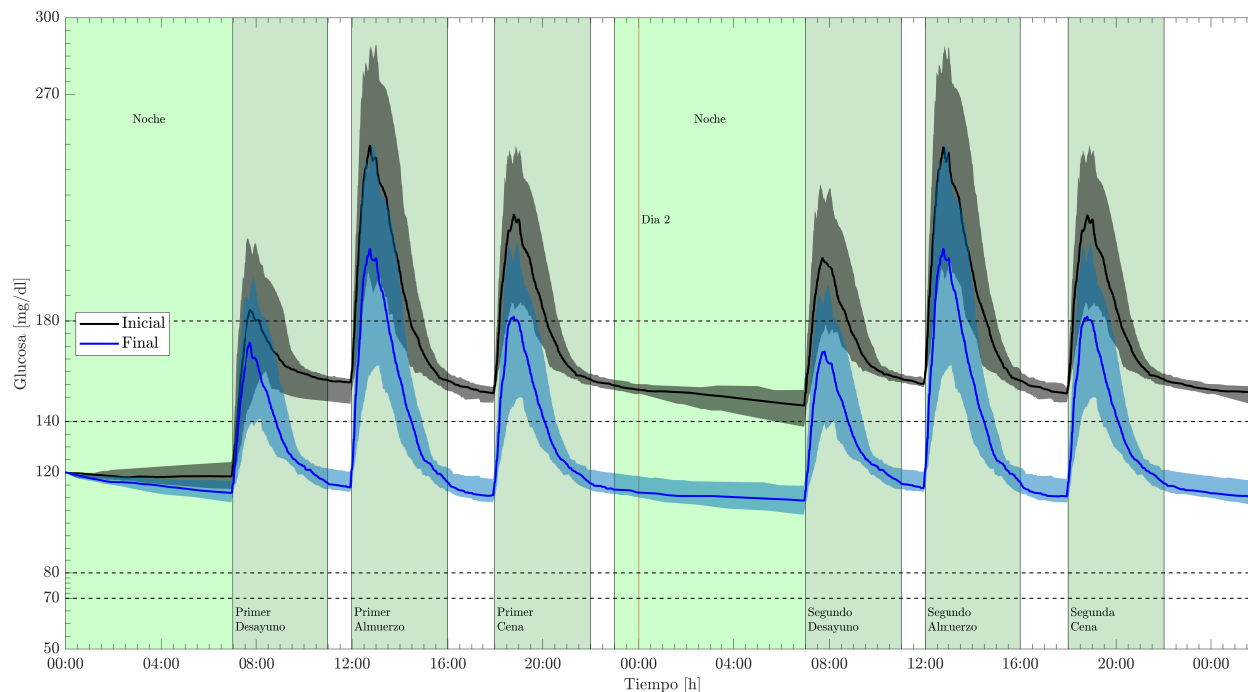
**Tabla 3-1:** Resultados de desempeño in silico

Métricas de desempeño	Durante todo el escenario		Postprandial	
	Inicial	Optimizado	Inicial	Optimizado
G < 60 mg/dL [%]	0,00(0,00,0,00)	0,00(0,00,0,00)	0,00(0,00,0,00)	0,00(0,00,0,00)
G < 70 mg/dL [%]	0,00(0,00,0,00)	0,00(0,00,0,00)	0,00(0,00,0,00)	0,00(0,00,0,00)
70 < G < 140 mg/dL [%]	14,40(14,10,17,70)	78,36 ± 11,64	0,86(0,28,2,62)	55,33 ± 23,72
70 < G < 180 mg/dL [%]	79,11 ± 11,56	92,41(84,23,100,00)	56,97 ± 23,49	84,27(67,23,100,00)
G > 180 mg/dL [%]	20,88 ± 11,56	7,58(0,00,15,76)	43,03 ± 23,49	15,73(0,00,32,71)
G > 300 mg/dL [%]	0,00(0,00,1,13)	0,00(0,00,0,00)	0,00(0,00,2,35)	0,00(0,00,0,00)
G media mg/dL	163,28(156,97,172,51)	130,82 ± 10,16	183,01(168,21,202,15)	148,73 ± 20,66
G STD mg/dL	32,10 ± 13,88	26,86 ± 14,31	29,93 ± 14,46	28,62 ± 15,24
G max mg/dL	255,95 ± 59,95	217,64 ± 54,55	255,29 ± 61,50	217,43 ± 54,95
G min mg/dL	116,68(113,12,118,93)	107,67 ± 5,94	122,78(116,20,129,25)	110,19 ± 6,33

### 3.5. Conclusiones y Perspectivas

En el presente capítulo se ha mostrado una metodología para la sintonización automática de algoritmos de control aplicados a pacientes con DT1. La metodología es evaluada para el caso específico de un controlador iZMPC. La propuesta se basa en el algoritmo de Nelder-Mead para encontrar la sintonización óptima que minimiza una función objetivo dada para cada paciente en específico. La función objetivo propuesta en este trabajo se hizo con el objetivo de maximizar el tiempo que el paciente se mantiene dentro de normoglucemia. No obstante, diferentes propuestas de función objetivo se pueden realizar con miras a obtener un resultado deseado.

En los resultados se puede observar (ver tabla 3-1 y Fig. 3-3) que bajo una sintonización estándar para todos los pacientes, el procedimiento de autosintonía propuesto logra encontrar una sintonización personalizada para cada paciente en específico, lo cual mejora notablemente el control glucémico en cada uno de los pacientes simulados. Por un lado se logra aumentar el tiempo de permanencia en normoglucemia, específicamente en un 14,22 %, 9,53 % y 13,74 % para los adolescentes, adultos y niños respectivamente. Por otro lado, se evitan los casos de hipoglucemia y se reducen los picos máximos de glucosa en sangre. Es de notar, que para los periodos postprandiales también se logran mejoras en



**Figura 3-3:** Concentración de Glucosa en sangre regulada por el controlador ZMPC en sintonización inicial (Inicial) y con sintonización automática aplicando Nelder-Mead (Final). Las líneas continuas son la mediana entre los pacientes, con los percentiles [25°, 75°] sombreados.

las estadísticas mencionadas.

Finalmente, el procedimiento propuesto puede ser adaptado para considerar su aplicación en tiempo real para pacientes diabéticos. Es posible considerar un intervalo de tiempo como los periodos postprandiales, para que por medio de las mediciones del CGM se pueda evaluar la función de costo propuesta y mediante el método de Nelder-Mead proponer una mejor sintonización para el siguiente periodo postprandial. El método irá encontrando una mejor sintonización a medida que se va evaluando la función de costo en los periodos postprandiales.



## 4 Detección de comidas

A lo largo de la tesis se han abordado diferentes estrategias de regulación glucémica mediante la implementación de algoritmos de control moderno, así como procedimientos para su sintonización automática. Llegado a este punto, es importante resaltar que el no anuncio de comidas se presenta como una de las mayores problemáticas en el desarrollo del páncreas artificial (PA). Por un lado, la ingesta de comidas es una de las mayores causas de episodios hiperglucémicos, y además de ello, los sistemas actuales de páncreas artificial requieren del anuncio de comidas para aplicar los bolus prandiales, lo cual impide la consecución de un páncreas artificial totalmente automatizado.

La detección automática de comidas y su estimación en carbohidratos a partir de las mediciones del sensor de glucosa y la infusión de insulina, pueden mejorar el desempeño de los sistemas de PA en dos aspectos relevantes: en primera instancia, la reconstrucción fuera de línea de la señal de carbohidratos ingeridos por el paciente permitiría mejorar el proceso de identificación de modelos relevantes a control; en segunda instancia, la predicción en línea del ingreso de comidas y su cantidad en gramos de carbohidratos permitirá la eliminación de anuncios de comida por parte del paciente y a su vez añadir características de supervisión y seguridad. En este capítulo se aborda el diseño de un algoritmo que detecta el consumo de comidas y estima su cantidad en carbohidratos para ser implementado en sistemas de PA para pacientes con DT1.

El proceso de detección y cálculo de comidas se aborda desde la perspectiva de estimación de entradas desconocidas. Bajo un esquema de realimentación, las mediciones del sensor de glucosa se comparan con una predicción de los valores de glucosa. Dicha predicción se hace con base a un modelo personalizado mediante los parámetros de la terapia funcional de la insulina (FIT) de cada paciente, la cual es definida en un proceso de tratamiento médico. Utilizando la señal de error derivada, se implementa un controlador destinado a compensar las predicciones en el modelo de base o referencia. Analizando la acción de control positiva se pueden deducir los tiempos y la cantidad de comida ingesta. El esquema propuesto es evaluado in-silico en 30 pacientes virtuales del simulador de UVa/Padova y en retrospectiva haciendo uso de datos de 5 pacientes reales de la Clínica Integral de Diabetes, Medellín - Colombia. Los resultados obtenidos se analizan mediante herramientas estadísticas.

## 4.1. Algoritmo de detección y estimación de comidas

El algoritmo propuesto se basa en un esquema de realimentación que compara la salida medida  $y$  con la salida predicha  $\hat{y}$  para estimar la entrada desconocida  $\hat{u}_m$ , en este caso las comidas no anunciadas (o la ingesta de carbohidratos). La Fig. 4-1 muestra el equivalente continuo del esquema de realimentación usado por el algoritmo discreto de detección de comidas y estimación de carbohidratos. La estrategia se encuentra dividida en tres etapas.

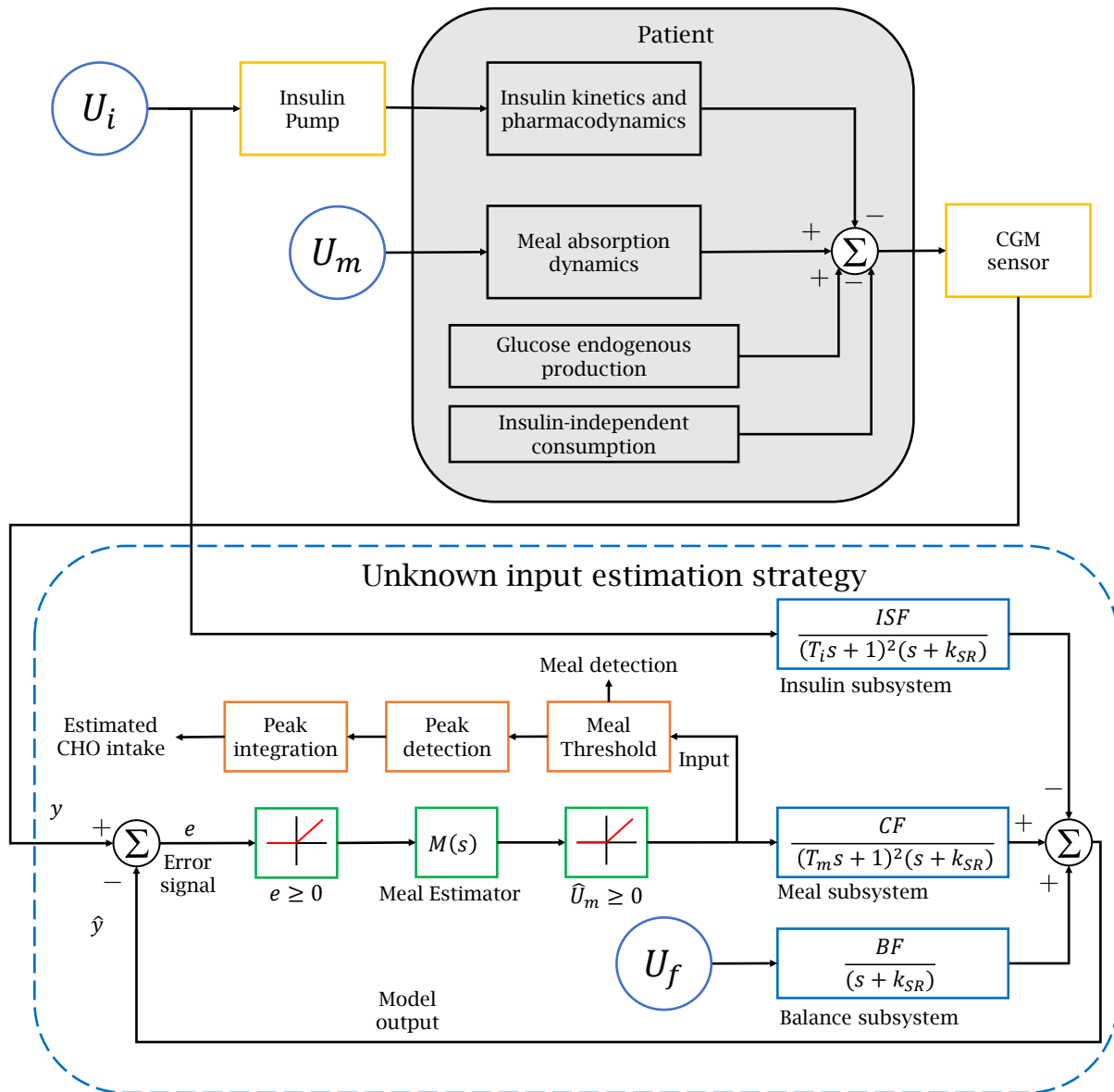
La primera etapa consiste en el diseño e implementación del sistema de predicción de glucosa. Este mismo se basa en un modelo propuesto en este trabajo con base en (Ruan *et al.* (2016)), en este caso el modelo cuenta con dos entradas: la infusión de insulina exógena y la estimación de carbohidratos ingeridos  $\hat{u}_m$ . Este modelo explica los decrecimientos de los niveles de glucosa por medio del subsistema glucosa-insulina y los incrementos por medio del subsistema de glucosa-absorción de carbohidratos y el de balance (este es el balance correspondiente a la generación de glucosa endógena del cuerpo y el consumo de glucosa por parte de los órganos no insulino-dependientes).

La segunda etapa trata sobre el sistema de estimación a lazo cerrado. En este caso, las mediciones del sensor de glucosa CGM son utilizadas como señal de referencia (o set-point) para ser comparada con las predicciones de glucosa del modelo. De esta manera la señal positiva de error ( $y - \hat{y}$ ) es recibida por el estimador  $M(s)$  (con una actuación similar a un controlador por realimentación) que computa la cantidad de carbohidratos requerida para explicar los incrementos de glucosa. Finalmente, la señal de carbohidratos estimada ( $\hat{u}_m$ ) pasa por un saturador de valores negativos ( $\hat{u}_m \geq 0$ ) y entra en la tercer y ultima etapa de la estrategia.

La ultima etapa trata sobre el procedimiento de detección e integración de picos, donde la señal se procesa para la visualización en una señal de pulsos cuadrados (ver Fig. 4-1, 4-2) Una correcta sintonización de la función de transferencia del estimador permite computar los valores de carbohidratos requeridos para llevar la salida del modelo ( $\hat{y}$ ) a los niveles medidos por el sensor CGM ( $y$ ). Consecuentemente, la hipótesis de esta propuesta es que la entrada desconocida (carbohidratos ingeridos), puede ser obtenida usando el esquema de realimentación compuesto por un modelo aproximado de la planta y un estimador tipo PID sintonizado con métodos clásicos.

### 4.1.1. Primera etapa: predicción de glucosa

El modelo seleccionado y presentado al inicio de este documento (sección 1) comprende tres subsistemas que juntos describen la dinámica de la glucosa en sangre en relación con la acción de la insulina, la absorción de carbohidratos y el balance entre la produc-



**Figura 4-1:** Diagrama de bloques del algoritmo estimador de entradas desconocidas, representado por la línea delimitadora a trazos azul, este subsistema utiliza los datos de insulina, el sensor CGM y un modelo aproximado del paciente utilizando los parámetros de la terapia funcional de insulina. La caja gris sombreada representa las verdaderas dinámicas de la planta (paciente) y los círculos azules las entradas al sistema.

ción endógena de glucosa y el consumo de los órganos no insulino-dependientes (e.g., el cerebro). En este caso se presenta una equivalencia del modelo 1.1 en funciones de transferencia y con base a los parámetros FIT, los cuales están directamente relacionados a los parámetros  $\theta_i$  presentados en la Tabla 1-2. La Figura 4-1 describe el modelo propuesto con base a los parámetros FIT, donde  $BF$  representa el factor de balance,  $ISF$  es el factor de sensibilidad a la insulina,  $CF$  es el factor de carbohidratos y  $K_{SR}$  es el termino de auto-regulación de glucosa (per se, el sistema endogeno de glucosa del cuerpo regula su producción ante niveles altos de glucemia). Este modelo utiliza como entradas la señal de flujo de insulina subcutánea ( $u_i$  [U/min]) y el flujo de consumo de carbohidratos ( $u_m$  [g/min]). La señal  $u_f$  representa un escalon unitario fijo para emular el factor de balance. La concentración de glucosa en sangre representa la salida medida del modelo ( $y$  [mg/dl]). La función de transferencia completa del modelo propuesto esta dada por:

$$Y(S) = -\frac{ISF}{(s + k_{SR})(T_i s + 1)^2} U_i(s) + \frac{CF}{(s + k_{SR})(T_m s + 1)^2} U_m(s) + \frac{BF}{(s + k_{SR})} U_f(s), \quad (4.1)$$

donde las entradas esta sujetas a las siguientes restricciones:

$$0 \leq \hat{u}_i(t) + u_{ib} \leq \bar{u}_i, \quad u_m(t) \geq 0, \quad u_f(t) = 1.$$

Las bombas de infusión continua de insulina (CSII por sus siglas en inglés), suelen tener un limite superior de infusión de 2 [U/min], en ese sentido  $\bar{u}_i = 2$  [U/min]. La entrada  $u_i = \hat{u}_i + u_{ib}$  tienen un régimen bolus-basal, donde  $u_{ib}$  es el flujo basal de infusión de insulina (BIR) y  $\hat{u}_i$  es el flujo de bolus de infusión de insulina. La entrada  $u_m$  (derivada del registro de anuncio de comidas) es un pulso de duración variable construido de la forma:  $u_m = \bar{u}_m$  durante  $n = \lfloor (CHO/T_s)/\bar{u}_m \rfloor$  pasos, donde  $CHO$  [g] es la cantidad completa de comida ingesta,  $\bar{u}_m$  es la tasa de ingesta, y  $u_m = (CHO/T_s - n\bar{u}_m) \geq 0$  en el siguiente paso. La tasa de ingesta esta relacionado con la velocidad con la que el paciente ingiere los alimentos, en este caso es ajustado empíricamente en  $\bar{u}_m = 2$  [g/min]. Sin embargo, como es de esperar este es un parámetro que cambia según la capacidad de ingerir alimentos de cada paciente, en ciertos casos puede ser un parámetro asociado al indice de masa corporal de cada paciente. Por su parte, la entrada ficticia  $u_f$  puede ser reemplazada por variaciones circadianas para considerar las variaciones intra-dia del consumo/generación de glucosa en el cuerpo. Finalmente  $T_i$  es el tiempo de difusión de insulina, mientras que  $T_m$  es el tiempo de difusión de los carbohidratos.

El modelo propuesto 4.1 es equivalente al presentado en (Ruan *et al.* (2016)) y a su vez incluye el modelo presentado en (Magdelaine *et al.* (2015)) como un caso particular ( cuando  $k_{SR} = 0$ ). En el modelo 4.1 se propone el uso de los parámetros de FIT para lograr una personalización automática de la estrategia implementada. Los parámetros se relacionan con el modelo de la siguiente manera:

1. **BIR** ( $u_{ib}$ ): es la infusión de insulina constante que mantiene los niveles de glucosa en un valor constante ( $y_b$ ) durante los periodos de ayuno ( $u_m = 0$ ).
2. **BF**: se obtiene del punto de equilibrio del modelo ( $y_b, u_{ib}$ ) como  $BF = k_{SR} y_b + ISF u_{ib}$ .
3. **ISF**: el ISF (factor de sensibilidad a la insulina) es la caída en los niveles de glucosa por unidad de insulina aplicada, cuando el BIR es correctamente aplicado.
4. **CF**: el CF (factor de carbohidratos) es el incremento de los niveles de glucosa resultante de ingerir 1 gramo de carbohidratos, cuando el BIR es correctamente aplicado.
5. **CIR**: el CIR (relación carbohidratos-insulina) es la cantidad de gramos de carbohidratos que compensan la caída en los niveles de glucosa en sangre causados por la aplicación de 1 U de insulina rápida. En consecuencia  $CIR = ISF/CF$ .

Todos estos parámetros de la terapia funcional de la insulina son constantemente actualizados e implementados en la gran mayoría de pacientes diabéticos que requieren de inyecciones de insulina para mantener su calidad de vida. En consecuencia, un paciente dado puede ser caracterizado por medio de los parámetros FIT:  $y_b, u_{ib}, ISF$  y  $CIR$ . De esta forma, incluyendo estos parámetros en el modelo 4.1 y ajustando los parámetros faltantes ( $k_{SR}, T_i, T_m$ ) en promedios poblacionales, se puede obtener una correcta aproximación y predicción de los niveles de glucosa en los pacientes. Basados en los resultados de (Ruan *et al.* (2016)) y experimentación se toman las siguientes restricciones en los parámetros del modelo:

$$\begin{aligned}
 20 &\leq ISF \leq 110, & 10 &\leq CF \leq 35, & 2 &\leq CIR \leq 30, \\
 25 &\leq T_i \leq 135, & 5 &\leq T_m \leq T_i, & 0 &\leq k_{SR} \leq 0,01 \\
 & & 0,05 &\leq BF \leq 2,3.
 \end{aligned}$$

de acuerdo con esta información, los parámetros a fijar, los cuales no son deducibles de la terapia FIT, se proponen fijarse de acuerdo a ciertas características poblacionales (adultos, adolescentes y niños), los parámetros definidos para cada población de pacientes virtuales se pueden observar en la tabla 4-1. Es importante notar que los pacientes adultos reales presentan algunas diferencias con respecto a los valores de los pacientes adultos virtuales. El parámetro poblacional  $T_m$  es el que más varía, esto se debe a que el mismo es ajustado en los pacientes reales para lograr una mejor predicción del registro de los niveles de glucosa en sangre del paciente.

**Tabla 4-1:** Definición de parámetros por población y condiciones iniciales del algoritmo

Grupo de pacientes	$T_i$	$T_m$	$k_{SR}$	$\omega_n$	$\alpha$	$th$
Virtuales: adultos	48	10	0,004	0,05	0,1	1
Virtuales:adolescentes	92	19	0,004	0,1	0,3	1
Virtuales: niños	110	13	0,004	0,08	0,35	1
Reales: adultos	110	40	0,004	0,1	0,05	0,5

#### 4.1.2. Segunda etapa: Esquema de estimación por realimentación

Basado en la señal del error  $e$ , el estimador de comidas  $M(s)$  calcula los carbohidratos requeridos para explicar los incrementos de glucosa que están siendo medidos por el sensor de glucosa con respecto a los valores predichos por el modelo, como se explica gráficamente en la Fig. 4-1. La función de transferencia del estimador es tipo PID combinado con un filtro paso bajos, para tratar el ruido del sensor, como se describe a continuación:

$$M(s) = \frac{N(s)}{D(s)} = \frac{n_2s^2 + n_1s + n_0}{d_2s^2 + d_1s + d_0}. \quad (4.2)$$

La función de transferencia del estimador de comidas se diseña para que sea internamente positivo (esto es, que la evolución temporal de los estados y la salida se mantiene positivos ante una condición inicial positiva y cualquier trayectoria de entradas positivas). En ese aspecto, la realización en espacio de estados debe ser internamente positiva, estable y la entrada debe permanecer siempre positiva (Rivadeneira *et al.* (2019)). Debido a esto, antes que la señal del error  $e$  ingrese al estimador de comidas, se hace pasar la misma por medio de un bloque saturador que elimina los valores negativos ( $e \geq 0$ ). Por otro lado, la realización positiva de  $M(s)$  genera grandes retardos en la respuesta del sistema, debido a esto también se implementa un bloque saturador a la salida del estimador, obteniendo  $\hat{u}_m \geq 0$ , para garantizar siempre una entrada positiva al subsistema de glucosa-carbohidratos. Con esto se logra mantener la velocidad de respuesta, sin embargo, los criterios de positividad se mantienen en la medida de lo posible. La sintonización se realiza por medio de un problema de ubicación de polos, considerando el control 4.2 aplicado a la planta subsistema glucosa-carbohidratos, segundo termino de la ecuación 4.1. No se consideran los bloques de saturación en este procedimiento. El lazo cerrado en este caso se expresa de la forma:

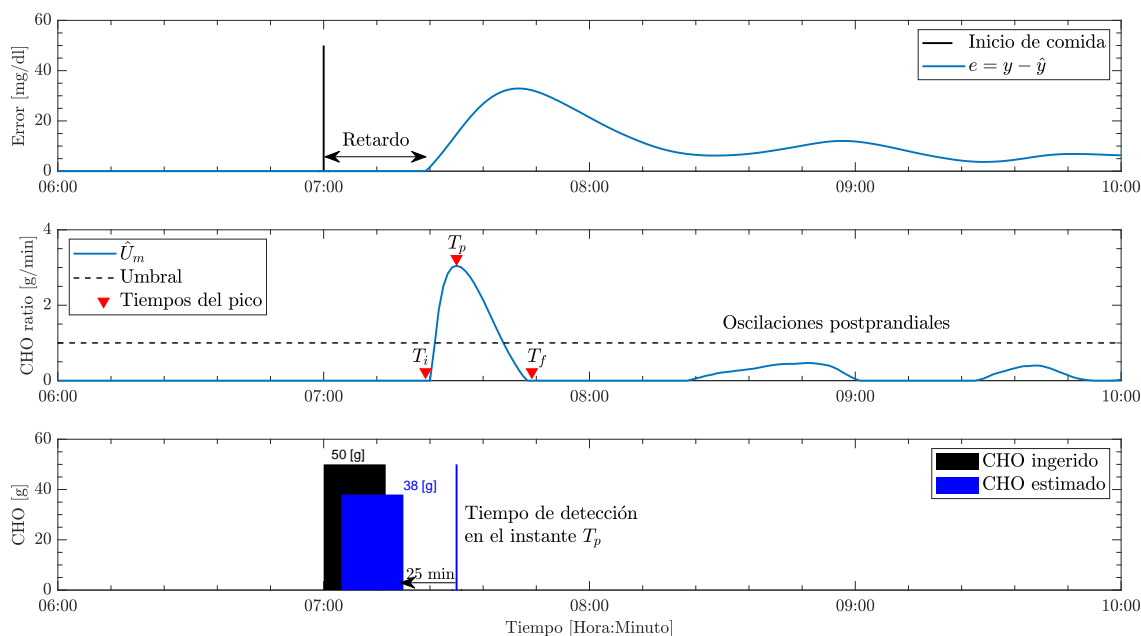
$$N(s)A(s) + D(s)B(s) = (s + \omega_n)^2(s + \alpha)^3, \quad (4.3)$$

donde  $\omega_n > 0$  y  $\alpha > 0$ , el modelo de glucosa-carbohidratos de la ecuación 4.1 es representado de la forma  $\hat{G}_m(s) = B(s)/A(s)$ . Para valores  $\omega_n$  y  $\alpha$  dados, la ecuación 4.3 provee un sistema de ecuaciones con solución única para hallar los parámetros de  $M(s)$ . El polinomio a lazo cerrado es seleccionado buscando una función de transferencia a lazo cerrado

con polos reales, negativos, sin parte imaginaria y con ceros de fase no mínima (buscando garantizar positividad) (Rivadeneira *et al.* (2019); Sereno *et al.* (2018a)). Los parámetros de sintonización  $\omega_n$  y  $\alpha$  son ajustado por medio de prueba y error maximizando la sensibilidad y especificidad de  $M(s)$  con respecto a las comidas, durante simulaciones de entrenamiento (escenarios de 1 día de simulación). Un estimador sensible y específico para las comidas, produce una salida con los picos más altos para las comidas y los más bajos para los periodos postprandiales o ruidos del sensor de glucosa. La ingesta de comidas por parte de un paciente tiene un retardo inherente en los incrementos de glucosa, más aun la implementación de filtros en el estimador  $M(s)$  (si bien reduce su sensibilidad al ruido y mejora el desempeño) añade a su vez retardos en el esquema de realimentación. De esta manera el proceso de detección y estimación de comidas presenta un retardo inherente, este se puede observar en la Fig. 4-2, sección superior, en donde se muestra el inicio de la comida y el retardo en la señal del error ( $e = y - \hat{y}$ ). Este retardo en la reconstrucción fuera de línea de la señal de carbohidratos es compensado por medio de un avance temporal fijo de 25 minutos. La Fig 4-2 muestra el procesamiento de las señales. En la sección superior, se muestra la señal del error  $e$  que ingresa al estimador, en sección intermedia se presenta la señal  $\hat{u}_m$  que se genera como salida a dicho error. Sobre la señal  $\hat{u}_m$  se calculan los tiempos de pico (inicio, valor pico y finalización). con base a los tiempos se realiza la integración del pico para estimar el valor de la comida ingerida y se procesa para su re-ubicación y presentación en forma de pulso cuadrado, sección inferior.

### 4.1.3. Tercera etapa: Detección y visualización de comidas

El procedimiento detallado es descrito en Algoritmo 1. Después de obtener la señal  $\hat{u}_m$ , se realiza una detección de picos preliminar con base a su altura (picos con altura  $\leq th$  no se consideran). De estos picos se toman los tiempos de inicio, pico máximo, y finalización. Se realiza la integración de cada pico para calcular su área, picos con un área  $< 20$ , no se consideran. El algoritmo 1, requiere el ingreso de los parámetros tanto del modelo como del estimador  $M(s)$ . La configuración de los parámetros del modelo se realiza con base a las herramientas FIT del paciente ( $ISF, CF, u_{ib}, y_b$ ) y parámetros fijos para cada población ( $T_i, T_m, k_{SR}$ ). Fijando  $\omega_n$  y  $\alpha$ , se obtiene el estimador  $M(s)$ . Finalmente, luego de obtener la señal  $\hat{u}_m$  el parámetro  $th$  se ajusta para lograr la mejor discriminación de la señal con respecto a falsos positivos derivados de las variaciones postprandiales y el ruido de la señal. Los picos de la señal  $\hat{u}_m$  que se encuentran por debajo del umbral  $th$  se consideran verdaderos negativos (TNs), mientras que las comidas correctamente detectadas se consideran verdaderos positivos (TPs). En el caso de la Fig 4-2 se pueden observar 1 TP y 2 TNs. Los falso negativos (FNs) se consideran aquellas comidas ingeridas que generaron picos que no lograron cumplir con los criterios de umbral de altura y área. Por su parte, los Falsos positivos (FPs) se consideran aquellos en que algoritmo reporta la presencia de comidas cuando no se presenta una ingesta real de alimentos (este puede ser el caso si se



**Figura 4-2:** Procesamiento de señales paso a paso para la detección y estimación de comidas. Gráfica superior: Señal del error (la cual es la entrada a la función de transferencia del estimador), junto con el registro de ingreso de la comida. Gráfica intermedia: Salida del estimador ( $\hat{u}_m$ , la cual ingresa el subsistema glucosa-comidas), con el proceso de detección de picos. Gráfica inferior: Señales cuadradas de la comida ingerida (bloque negro) y la comida estimada (bloque azul), con el tiempo de detección de la comida.



ajusta  $th$  por debajo de los picos postprandiales de la Fig. 4-2).

---

**Algoritmo 1:** Detección fuera de línea y estimación de carbohidratos

---

**Requiere :** Sintonización de los parámetros del modelo y el Estimador

---

- 1 Se obtiene  $\hat{u}_m$  del esquema de realimentación 4-1.
- 2 Detección preliminar de picos (Tiempos y altura de picos). Integración de picos (calculo de áreas).
- 3 Discriminación de picos con base al área y la altura ( area  $\geq 20$  y altura  $\geq th$ ).
- 4 Corrección temporal (tiempo de comida = tiempo de pico - 25 min).

**Devuelve:** tiempo estimado del ingreso de la comida y su cantidad en gramos de CHO.

---

#### 4.1.4. Algunas propiedades del algoritmo

Sin considerar los bloques de saturación, es posible realizar un análisis en funciones de transferencias del diagrama de bloques de la Fig. 4-1. Considerando las siguientes condiciones nominales: El balance endogeno y el subsistema de insulina no muestra diferencias con respecto a las dinámicas reales del sistema, es decir, no se presentan diferencias planta modelo. De esta manera, la señal positiva del error se presenta debido solo a la ingesta de comidas en el paciente ( $u_m(t)$ ). Asumiendo estas condiciones nominales, se obtiene que la salida del estimador  $\hat{U}_m$ , se puede expresar como,

$$\hat{U}_m = M(s)E = M(s) (G_m(s)U_m - \hat{G}_m(s)\hat{U}_m),$$

donde  $E$  es la señal del error entre la salida medida y la predicha.  $G_m(s)$  y  $\hat{G}_m(s)$  denotan la dinámica real y la modelada del subsistema glucosa-comidas. Despejando en términos de la comida real y la comida estimada obtenemos:

$$\frac{\hat{U}_m}{U_m} = \frac{M(s)G_m(s)}{1 + M(s)\hat{G}_m(s)}, \quad (4.4)$$

Incluyendo  $\hat{U}_m = M(s)E$  en la Eq. 4.4 y despejando el error de la salida, tenemos:

$$E = \frac{G_m(s)}{1 + M(s)\hat{G}_m(s)}U_m, \quad (4.5)$$

Asumiendo que  $\hat{G}_m = G_m$ , entonces  $E = G_m(s) (U_m - \hat{U}_m)$ , sustituyendo en Eq. 4.5, nos queda que:

$$U_m - \hat{U}_m = \frac{1}{1 + M(s)G_m(s)}U_m. \quad (4.6)$$

Como los polos de  $1 + M(s)G_m(s)$  se escogen reales negativos, la estrategia propuesta tiene las siguientes propiedades:

- Bajo condiciones nominales, el algoritmo propuesto no presenta sobre estimaciones, porque  $\hat{U}_m/U_m < 1$  (Eq. 4.4). Esto evita potenciales casos de hipoglucemia cuando el algoritmo de estimación es usado en línea en conjunto con un calculador de bolus.
- La señal del error  $e(t)$  converge a cero siguiendo la dinámica del subsistema glucosa-comidas y es proporcional al valor real de la comida ingerida (Eq. 4.5).
- El error de estimación de los carbohidratos es proporcional al valor real de la comida ingerida por el paciente (Eq. 4.6).

## 4.2. Procesamiento en línea

En la versión en línea, el tiempo de detección de la comida ( $T_{meal}$ ) es anunciado cuando la señal  $\hat{u}_m$  cruza el umbral  $th$  (no cuando se detecta el tiempo de pico, como se realiza en la versión fuera de línea) con miras a reducir el retardo en el tiempo de detección. La descripción del estimador de comidas en su versión en línea se presenta en Algoritmo 2.

## 4.3. Pruebas experimentales y validaciones

### 4.3.1. Conjunto de datos

El algoritmo propuesto es evaluado usando datos de 30 pacientes virtuales del simulador de UVa/Padova (versión académica 2013) y 5 pacientes reales.

El simulador metabólico no lineal UVa/Padova es aceptado por la Food and Drug Administration (FDA) de USA, dicho modelo es un sustituto de las pruebas clínicas en animales, entendiéndose que sirve como validación para los algoritmos de control y estimación desarrollados. El desempeño del algoritmo es evaluado usando 30 pacientes virtuales (10 niños, 10 adolescentes y 10 adultos) bajo un único escenario de simulación. El escenario se constituye por un periodo total de 1.5 días, iniciando a las 0 horas y con 5 comidas en total aplicadas en los 30 pacientes virtuales. Las comidas son distribuidas en diferentes valores, la infusión de insulina es configurada mediante una bomba genérica y las medidas son tomadas mediante un sensor CGM estándar. En este caso, se utiliza el controlador estándar del simulador para administrar las dosis de insulina de acuerdo a la terapia FIT, régimen bolus-basal. La información recolectada en simulación corresponde a las mediciones del sensor de glucosa CGM con un periodo de muestreo de 5 min ( $T_s = 5$  min), las infusiones de la bomba de insulina (Perfiles de infusión basal y tiempos-tamaños de

---

**Algoritmo 2:** Versión en línea, algoritmo de detección y estimación de comidas.

---

**Requiere :** inicialización de las variables y banderas en cero

```

1 Detector de comidas en línea ( $U_m[k], U_m[k - 1], U_m[k - 2]$ );
2 if ( $U_m[k] - U_m[k - 1] > 0$ ) and ( $U_m[k - 1] - U_m[k - 2] > 0$ ) then
3   |    $tendency^+ = 1$ ;
4   |    $T_i = (k - 2)$ ;
5 end
6 if ( $k - T_i > 60$ ) then
7   |    $tendency^+ = 0$ ;
8   |    $T_i = 0$ ;
9 end
10 if ( $tendency^+ == 1$ ) then
11   |    $movsum = \sum_{T_i}^k U_m$ ;
12 else
13   |    $movsum = 0$ 
14 end
15 if ( $movsum \geq 10$ ) and ( $U_m[k] > th$ ) then
16   |    $ReportMeal = 1$ ;
17   |    $T_m = k$ ;
18 end
19 if ( $tendency^+ == 1$ ) and ( $ReportMeal == 1$ ) and ( $U_m[k] < th$ ) then
20   |   if ( $|U_m[k] - U_m[k - 1]| < 0,01$ ) and ( $|U_m[k - 1] - U_m[k - 2]| < 0,1$ ) then
21     |    $tendency^- = 1$ ;
22     |    $T_f = (k - 1)$ ;
23   |   end
24   |   return  $T_{meal} = T_m$ ;
25   |   return  $\hat{C}\hat{H}O = \sum_{T_i}^{T_f} U_m$ ;
26 end
27 if ( $tendency^- == 1$ ) then
28   |   reset  $tendency^+ = 0$ ;
29   |   reset  $ReportMeal = 0$ ;
30   |   reset  $tendency^- = 0$ ;
31   |   reset  $movsum = 0$ ;
32 end

```

**Devuelve:**  $T_{meal}$  y  $\hat{C}\hat{H}O$

---

bolus), y los anuncios de comidas (tiempo y tamaño de la comida, exclusivo para evaluar el desempeño del estimador). En las simulaciones virtuales se considera que el paciente aplica el bolus de insulina al momento de ingerir la comida correspondiente a este (En los pacientes reales normalmente se tiene un desfase). Cada uno de los parámetros FIT de los pacientes virtuales del simulador UVa/Padova son utilizados para configurar el algoritmo propuesto (Tal cual como se describe en el procedimiento del Algoritmo 1).

Los datos clínicos de 5 pacientes reales son incluidos en este estudio. Estos datos fueron recolectados durante visitas regulares a la Clínica Integral de Diabetes, de Medellín Colombia. Los pacientes recolectados no fueron instruidos a cambiar sus rutinas diarias para el estudio, al contrario, los datos fueron recolectados en retrospectiva. Considerando aquellos pacientes que llevaban de manera disciplinada el manejo y registro de sus datos clínicos. De esta forma se consideraron datos en condiciones normales de un paciente, sin restringir los estilos de vida de los mismos. Los datos fueron recolectados en mutuo acuerdo entre la Clínica Integral de Diabetes y el grupo de investigación de la Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín. Para el presente trabajo se aprobó la implementación anónima de los datos recolectados.

Los criterios de recolección de datos fueron realizados con base a las características del paciente. No fueron seleccionados aquellos pacientes que tuvieran enfermedades que de uno u otra forma afectaran los niveles de glucosa en sangre y que además no llevaran al menos 6 meses de tratamiento utilizando sensor CGM y bomba de insulina. Todos los pacientes seleccionados utilizaron una bomba MiniMed 640G de Medtronic, con  $T_s = 5$  min en el sensor CGM. En cada paciente se seleccionó un intervalo de datos de 5 días, en donde se tuvieron datos validos del sensor CGM (sin cortes en la señal del sensor y valores acordes a las mediciones de glucosa en sangre). Cada uno de los datos recolectados en cada paciente consiste en: las mediciones del sensor CGM, los registro de infusión de la bomba de insulina (Bolus tiempos y tamaños, infusión basal BIR con  $T_s = 5$  min), lecturas de glucosa en sangre, cantidad de carbohidratos registrados por el paciente en el sistema calculador de bolus de la bomba de insulina. Los parámetros FIT de cada paciente real fueron obtenidos de los perfiles de configuración de los dispositivos. Considerando que los pacientes llevan un periodo prolongado con el tratamiento, se asume que estos valores fueron debidamente ajustados en los dispositivos por el equipo medico y en consecuencia se encuentran cerca a los valores reales.

Es importante resaltar que el registro de ingesta de carbohidratos esta propenso a errores por parte del paciente. Los registros de ingesta vienen configurados en la bomba de insulina mediante el ingreso de un bolus de insulina, de esta manera se ingresa la cantidad de carbohidratos a ingerir y la bomba calcula el tamaño del bolus a aplicar. En consecuencia, los tiempos de anuncio de comidas están asociados a los tiempos de aplicación de los

bolus de insulina. Sin embargo, en pacientes reales el tiempo de ingreso de la comida no suele estar asociado el tiempo de ingreso del bolus, lo cual introduce un error importante en el registro de anuncios de comida. En otros casos de error, algunas comidas no suelen ser registradas, porque se aplica la regla 15-15 durante episodios hipoglucémicos, e incluso se registran comidas ficticias para reducir niveles altos de glucosa en sangre. En ese sentido, para reducir el error temporal de la señal de anuncios de comidas registrada, algunos tiempos de ingreso de comidas fueron corregidos realizando una validación con la señal CGM en su vecindario más cercano al anuncio de comida marcado. Por otra parte, todas las señales fueron re-muestreadas a un minuto ( $T_s = 1 \text{ min}$ ) para aumentar la sensibilidad de detección.

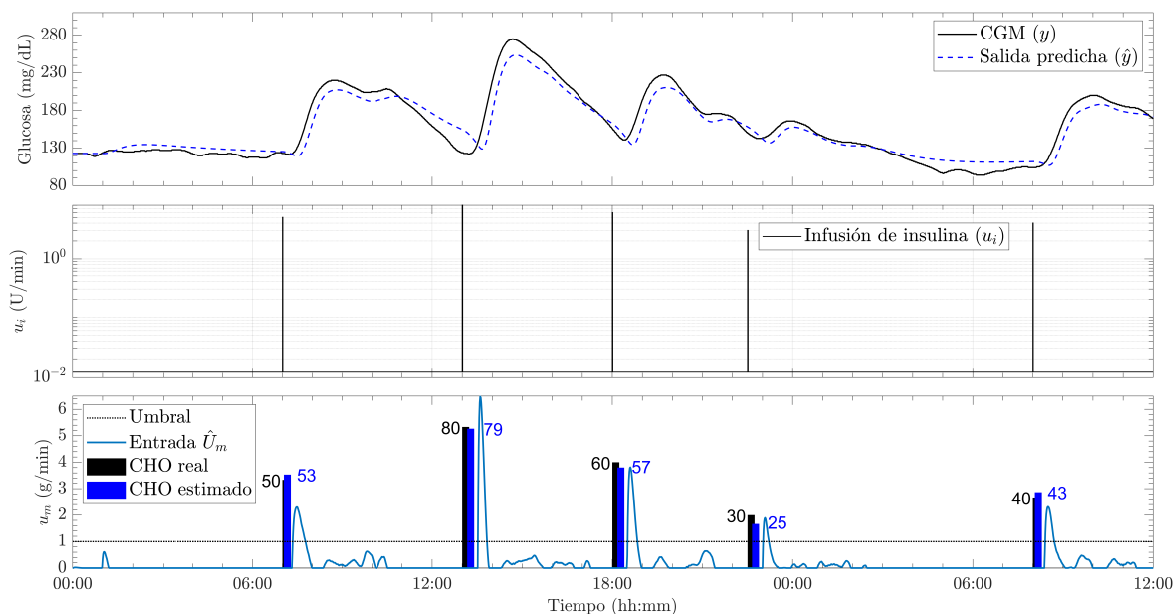
### 4.3.2. Análisis estadístico

La validez del algoritmo se realiza comparando el registro de comidas reales ingeridas con respecto a sus estimaciones. En ese sentido, las métricas de sensibilidad (Sen), especificidad (Spe) y precisión (Acc) son calculadas con base al conteo de TPs, FPs, TNs y FNs. Por otro lado, para evaluar el error de estimación en la comida se calculan dos métricas: el porcentaje de error absoluto (APE) y la diferencia temporal (TG). El APE se calcula con base al error de estimación de carbohidratos (en gramos) y el TG se calcula como el tiempo de ingreso estimado de la comida, menos el tiempo real de ingreso de la comida. Cuando  $TG > 0$  el tiempo de estimación de la comida esta retrasado con respecto al valor real, si  $TG = 0$  el tiempo estimado se corresponde con el tiempo real, finalmente si  $TG < 0$  el tiempo estimado esta adelantado con respecto al valor real.

Es importante notar que la población virtual evaluada no presenta errores en cuanto a amplitud (cantidad de carbohidratos) y tiempo (momento de ingreso), en los registros de comidas por parte de los pacientes. Por su parte, el registro de los pacientes reales esta sujeto a errores por parte de la subjetividad del paciente a la hora de evaluar el tamaño de una comida (en gramos de carbohidratos) y el tiempo de ingreso. En consecuencia, el algoritmo primero es evaluado en una etapa in-silico (con los pacientes virtuales) y luego se realiza su verificación en pacientes reales.

### 4.3.3. Desempeño bajo datos virtuales

La Fig. 4-3 muestra la aplicación del algoritmo propuesto ejemplificado en el paciente virtual adolescent#4 del simulador UVa/Padova. Los parámetros FIT utilizados en este paciente fueron:  $y_b = 110$ ,  $u_{ib} = 0,0187$ ,  $CIR = 10,8$ ,  $ISF = 35,7$ . Las constantes poblacionales en este caso son:  $T_i = 92$ ,  $T_m = 19$ ,  $K_{SR} = 0,004$ ; por su parte el estimador es sintonizado como:  $\omega_n = 0,0571$ ,  $\alpha = 0,2$ ,  $th = 1$ . En particular, la Fig. 4-3 muestra las señales que entran al detector de comida ( $y$  y  $u_i$ ), la predicción ( $\hat{y}$ ) del modelo usando el



**Figura 4-3:** Detección y estimación de comidas en el paciente virtual Adolescent#4. Superior: comparación entre la glucosa medida por el sensor CGM y la predicción del modelo personalizado con los parámetros FIT. Intermedia: infusión basal y bolus de insulina. Inferior: Entrada al subsistema de glucosa-comidas, con el registro de comidas reales (barras negras) y el estimado (barras azules).

esquema de realimentación, y las señales de salida ( $\hat{u}_m$  y el registro de comidas estimado). En esta figura también se muestra el umbral aplicado para la detección preliminar de picos (paso 2 del algoritmo 1), y la re-ubicación temporal de las comidas detectadas (paso 5 del algoritmo 1). Las comidas reales y las estimadas son bastante cercanas entre ellas (promedio de  $TG = 7,2$  min) y sus respectivos valores en amplitud son similares ( $APE[\%] = 0,072$ ). Los picos que se encuentran por debajo del umbral son considerados TNs, mientras que los picos detectados son considerados TPs. Para este paciente la precisión es del 100 %.

La Tabla 4-2 muestra el resumen de los resultados obtenidos por el algoritmo propuesto en todos los pacientes virtuales simulados. Los resultados obtenidos se muestran en función de la mediana [percentiles 25 y 95] del porcentaje absoluto del error ( $APE$ ) y el desfase temporal ( $TG$ ) en cada una de las comidas aplicadas, para cada grupo poblacional. El desempeño del algoritmo muestra una precisión del 100 % para los pacientes adultos y adolescentes, un 97 % para los niños (esto debido a 3 FNs). El peor desempeño se obtiene en la comida de menor tamaño (30 g) en donde los valores de  $APE$  y  $TG$  son altos.

**Tabla 4-2:** Evaluación del estimador de comidas para los 30 pacientes virtuales.

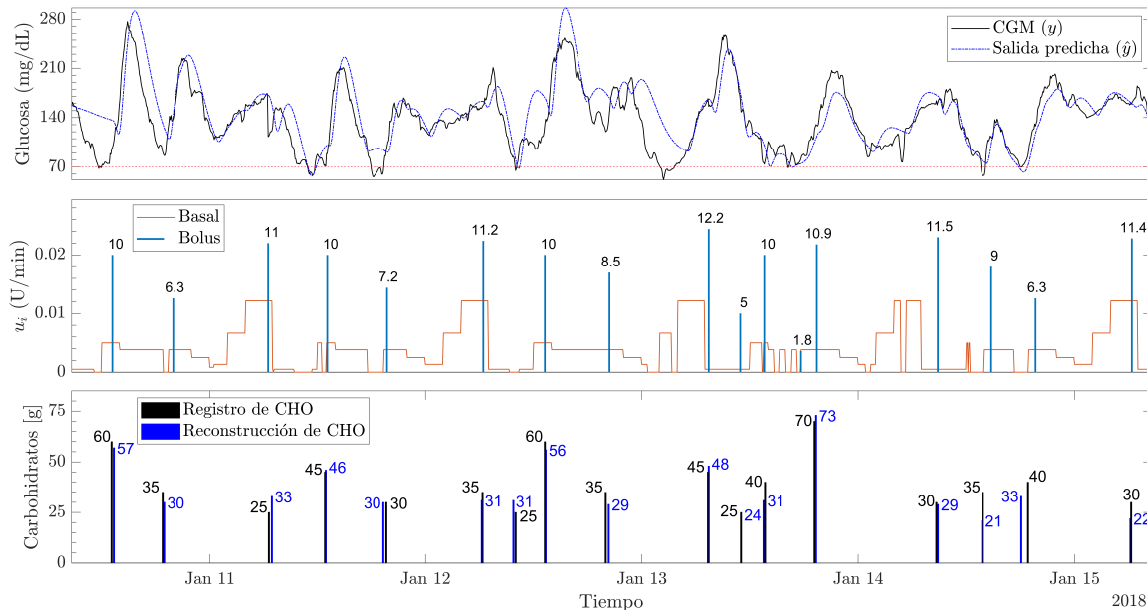
Grupo de pacientes	Desayuno 7h    50g		Almuerzo 13h    80g		Cena 18h    60g		Merienda 22 : 30h    30g		Desayuno 8h    40g	
	APE[%]	TG[ <i>min</i> ]	APE[%]	TG[ <i>min</i> ]	APE[%]	TG[ <i>min</i> ]	APE[%]	TG[ <i>min</i> ]	APE[%]	TG[ <i>min</i> ]
Adultos	12 [2, 20]	-3 [-5, -2]	6,3 [2,5, 15]	0 [-2, 2]	10 [5, 15]	4 [3, 7]	13,3 [3,3, 20]	9 [5, 13]	7,5 [2,5, 20]	0 [-3, 1]
Adolescentes	8 [4, 20]	5 [2, 10]	8,8 [1,3, 13,8]	8 [7, 10]	13,3 [6,7, 18,3]	10 [8, 14]	16,7 [6,7, 26,7]	11 [5, 15]	7,5 [0, 17,5]	8 [4, 11]
Niños	20 [8, 24]	1 [-1, 4]	12,5 [3,8, 33,8]	3 [-2, 7]	15 [5, 21,7]	3 [-3, 10]	23,3 [8,3, 30]	7,5 [1,5, 16,3]	16,3 [9,4, 30,6]	1,5 [-2,3, 3,3]
Overall	12 [4, 21]	1 [-2,5, -4,5]	8,8 [3,1, 15]	3 [-1,7,5]	13,3 [5,8, 20,8]	7 [3,10,5]	16,7 [6,7, 26,7]	9,5 [4,3, 14,8]	8,8 [3,1, 19,4]	2,5 [-0,8, 7,5]

#### 4.3.4. Desempeño bajo datos clínicos reales

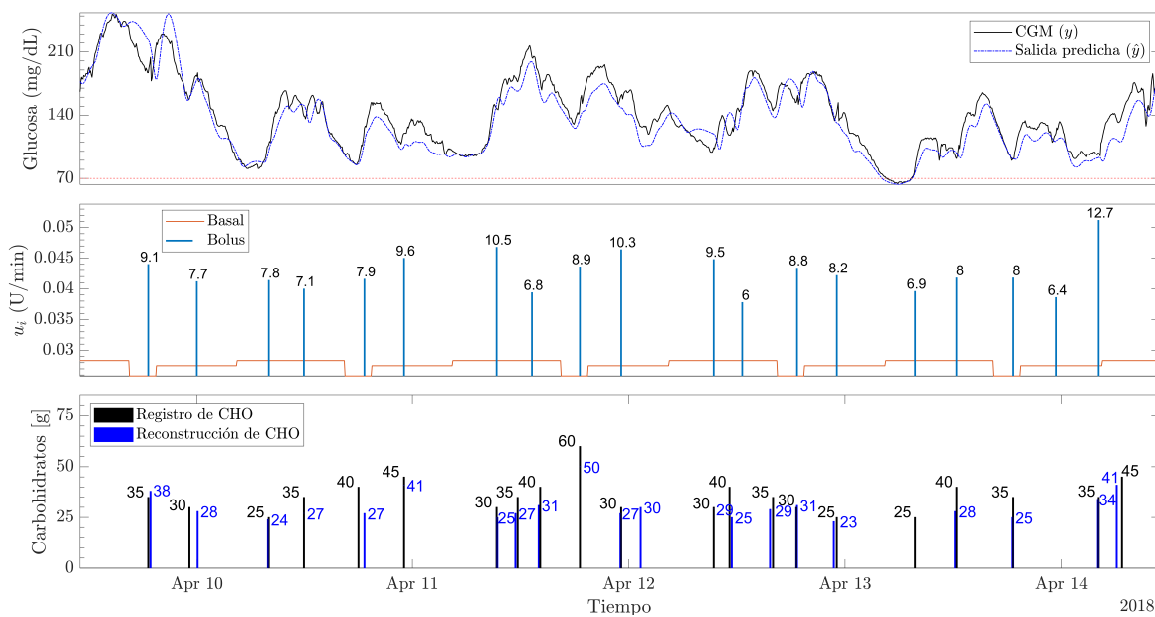
La Fig. 4-4 muestra el desempeño del algoritmo propuesto para el un registro de 5 días continuos en el paciente real Adulto#2. Es importante notar que cuando los valores de glucosa decaen por debajo de 70 mg/dl, la bomba de insulina genera una suspensión automática en la infusión de insulina ( $u_i = 0$ ). La Fig. 4-4 muestra el registro de las mediciones del sensor de glucosa del paciente con diabetes y los valores de predicción del modelo personalizado, la línea roja delimita la zona en donde los valores cae en rangos hipoglucémicos. La gráfica del medio muestra el registro de las infusiones de insulina (niveles basales y bolus). Finalmente se muestra el registro real de comidas ingeridas y los valores estimados en tiempo y magnitud. Las Fig. 4-5 a 4-8, muestran los resultados para todos los pacientes reales analizados. En la Tabla 4-3 se muestran los parámetros FIT implementados para la personalización del modelo, es importante resaltar que los mismos fueron extraídos del registro clínico de cada paciente en específico. En la Tabla 4-3 también se incluyen los parámetros poblacionales aplicados a cada paciente, es de notar que los mismos se dejan fijos para todos los pacientes adultos reales. Además, en la tabla se incluyen los parámetros con los que se sintonizo el estimador de cada paciente. En la Tabla 4-4 se muestran las métricas de desempeño para cada paciente analizado. Esta tabla presenta el conteo de TP, FP, TN, FN y sus métricas derivadas (*Sen*, *Spe* y *Acc*). También se incluye los promedios del error en amplitud ( $APE_{avg}$ ) y temporales ( $TG_{avg}$ ) de todas las comidas estimadas durante los 5 días. En resumen, se puede observar que la precisión en todos los pacientes fue en promedio de 98,10% y el error promedio en la estimación de la amplitud en las comidas se estima en un 13,97%, mientras que el promedio del error en la estimación del tiempo de ingreso de la comida fue de 3,7 min. En general, se puede observar que el algoritmo obtiene un buen desempeño en los pacientes reales simulados.

## 4.4. Conclusiones y perspectivas

En este capítulo se presentó un algoritmo para la detección y estimación de comidas en cuanto a la cantidad de carbohidratos ingeridos y el tiempo de ingreso. Este algoritmo se desarrollo para la detección de comidas, la estimación de carbohidratos y la reconstrucción de señales de comidas anunciadas en registros de pacientes con diabetes. El algorit-

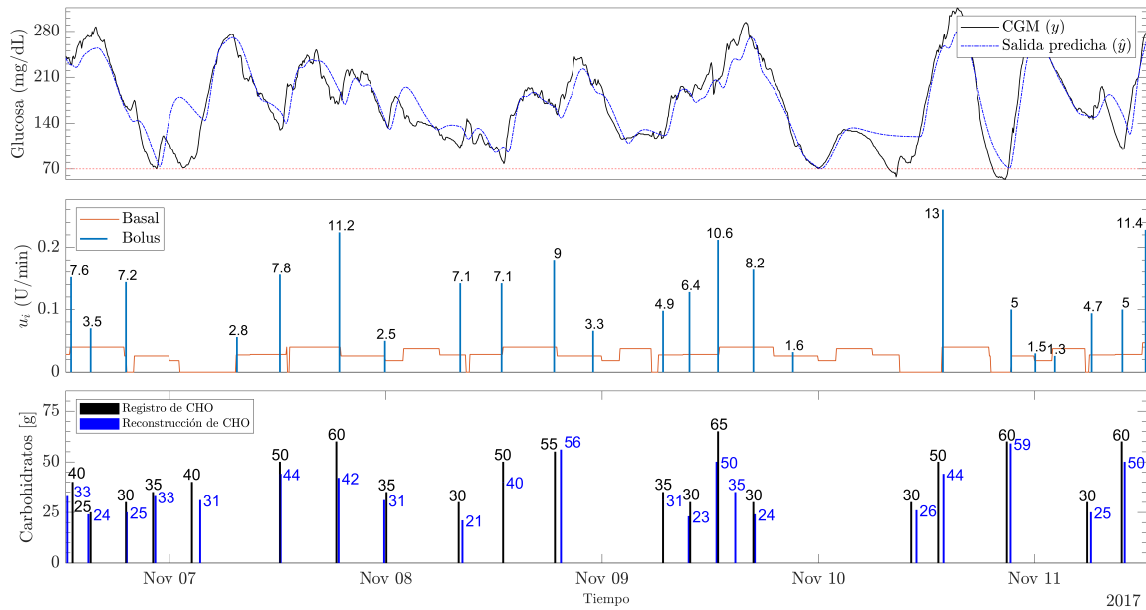


**Figura 4-4:** Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #2. Superior: Comparación entre el registro de comidas del paciente y las predicciones del modelo personalizado. Intermedio: Registro de infusiones de insulina basal y bolus del paciente. Inferior: Señal de carbohidratos registrada por el paciente y señal de carbohidratos reconstruida por el algoritmo.

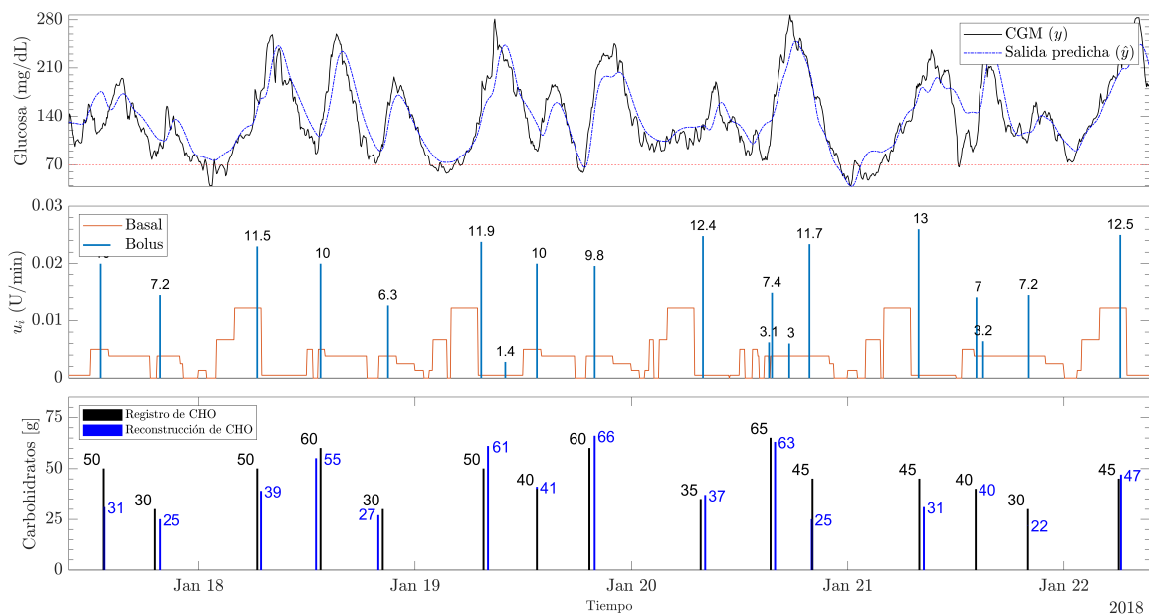


**Figura 4-5:** Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #1. Superior: Comparación entre el registro de comidas del paciente y las predicciones del modelo personalizado. Intermedio: Registro de infusiones de insulina basal y bolus del paciente. Inferior: Señal de carbohidratos registrada por el paciente y señal de carbohidratos reconstruida por el algoritmo.





**Figura 4-6:** Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #3. Superior: Comparación entre el registro de comidas del paciente y las predicciones del modelo personalizado. Intermedio: Registro de infusiones de insulina basal y bolus del paciente. Inferior: Señal de carbohidratos registrada por el paciente y señal de carbohidratos reconstruida por el algoritmo.



**Figura 4-7:** Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #4. Superior: Comparación entre el registro de comidas del paciente y las predicciones del modelo personalizado. Intermedio: Registro de infusiones de insulina basal y bolus del paciente. Inferior: Señal de carbohidratos registrada por el paciente y señal de carbohidratos reconstruida por el algoritmo.

**Tabla 4-3:** Parámetro del modelo FIT y sintonización del estimador para cada paciente real.  $T_i$ ,  $T_m$  y  $k_{SR}$  son parámetros fijos para todos los pacientes

Paciente	$CIR$	$ISF$	$y_b$	$u_{ib}$	$T_i$	$T_m$	$k_{SR}$	$\omega_n$	$\alpha$	$th$
Adulto#1	6	60	130	0,0277	110	40	$4 \times 10^{-3}$	0,1290	0,06	0,3
Adulto#2	5,5	50	120	0,0038				0,1581	0,05	0,3
Adulto#3	5,8	40	120	0,0273				0,0816	0,06	0,3
Adulto#4	5	40	120	0,0038				0,0667	0,06	0,3
Adulto#5	5	50	110	0,0055				0,1000	0,05	0,39

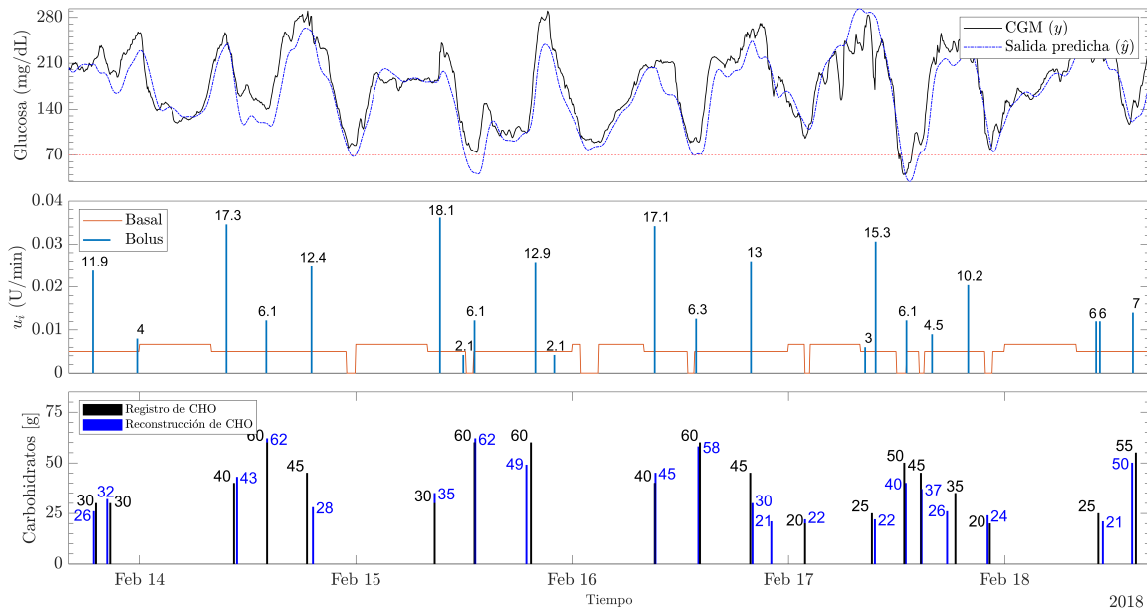
**Tabla 4-4:** Evaluación de desempeño en pacientes reales.

Paciente	TP	TN	FP	FN	Sen [%]	Spe [%]	Acc [%]	$APE_{avg}$ [%]	$TG_{avg}$ [min]
Adulto#1	20	25	1	1	95,24	96,15	95,74	16,67	-2,5
Adulto#2	17	23	0	0	100	100,00	100,00	11,43	-0,4
Adulto#3	20	17	1	0	100	94,44	97,37	16,67	11,7
Adulto#4	15	22	0	0	100	100,00	100,00	10,00	11,3
Adulto#5	19	29	1	0	100	96,67	97,96	15,1	-1,7

mo hace uso de: las lecturas del sensor CGM, la señal de infusión de insulina (Basal y bolus) y los parámetros de la terapia funcional de la insulina (FIT), comúnmente usada por médicos y pacientes para el tratamiento de la enfermedad.

La dinámica real de la homeostasis de la glucosa esta asociada a complejas dinámicas no lineales relacionadas con los diferentes factores que influyen en los niveles de glucosa en sangre (insulina, comidas, ejercicios, estrés, emociones, entre otros). No obstante, el uso de la terapia funcional de la insulina para representar un modelo lineal de la dinámica del paciente con diabetes, permite obtener una personalización de la estrategia que se asocia con estos parámetros FIT (asociados a la dinámica intrínseca de cada paciente) para lograr una predicción adecuada de los niveles de glucosa en los niveles normoglucémicos. Casos severos de hipo o hiperglucemia no son posibles de presentar por el modelo, ya que en estos casos ocurren dinámicas no lineales altamente complejas.

El algoritmo es probado en: pacientes virtuales del simulador UVA/Padova y pacientes reales de la Clínica Integral de Diabetes, Medellín - Colombia. El algoritmo propuesto logra una sensibilidad de 98,67% en pacientes virtuales y 98,91% en reales. Un error de estimación promedio en la amplitud de la comida de 14,00% para pacientes virtuales y un 13,97% en el caso de los pacientes reales. Los errores de estimación en el tiempo de ingreso de la comida son de 4,6 min en pacientes virtuales y 3,7 min en pacientes reales. Es importante resaltar la validación del algoritmo tanto en escenario virtual como con



**Figura 4-8:** Reconstrucción de señal de carbohidratos en paciente real adulto #5. Superior: Comparación entre el registro de comidas del paciente y las predicciones del modelo personalizado. Intermedio: Registro de infusiones de insulina basal y bolus del paciente. Inferior: Señal de carbohidratos registrada por el paciente y señal de carbohidratos reconstruida por el algoritmo.

datos reales, así como los buenos resultados obtenidos. Lo que permite concluir que el algoritmo se encuentra en la capacidad de detectar, estimar y reconstruir señales de carbohidratos en registro de pacientes con diabetes.

A lo largo de esta tesis se desarrollaron diferentes algoritmos de control glucémico para pacientes con diabetes. Inicialmente, este algoritmo de detección y estimación de comidas se propone como complemento de las estrategias de control, brindando una alarma de ingreso de comida al sistema páncreas artificial, para evitar el anuncio de comidas manual del paciente, que es una señal poco fiable debido a su naturaleza subjetiva. No obstante, actualmente el sistema del páncreas artificial presenta retardos inherentes en el sistema de medición (17 min (Kulcu *et al.* (2003))) y actuación (15 min (Heise *et al.* (2017))). Lo cual, añadido a la capacidad en el tiempo de detección en línea del algoritmo propuesto (30 min en promedio, utilizando el algoritmo 2) puede introducir problemas de estabilidad en el algoritmo de control, entregando una señal al sistema de control en promedio 60 min después del suceso real. No obstante, el algoritmo propuesto en este capítulo presenta un aporte importante en el desarrollo del páncreas artificial. Actualmente, las nuevas estrategias están encaminadas a la personalización, esto es, adaptar los diferentes algoritmos de control a las características específicas de cada paciente, puesto que la variabilidad interpaciente hace que cada uno sea una planta diferente en si mismo. En ese sentido, diferentes estrategias de estimación de modelos en línea (Messori *et al.* (2016); Garcia-Tirado

*et al.* (2018); Toffanin *et al.* (2019)) se han basado en señales confiables que incluyen la señal de registro de carbohidratos. Por lo tanto, la reconstrucción de la señal de carbohidratos resulta fundamental en el proceso de identificación de estos modelos relevantes a control, así como a su proceso de adaptación y personalización de la estrategia.

# Conclusiones y perspectivas

En la presente tesis de maestría se abordó el diseño de tres algoritmos fundamentales para avanzar hacia la concreción del dispositivo conocido como Páncreas Artificial, el cual es utilizado para la regulación automática de la glucosa en sangre de personas que padecen de diabetes mellitus tipo 1. Los tres algoritmos desarrollados en esta tesis están enfocados a las áreas de: I) Algoritmos de control para la regulación glucémica, II) Algoritmos de sintonización automática para controladores de glucosa, y III) Algoritmos de detección y estimación de comidas para la reconstrucción de señales de anuncios de comidas.

En el segundo capítulo se aborda el diseño de controladores para regulación de glucosa en sangre. En este se presentan dos estrategias de control: tipo PID y MPC. Estas estrategias fueron seccionadas ya que en la literatura son las más consolidadas en el área. Los algoritmos propuestos fueron diseñados y validados en el software para simulación de pacientes diabéticos UVA/Padova, el cual cuenta como validación preclínica de las estrategias de control glucémico. Además de ello, se utilizaron datos de 17 pacientes reales del Hospital Universitario de Nantes - Francia, con el objetivo de validar ambas estrategias en un total de 50 pacientes virtuales. En términos generales ambos controladores logran un buen desempeño. No obstante, la estrategia MPC por zonas con entrada impulsiva, logra un mayor desempeño en las métricas utilizadas para la comparación de resultados, siendo esto coherente con lo encontrado en la literatura. Las ventajas del controlador iZMPC validan su implementación aún cuando su costo computacional es ligeramente más alto, ya que se pudo demostrar que sus tiempos de cómputo están acordes a los tiempos de muestreo del dispositivo. En ese sentido, se elige la estrategia iZMPC para validar el algoritmo de autosintonía propuesto en el capítulo 3.

En el tercer capítulo se aborda el diseño de una estrategia de sintonización automática para los controladores de glucemia. En este caso se elige la estrategia de control predictivo por zonas para validar el método de autosintonía. La propuesta es basada en el método de optimización Nelder-Mead, el cual hace uso del método simplex para minimizar una función objetivo en un espacio n-dimensional. La metodología propuesta es validada en el simulador UVA/Padova, para los 33 pacientes virtuales. La sintonización automática propuesta, parte de una condición inicial estable para todos los pacientes y logra personalizar la sintonía para cada paciente en específico, mejorando las métricas de desempeño en comparación con la sintonización inicial. También se muestra como el

método logra minimizar la función de costo, convergiendo a un valor mínimo de esta. El método de Nelder-Mead no garantiza un mínimo global, no obstante los resultados obtenidos en simulación muestran que la metodología logra hallar una sintonización que mejora el control glucémico del paciente.

Finalmente, en el cuarto capítulo, se aborda el diseño de un algoritmo de detección, estimación y reconstrucción de señales de anuncio de comidas (señal de carbohidratos). El algoritmo propuesto se basa en un esquema de realimentación que compara las mediciones de glucosa con las predicciones de esta que se realizan en base a un modelo personalizado según los parámetros de la terapia funcional de insulina de cada paciente. La consideración de los parámetros FIT permite la personalización de la estrategia para cada paciente. El esquema de realimentación implementa un controlador tipo PID que estima la cantidad de carbohidratos que fueron requeridos para explicar los aumentos de glucosa detectados en el sensor. Este algoritmo es probado tanto en simulaciones virtuales, 30 pacientes virtuales del simulador UVa/Padova, como en datos clínicos de pacientes reales, 5 registros de pacientes reales de la Clínica Integral de Diabetes, Medellín - Colombia. Los resultados obtenidos, tanto en pacientes virtuales como reales, muestran la validez de la propuesta.

Durante los años recientes el desarrollo del dispositivo páncreas artificial se ha ido consolidando como un tratamiento médico viable para la vida diaria de los pacientes con diabetes. Los dispositivos de medición de glucosa como el CGM y los de administración de insulina como las bombas de insulina, han permitido el desarrollo de sistemas automáticos de regulación de glucosa en sangre. En los últimos años, los algoritmos de control se han consolidado en el área, siendo estos validados en diversas pruebas clínicas a nivel mundial, tanto en hospitales como en ensayos ambulatorios sin considerar restricciones en la vida rutinaria del paciente. En ese sentido, los nuevos retos se presentan en áreas donde se busca una mayor automatización del dispositivo en donde se tenga la menor intervención por parte del paciente. Entre estas áreas se encuentra: la sintonización automática de los algoritmos de control, la personalización de los controladores y modelos para cada paciente, el rechazo de perturbaciones como el ejercicio, y la eliminación de los anuncios de comidas, entre otros. En ese sentido, los aportes generados en esta tesis resultan relevantes para los nuevos retos que se presentan en el desarrollo del tratamiento del páncreas artificial como solución apta, confiable y segura para la comunidad diabética.



# Bibliografía

- ABDI, H. & MOLIN, P. (2007). Lilliefors/van soest's test of normality. *Encyclopedia of measurement and statistics*, 540–544.
- AHMAD, I., MUNIR, F. & MUNIR, M. F. (2019). An adaptive backstepping based non-linear controller for artificial pancreas in type 1 diabetes patients. *Biomedical Signal Processing and Control* **47**, 49–56.
- ASCHNER, P. (2010). Epidemiología de la biabetes en colombia. *Av. en Diabetol.* **26**(1), 95–100.
- BARNES, A. J. & JONES, R. W. (2019). Pid-based glucose control using intra-peritoneal insulin infusion: An in silico study. In: *2019 14th IEEE Conference on Industrial Electronics and Applications (ICIEA)*. IEEE.
- BENZIAN, S., REBAI, A. & AMEUR, A. (2019). Optimal digital pid controller design for regulating blood glucose level of type-i diabetic patients. *International Journal of Digital Signals and Smart Systems* **3**(1-3), 137–149.
- BERGMAN *et al.* (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity **236**(6), E667.
- BOLIE, V. W. (1961). Coefficients of normal blood glucose regulation. *Journal of applied physiology* **16**(5), 783–788.
- CASAS, L. Á. (2019). Diabetes, detección temprana para una enfermedad compleja. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* **6**(1), 4–4.
- CHAKRABARTY, A., HEALEY, E., SHI, D., ZAVITSANOU, S., DOYLE, F. J. & DASSAU, E. (2019). Embedded model predictive control for a wearable artificial pancreas. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*.
- CHEE, F., FERNANDO, T. L., SAVKIN, A. V. & VAN HEEDEN, V. (2003). Expert pid control system for blood glucose control in critically ill patients. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine* **7**(4), 419–425.
- DEL FAVERO, S., TOFFANIN, C., MAGNI, L. & COBELLI, C. (2019). Deployment of modular mpc for type 1 diabetes control: the italian experience 2008–2016. In: *The Artificial Pancreas*. Elsevier, pp. 153–182.



- FARINA, L. & RINALDI, S. (2011). *Positive linear systems: theory and applications*, vol. 50. John Wiley & Sons.
- FEDERATION, I. D. (2019). *IDF Diabetes Atlas, Ninth edition*. Retrieved from <https://diabetesatlas.org/en/>.
- FORLENZA, G. P., BUCKINGHAM, B. & MAAHS, D. M. (2016). Progress in diabetes technology: developments in insulin pumps, continuous glucose monitors, and progress towards the artificial pancreas. *The Journal of pediatrics* **169**, 13–20.
- GAETANO, A. D. *et al.* (2005). Distributed-delay models of the glucose-insulin homeostasis and asymptotic state observation. *IFAC Proceedings Volumes* **38**(1), 1041 – 1046.
- GARCIA-TIRADO, J., CORBETT, J. P., BOIROUX, D., JØRGENSEN, J. B. & BRETON, M. D. (2019). Closed-loop control with unannounced exercise for adults with type 1 diabetes using the ensemble model predictive control. *Journal of Process Control* **80**, 202–210.
- GARCIA-TIRADO, J., ZULUAGA-BEDOYA, C. & BRETON, M. D. (2018). Identifiability analysis of three control-oriented models for use in artificial pancreas systems. *Journal of diabetes science and technology* **12**(5), 937–952.
- GODOY, J., SERENO, J. E. & RIVADENEIRA, P. S. (2021). Meal detection and carbohydrate estimation based on a feedback scheme with application to the artificial pancreas. *Biomedical Signal Processing and Control* , 0000–0000.
- GÓMEZ, A. M., SÁNCHEZ, A. M., MUNOZ, O. M. & PEÑA, C. A. C. (2015). Numerical and clinical precision of continuous glucose monitoring in colombian patients treated with insulin infusion pump with automated suspension in hypoglycemia. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* **62**(10), 485–492.
- GONZÁLEZ, A. H. & ODLOAK, D. (2009). A stable mpc with zone control. *Journal of Process Control* **19**(1), 110–122.
- GONZÁLEZ, A. H., RIVADENEIRA, P. S., FERRAMOSCA, A., MAGDELAINÉ, N. & MOOG, C. H. (2017). Impulsive zone mpc for type i diabetic patients based on a long-term model. *IFAC-PapersOnLine* **50**(1), 14729–14734.
- GROSMAN, B., DASSAU, E., ZISSER, H. C., JOVANOVIČ, L. & DOYLE III, F. J. (2010). Zone model predictive control: a strategy to minimize hyper-and hypoglycemic events. *Journal of diabetes science and technology* **4**(4), 961–975.
- HEISE, T., PIEBER, T. R., DANNE, T., ERICHSEN, L. & HAAHR, H. (2017). A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clinical pharmacokinetics* **56**(5), 551–559.

- HOYOS, J. D. *et al.* (2018). Population-based incremental learning algorithm for identification of blood glucose dynamics model for type-1 diabetic patients. *In proceedings of The 2018 World Congress in Computer Science, Computer Engineering, and Applied Computing* .
- KULCU, E., TAMADA, J. A., REACH, G., POTTS, R. O. & LESHO, M. J. (2003). Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes care* **26**(8), 2405–2409.
- MACIEJOWSKI, J. M. (2002). *Predictive control: with constraints*. Pearson education.
- MAGDELAINE *et al.* (2015). A long-term model of the glucose-insulin dynamics of type 1 diabetes. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **62**(6), 1546–1552.
- MAGNI, L., FORGIONE, M., TOFFANIN, C., DALLA MAN, C., KOVATCHEV, B., DE NICOLAO, G. & COBELLI, C. (2009). Run-to-run tuning of model predictive control for type 1 diabetes subjects: In silico trial. *Journal of Diabetes Science and Technology* **3**(5), 1091–1098.
- MESSORI, M., TOFFANIN, C., DEL FAVERO, S., DE NICOLAO, G., COBELLI, C. & MAGNI, L. (2016). Model individualization for artificial pancreas. *Computer methods and programs in biomedicine* .
- MOHAMMADRIDHA, T., RIVADENEIRA, P. S., SERENO, J. E., CARDELLI, M. & MOOG, C. H. (2016). Description of the positive invariant sets of a type 1 diabetic patient model. *XVII CLCA Latin American Conference of Automatic Control* .
- NELDER, J. A. & MEAD, R. (1965). A simplex method for function minimization. *The computer journal* **7**(4), 308–313.
- PERRIELLO, G., DE FEO, P., TORLONE, E., FANELLI, C., SANTEUSANIO, F., BRUNETTI, P. & BOLLI, G. (1991). The dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: magnitude, frequency, variability, and dependency on glucose counterregulation and insulin sensitivity. *Diabetologia* **34**(1), 21–28.
- PINSKER, J. E., LEE, J. B., DASSAU, E., SEBORG, D. E., BRADLEY, P. K., GONDHALEKAR, R., BEVIER, W. C., HUYETT, L., ZISSER, H. C. & DOYLE, F. J. (2016). Randomized crossover comparison of personalized mpc and pid control algorithms for the artificial pancreas. *Diabetes Care* **39**(7), 1135–1142.
- RESALAT, N., EL YOUSSEF, J., REDDY, R. & JACOBS, P. G. (2017). Evaluation of model complexity in model predictive control within an exercise-enabled artificial pancreas. *IFAC-PapersOnLine* **50**(1), 7756–7761.

- RIVADENEIRA, P. S., CAICEDO, M. A. & SERENO, J. E. (2018). A new approach in zone model predictive control for type 1 diabetes to be tested in Colombia. *11th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2018)* **20**, A86–A87.
- RIVADENEIRA, P. S., FERRAMOSCA, A. & GONZALEZ, A. H. (2016). Control algorithms for non-zero set-point regulation of linear impulsive systems. In: *submitted to IEEE transactions to Automatic Control*.
- RIVADENEIRA, P. S., GODOY, J., SERENO, J., ABUIN, P., FERRAMOSCA, A. & GONZÁLEZ, A. (2020). Impulsive mpc schemes for biomedical processes: Application to type 1 diabetes. In: *Control Applications for Biomedical Engineering Systems*. Elsevier, pp. 55–87.
- RIVADENEIRA, P. S., SERENO, J. E. & CAICEDO, M. A. (2019). Nuevas estrategias de control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática*. **16**(2), 238–248.
- RUAN, Y., WILINSKA, M. E., THABIT, H. & HOVORKA, R. (2016). Modeling day-to-day variability of glucose–insulin regulation over 12-week home use of closed-loop insulin delivery. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **64**(6), 1412–1419.
- SCHALLER, H., SCHAUPP, L., BODENLENZ, M., WILINSKA, M., CHASSIN, L., WACH, P., VERING, T., HOVORKA, R. & PIEBER, T. (2006). On-line adaptive algorithm with glucose prediction capacity for subcutaneous closed loop control of glucose: evaluation under fasting conditions in patients with type 1 diabetes. *Diabetic medicine* **23**(1), 90–93.
- SERENO, J. E., CAICEDO, M. A. & RIVADENEIRA, P. S. (2018a). Artificial pancreas: glycaemic control strategies for avoiding hypoglycemia. *Dyna*. **85**(207), 198–207.
- SERENO, J. E., CAICEDO, M. A., RIVADENEIRA, P. S. & CAMACHO, O. E. (2018b). In silico test for mpc and smc controllers under parametric variations in type 1 diabetic patients. *2018 Argentine Conference on Automatic Control (AADECA)*, 1–6.
- SERENO, J. E. & RIVADENEIRA, P. S. (2018). Auto-tuning for model predictive controllers in patients with type 1 diabetes. *2018 Argentine Conference on Automatic Control (AADECA)*, 1–6.
- THABIT, H. & HOVORKA, R. (2016). Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia* **59**(9), 1795–1805.
- TOFFANIN, C., AIELLO, E., DEL FAVERO, S., COBELLI, C. & MAGNI, L. (2019). Multiple models for artificial pancreas predictions identified from free-living condition data: A proof of concept study. *Journal of Process Control* **77**, 29–37.

- WALSH, J., ROBERTS, R. & HEINEMANN, L. (2014). Confusion regarding duration of insulin action: a potential source for major insulin dose errors by bolus calculators. *Journal of diabetes science and technology* **8**(1), 170–178.
- WONG, J. M. & JENKINS, D. J. (2007). Carbohydrate digestibility and metabolic effects. *The Journal of nutrition* **137**(11), 2539S–2546S.
- ZARKOGIANNI, K., VAZEOU, A., MOUGIAKAKOU, S. G., PROUNTZOU, A. & NIKITA, K. S. (2011). An insulin infusion advisory system based on autotuning nonlinear model-predictive control. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **58**(9), 2467–2477.