



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



ESCUELA TÉCNICA
SUPERIOR INGENIEROS
INDUSTRIALES VALENCIA

TRABAJO FIN DE GRADO EN INGENIERÍA EN TECNOLOGÍAS INDUSTRIALES

DISEÑO DE UN SISTEMA DE CONTROL MULTIVARIABLE DEL NIVEL DE GLUCOSA EN SANGRE PARA PACIENTES CON DIABETES TIPO 1

AUTOR: ALEJANDRO CAMPOS CARCELLER

TUTOR: JOSÉ LUÍS DIEZ RUANO

COTUTOR: JORGE BONDIA COMPANY

Curso Académico: 2013-14

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

ÍNDICE GENERAL

DOCUMENTO I: MEMORIA.....	5
DOCUMENTO II: MANUAL DEL PROGRAMADOR.....	99
DOCUMENTO III: PRESUPUESTO.....	117

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

DOCUMENTO **I**

MEMORIA

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

ÍNDICE DE LA MEMORIA

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABLAS	12
1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
1.1 Objeto del proyecto	16
1.2 Ámbito del proyecto.....	17
1.3 Alcance del trabajo	18
2 MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	19
2.1 Motivación del proyecto. Escenario	19
2.2 Justificación del proyecto.....	20
2.2.1 Interés Industrial	20
2.2.2 Interés académico.....	21
2.2.3 Interés tecnológico	22
3 DIABETES MELLITUS. ANTECEDENTES	23
3.1 Tipos de diabetes mellitus.....	24
3.1.1 Diabetes mellitus tipo 1 (DM-1)	24
3.1.2 Diabetes mellitus tipo 2 (DM-2)	24
3.1.3 Diabetes mellitus gestacional.....	25
3.2 Concentración de glucosa e insulina en sangre	25
3.3 El ciclo metabólico glucosa-insulina.....	26
3.4 Complicaciones diabéticas.....	28
3.4.1 Hipoglucemia	29
3.4.2 Enfermedad cardiovascular.....	30
3.4.3 Enfermedad renal. Nefropatía	30
3.4.4 Lesiones nerviosas. Neuropatía	31
3.4.5 Enfermedad ocular. Retinopatía	31
3.4.6 Pie diabético	32
3.4.7 Cetoacidosis diabética	32
3.4.8 Coma hiperosmolar	33
3.5 Monitorización de la glucosa.....	33
3.5.1 Glucómetros	33

3.5.2	Monitor continuo de glucosa	34
3.6	Terapias con insulina en diabetes tipo 1	35
3.6.1	Terapia basal-bolos	36
3.6.2	Tipos de insulina	37
3.6.3	Administración de insulina	38
3.7	Glucagón	41
3.7.1	Administración de glucagón	42
3.8	Diabetes y la sociedad.....	43
4	EL PÁNCREAS ARTIFICIAL.....	45
4.1	Partes del páncreas artificial	45
4.2	Estado actual de la investigación	47
4.3	Controladores utilizados en el páncreas artificial	48
4.4	Controlador multivariable	49
4.5	Sistemas de seguridad	50
5	SIMULACIÓN Y MODELO	53
5.1	Modelo	53
5.1.1	Modelo minimalista.....	54
5.1.2	Modelo minimalista extendido con glucagón.....	55
5.1.3	Modelo de absorción de insulina	56
5.1.4	Modelo de absorción de glucagón	57
5.1.5	Modelo de absorción gastrointestinal	57
5.2	Simulador del Imperial College London.....	58
5.3	Pruebas del simulador con un controlador PID.....	60
5.3.1	Controlador PD para la infusión de glucagón	60
5.3.2	Controlador P para la infusión de insulina	61
5.3.3	Controlador PD para la infusión de insulina	62
5.3.4	Control PID para la infusión de insulina	63
6	DISEÑO DEL CONTROLADOR MULTIVARIABLE	65
6.1	Linealización el modelo.....	65
6.2	Diseño del controlador	67
6.2.1	Factorización de la función de transferencia	67
6.2.2	Cálculo del controlador maestro	68
6.2.3	Cálculo del divisor de la entrada de control.....	69

6.2.4	Recuperación de $w(s)$ por inversión	70
6.3	Implementación del controlador multivariable en el simulador	70
6.3.1	Introducción	70
6.3.2	Implementación del algoritmo de control.....	71
6.3.3	Implementación del modelo no lineal	71
6.3.4	Introducción de datos y simulación	73
7	DESCRIPCIÓN DE LOS ENSAYOS REALIZADOS	75
7.1	Pacientes utilizado para los ensayos.....	75
7.2	Descripción de los ensayos realizados	76
7.2.1	Ensayos con el paciente #117.....	77
7.2.2	Ensayos con otros pacientes	77
7.3	Sintonizado del controlador.....	78
8	RESULTADOS OBTENIDOS	79
8.1	Introducción	79
8.2	Ensayo en condiciones iniciales	80
8.3	Ensayos con variaciones en los parámetros.....	81
8.3.1	Variación de s_i	81
8.3.2	Variación de V_i	82
8.3.3	Variación de V_I y S_I	82
8.3.4	Variación de S_n	83
8.3.5	Variación de T_{MAXG}	84
8.3.6	Variación de V_I , S_I y T_{MAXG}	85
8.4	Ensayos con variación en las comidas	85
8.5	Ensayos con otros pacientes	87
9	CONCLUSIONES	91
10	TRABAJOS FUTUROS.....	93
11	REFERENCIAS	95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Incremento de la diabetes en el mundo	23
Figura 2: Concentración de glucosa en sangre para persona sana y persona diabética después de una comida.....	25
Figura 3: Esquema de la regulación glucémica. Izquierda: persona sana; Derecha: persona diabética.	28
Figura 4: Complicaciones diabéticas típicas	29
Figura 5: Glucómetro	34
Figura 6: Monitor continuo de glucosa y sensor de glucosa	35
Figura 7: Comparación entre los diferentes tipos de insulina.	38
Figura 8: Ejemplo de pluma de insulina	39
Figura 9: Ejemplo de jeringuillas de insulina.....	39
Figura 10: Ejemplo de una bomba de insulina	40
Figura 11: Kit de emergencia de glucagón	42
Figura 12: Partes básicas de un páncreas artificial	46
Figura 13: Sistema de control en bucle cerrado del páncreas artificial en el que el paciente no intervendría en la administración de insulina.....	48
Figura 14: Modelo minimalista de Bergman y Cobelli.....	54
Figura 15: Modelo minimalista extendido para tener en cuenta el uso de glucagón.	55
Figura 16: Concentración de glucosa en sangre para el paciente #117 con un controlador P.	61
Figura 17: Concentración de glucosa en sangre para el paciente #117 con un controlador PD.	62
Figura 18: Concentración de glucosa para el paciente #117 con un controlador PID.	63
Figura 19: Esquema de la estructura de control sin el divisor de la entrada de control	69
Figura 20: Esquema del divisor de la señal de control.....	69

Figura 21: Estructura del controlador en diagrama de bloques para el sistema no lineal implementado en SIMULINK.	71
Figura 22: Estructura en diagrama de bloques del modelo no lineal implementado en SIMULINK.	72
Figura 23: Introducción de las funciones de transferencia en potencias descendentes de s.	73
Figura 24: Introducción de los parámetros del controlador en el simulador de SIMULINK.	74
Figura 25: Introducción de datos en el divisor de la señal de control.	74
Figura 26: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el controlador PID I.	80
Figura 27: Nivel de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el controlador PID I+PD G.	80
Figura 28: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el controlador multivariable.	81
Figura 29: Variación del parámetro SI en el controlador multivariable bihormonal.	83
Figura 30: Comparación entre los diferentes controladores para una variación de t_{maxG} de -20%. Izquierda: PID I+PD G Derecha: Controlador multivariable.	84
Figura 31: Comparación entre los diferentes controladores para una variación en todas las comidas de +40%. Izquierda: PID I+PD G Derecha: Controlador multivariable.	86
Figura 32: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el paciente #126 utilizando el controlador PID I+PD G.	87
Figura 33: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el paciente #126 utilizando el controlador multivariable.	88
Figura 34: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el paciente #128 utilizando el controlador PID I+PD G.	89
Figura 35: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el paciente #128 utilizando el controlador multivariable.	89
Figura 36: Perfil glucémico obtenido por el controlador multivariable resintonizado para el paciente #128.	90

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Parámetros estimados del modelo de absorción de insulina.	75
Tabla 2: Parámetros estimados del modelo de absorción de glucagón.	75
Tabla 3: Parámetros estimados del modelo de absorción gastrointestinal y del modelo minimalista extendido.	75
Tabla 4: Constantes para todos los pacientes. Sus valores han sido fijados a la media de la población con diabetes tipo 1 ya que la variabilidad de estos parámetros es baja.	76
Tabla 5: Protocolos de comida del paciente y su peso.	76
Tabla 6: Abreviaturas de los controladores usados para la obtención de resultados.	79
Tabla 7: Abreviaturas de los datos recogidos en las tablas.	79
Tabla 8: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores en las condiciones iniciales.	80
Tabla 9: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de SI.	81
Tabla 10: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de VI.	82
Tabla 11: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de VI y SI.	82
Tabla 12: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de SN.	83
Tabla 13: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de tmaxG.	84
Tabla 14: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de VI, SI y tmaxG.	85
Tabla 15: Comparación entre los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones en la cantidad de hidratos de carbono ingeridos.	85
Tabla 16: Máximos y mínimos del nivel de glucosa obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones en la cantidad de hidratos de carbono ingeridos.	86

Tabla 17: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores para el paciente #126.	87
Tabla 18: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores para el paciente #128.	88
Tabla 19: Resultados obtenidos por el controlador multivariable resintonizado para el paciente #128.	90

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que sufren gran cantidad de personas en todo el mundo y que afecta a diferentes órganos y tejidos. Se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre debido a la nula producción de insulina o a un mal aprovechamiento de esta.

En concreto, este trabajo se centrará en la diabetes mellitus tipo 1, (DM-1) (también conocida como diabetes insulino-dependiente) caracterizada por la imposibilidad de producir insulina por parte de los pacientes.

La diabetes representa un gran problema de salud pública y es la enfermedad más común en los países industrializados. En España afecta alrededor del 6% de las personas según la Sociedad Española de la Diabetes (dato del 2013) y su tratamiento, sobretodo de sus complicaciones, supone un enorme desembolso económico por parte del estado.

El control de la enfermedad por parte de la persona diabética es en la actualidad una tarea pesada y de gran carga ya que requiere la supervisión de la diabetes de manera continua y a lo largo de toda la vida. Esta supervisión consiste en medir varias veces al día el nivel de glucosa en sangre y en la administración de insulina para mantener el nivel de glucosa dentro de un rango aceptable. Esto provoca que el control sea difícil y durante la noche sea prácticamente imposible y es por ello que la hipoglucemia nocturna es una de las principales complicaciones de la enfermedad. Además, esta dificultad se incrementa cuando los enfermos son niños o ancianos ya que necesitarían una persona adulta que los supervise a tiempo completo.

Otro de los momentos clave en el control de la diabetes son las comidas. La ingesta, sobretodo, de hidratos de carbono provoca un gran incremento de la glucemia. Por ello, la persona con diabetes debe controlar la cantidad de hidratos de carbono que va a consumir para saber qué cantidad de insulina necesitar administrarse de tal forma que pueda llevar un autocontrol adecuado.

Además, existe otro problema que dificulta aún más el control de la enfermedad: la variabilidad. La variabilidad provoca que el comportamiento del sistema glucorregulatorio de las personas diabéticas sea muy diferente pues, ante las mismas condiciones, los pacientes tienen respuestas glucémicas diferentes.

En la búsqueda de una tecnología que ayude a solucionar los problemas del autocontrol y mejore el control glucémico se está desarrollando el denominado páncreas artificial. Éste está formado por un monitor continuo de glucosa, una bomba de insulina y, opcionalmente, también puede incluir una bomba de glucagón. Todo este sistema está dirigido por un algoritmo de control que será el encargado

de hacer funcionar al páncreas artificial de forma armónica, segura y correcta, intentando imitar un páncreas real.

En los últimos años, varios estudios clínicos han demostrado la eficacia del páncreas artificial en el control glucémico nocturno mientras que, después de las comidas, el control de la concentración de glucosa en sangre de forma automática sigue siendo una asignatura pendiente.

Por tanto, el objetivo buscado con el denominado páncreas artificial es conseguir un mejor control de la enfermedad, de tal forma que se reduzcan al máximo posible las complicaciones diabéticas y, además, que los pacientes y sus supervisores se tomen unas "vacaciones de la diabetes" y con ello consigan una mayor calidad de vida.

Este proyecto, ofrecido por el Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática (DISA), aplica la ingeniería de control de sistemas, que principalmente se encarga de problemas en el ámbito industrial, al tratamiento de la diabetes mellitus. Para ello, en el trabajo se va a diseñar un controlador multivariable bihormonal trabajando en bucle cerrado para conseguir un control óptimo del nivel glucémico de una persona con diabetes tipo 1, regulando la concentración de glucosa con la infusión de dos hormonas, insulina y glucagón.

Las fases que se han seguido para la realización del trabajo han sido:

- Estudio de la enfermedad de la diabetes mellitus.
- Estudio de las publicaciones científicas recientes sobre el páncreas artificial.
- Familiarización con los sistemas de control multivariable.
- Análisis de los controladores diseñados en la actualidad para la regulación del nivel glucémico de los pacientes de diabetes.
- Diseño e implementación de un nuevo algoritmo de control bihormonal.
- Implementación del controlador diseñado en un simulador para analizar su impacto sobre el control metabólico y verificar su funcionamiento.
- Comparación de los resultados obtenidos con los publicados en la literatura.

1.1 OBJETO DEL PROYECTO

El objeto del proyecto es diseñar un algoritmo de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con un sistema

bihormonal, complementando la infusión de insulina con la administración de glucagón, de tal forma que supervise el nivel de glucosa de forma automática tomando decisiones sobre la cantidad óptima de insulina o glucagón a administrar en cada momento y, con ello, obtener un mejor tratamiento de la diabetes.

Es interesante remarcar que el efecto de la insulina es unidireccional: disminuye el valor de la glucosa en sangre. Por ello, un exceso en la administración de insulina puede provocar una gran caída de la glucemia, llegando incluso a causar una hipoglucemia, es decir, un nivel de concentración de glucosa en sangre peligrosamente bajo.

Para solucionar este problema se puede hacer uso de otra hormona, el glucagón, el cual tiene un efecto contrario a la insulina, es decir, provocará un aumento de la glucosa en sangre. De esta forma se intentará mantener el nivel de glucosa dentro de un margen adecuado, bien usando la insulina y el glucagón de forma continua o bien usando la insulina de forma continua y el glucagón únicamente como rescate de hipoglucemia.

El algoritmo de control formará parte del denominado páncreas artificial, formado, además, por un monitor continuo de glucosa, una bomba de insulina y una bomba de glucagón. La función del controlador será dirigir todos estos elementos de forma que el nivel glucémico sea correcto y deberá ser fiable para que no cause problemas al paciente. Para ello, se adoptarán varias medidas de seguridad, como por ejemplo limitar la infusión máxima de insulina en un tiempo determinado.

1.2 ÁMBITO DEL PROYECTO

El algoritmo de control multivariable diseñado será probado y verificado mediante un simulador desarrollado por el Imperial College London, por lo que el desarrollo del trabajo y los resultados obtenidos estarán condicionados a las posibilidades de este simulador.

La disponibilidad de un simulador del sistema fisiológico de pacientes de diabetes es una gran ayuda a la investigación del páncreas artificial ya que, de no disponer de este tipo de simuladores, los ensayos se deberían hacer directamente sobre pacientes de diabetes o animales, lo que puede ser inapropiado debido a que estos ensayos podrían ser difíciles, peligrosos o no éticos. Además, para realizar un ensayo con pacientes se debería disponer de muchos más recursos.

De esta forma, el trabajo surge gracias a una colaboración entre el grupo de investigación de la diabetes del Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática de la Universitat Politècnica de València y los investigadores del Imperial College London.

Este trabajo intentará ser una pequeña aportación al desarrollo del páncreas artificial que tanto los investigadores de la UPV como de la comunidad internacional llevan tantos años mejorando. Se trata de una línea de investigación que sigue abierta y, por tanto, este trabajo podría ser utilizado como ayuda para obtener nuevos prototipos y otras soluciones. Por ello, deberá ser capaz de aceptar nuevos cambios por parte de otros investigadores durante su vida útil.

1.3 ALCANCE DEL TRABAJO

Al igual que ocurre con todo tipo de proyectos, tanto de investigación como de otro tipo, este trabajo está sujeto a una serie de restricciones o limitaciones que acotan el alcance del mismo.

En primer lugar, es importante destacar que este trabajo está enfocado de forma particular en los enfermos con diabetes tipo 1. Los pacientes con este tipo de diabetes la sufren desde niños y durante toda su vida, por ello tendrán unas necesidades particulares. Sin embargo, también es cierto que los resultados obtenidos podrían ser utilizados, con algunos cambios, en pacientes con diabetes tipo 2 que necesiten administrarse insulina aunque, inicialmente, el trabajo no está centrado en ellos.

En segundo lugar, el algoritmo de control diseñado únicamente podrá ser probado en un simulador de un modelo glucorregulatorio. Esto significa, que por muy bueno que sea el simulador, siempre tendrán más validez los resultados obtenidos en un ensayo clínico con pacientes de diabetes que los mostrados por un software de simulación en la pantalla de un ordenador.

Por ello, para que se pueda validar un prototipo de páncreas artificial para su uso comercial, será necesario hacer ensayos clínicos que demuestren su validez. Sin embargo, esto está fuera de los objetivos de este trabajo.

Finalmente, como la línea de investigación sigue abierta internacionalmente, habrá nuevos prototipos de páncreas artificial con diferentes algoritmos de control. Debido a que el simulador prestado por el Imperial College London ha sido modificado, por ejemplo, añadiendo el algoritmo de control multivariable, estas modificaciones deberán ser fácilmente comprensibles por otros investigadores en el caso que necesiten utilizarlo para sus propios proyectos y, además, deberá admitir nuevos cambios y mejoras en el futuro por parte de otras personas.

Estas mejoras pueden ir desde pequeñas modificaciones a grandes cambios como, por ejemplo, implementación de un nuevo algoritmo de control, introducción de más pacientes a la base de datos, mejora de la librería de comidas o cambios en el modelo.

2 MOTIVACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

2.1 MOTIVACIÓN DEL PROYECTO. ESCENARIO

El proyecto surge dentro de una línea de trabajo de uno de los grupos de investigación del Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática (DISA) de la Universitat Politècnica de València (UPV), orientado en la búsqueda del páncreas artificial que mejore la calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo 1.

Entre los proyectos industriales de I+D+I realizados por este grupo de investigación se incluyen el modelado y control de un páncreas artificial para pacientes con diabetes tipo I, predicción de niveles de glucosa y administración de insulina, así como otros proyectos de temas muy diferentes. En concreto, en el área de trabajo del páncreas artificial, el desarrollo de un algoritmo de control que permita el buen funcionamiento del sistema es la tarea más investigada.

En este trabajo se pretende crear un controlador bihormonal totalmente automático, que funcione las 24 horas del día, sin que sea necesario que el paciente intervenga en su correcto funcionamiento, más allá, de un mantenimiento básico.

Para verificar el algoritmo de control se usará un simulador creado por investigadores del Imperial College London. Este simulador es una herramienta muy útil para la mejora y el desarrollo del páncreas artificial ya que permite obtener resultados sin tener que hacer un ensayo clínico con personas.

Para el desarrollo del controlador y su posterior simulación se usará el software comercial MATLAB de MathWorks.

MATLAB es un lenguaje de alto nivel y un entorno interactivo y permite, entre otras cosas:

- Cálculo numérico.
- Visualización de datos.
- Programación.
- Simulación de sistemas.

Su principal virtud es que permite resolver problemas de computación técnica más rápidamente que con otros lenguajes de propósito general. En este proyecto, se utilizará MATLAB para diferentes tareas como:

- Identificación de los parámetros que definen pacientes.
- Desarrollo del algoritmo de control.
- Simulación del modelo.
- Obtención de resultados.

Además de esto, MATLAB es usado en muchos de los grupos de investigación lo que facilita un posible intercambio de información.

Por otro lado, la búsqueda del páncreas artificial es una tarea en auge y de la que se encargan investigadores de todo el mundo, con Estados Unidos a la cabeza. A pesar de ello, aún queda mucho camino por recorrer para poder llegar a un páncreas artificial comercial debido a la dificultad del problema así que cualquier ayuda es bienvenida.

El proyecto intentará ser una pequeña aportación a la línea de investigación que sigue abierta en la UPV y en gran parte del mundo y por tanto debe tener un diseño flexible capaz de permitir la integración o la mejora de nuevos desarrollos.

2.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Este trabajo surge bajo el contexto de un Trabajo Final de Grado para la obtención del título Grado en Tecnologías Industriales, impartido por la Universitat Politècnica de València y, por tanto, su carácter es académico.

El desarrollo de este trabajo ha permitido ampliar los conocimientos en diversas áreas y su realización se puede justificar desde tres perspectivas diferentes: interés académico, interés industrial e interés tecnológico.

2.2.1 INTERÉS INDUSTRIAL

El objetivo de gran parte de las investigaciones que se realizan actualmente es obtener resultados y soluciones que permitan su aprovechamiento industrial y la investigación en el diseño de un algoritmo de control para el páncreas artificial no es una excepción.

La utilización del control automático de procesos en la industria está ampliamente extendido y es usado desde hace décadas con excelentes resultados. En lo que se refiere al páncreas artificial, siempre se ha buscado mejorar la calidad de vida de los enfermos de diabetes y disponer de un algoritmo de control fiable y robusto ha despertado un gran interés en la industria ya que es una de las tareas pendientes para obtener un modelo de páncreas artificial comercial.

Actualmente, el tratamiento seguido por la gran mayoría de los pacientes de diabetes consiste en la administración de insulina mediante inyecciones para mantener el nivel de glucemia entre los valores normales. Esto provoca una gran carga para los enfermos de diabetes y sus supervisores, una carga que aumenta si

los pacientes son niños o ancianos, pues necesitarían un supervisor a su disposición durante todo el día.

Es importante remarcar que, para que los resultados de una investigación sean usados por parte de la industria, es necesario que se garanticen una serie de requisitos de robustez, fiabilidad o tolerancia a fallos. Es por ello, que el diseño de un algoritmo de control robusto y fiable que permita obtener un páncreas artificial comercial permitiría reducir en gran parte todas estas molestias y complicaciones que causa la diabetes.

Por tanto, se pretende conseguir una utilización industrial de los resultados obtenidos y las soluciones aportadas en la investigación de algoritmos de control para el páncreas artificial.

2.2.2 INTERÉS ACADÉMICO

El trabajo ha permitido ampliar los conocimientos en diferentes áreas, ha obligado a tomar decisiones o a obtener información de muchas fuentes distintas como publicaciones científicas, libros o recursos online.

De forma esquemática se presentan las diversas áreas de interés que aborda el proyecto desde una perspectiva académica:

- En el **contexto médico**, la realización de este trabajo ha permitido:
 - Conocer la enfermedad de la diabetes, los problemas que sufren los pacientes, el tratamiento que siguen y las posibles complicaciones.
 - Tomar contacto con el estado actual de la investigación del páncreas artificial y las mejoras que supondrá en la calidad de vida de los pacientes.
- En el **área de control**, el trabajo ha servido para:
 - Aplicar los conocimientos obtenidos en las asignaturas de automática e informática a un problema real.
 - Obtener información de nuevos tipos de controladores de procesos como, por ejemplo, controladores multivariables o controladores predictivos basados en modelos (MPC).
 - Tomar contacto con un problema de control real, que afecta a millones de personas en todo el mundo.

- Diseñar e implementar un algoritmo de control multivariable mediante MATLAB.
- En lo que respecta a la **simulación y modelización** de sistemas fisiológicos, este trabajo ha permitido:
 - Conocer la importancia de la simulación en el desarrollo de todo tipo de investigaciones, en concreto, en el área médica.
 - Conocer el área de la biotecnología y sus aplicaciones.
- Desde la perspectiva de **programación y programas informáticos**, el trabajo permite:
 - Ampliar los conocimientos sobre el uso y programación en MATLAB y mejorar los conocimientos de la herramienta de simulación Simulink.
 - Conocer nuevos programas informáticos con aplicación en la ingeniería.

2.2.3 INTERÉS TECNOLÓGICO

Este trabajo pone de manifiesto la importancia que tiene la simulación de sistemas mediante un ordenador para la obtención de resultados que ayuden a resolver problemas reales. Sin disponer de simuladores, la investigación sería mucho más difícil y se necesitaría mucho más tiempo para comprobar si las soluciones adoptadas son correctas. El uso de este tipo de simuladores en labores de control y monitorización es algo habitual y muy recomendable.

Por otro lado, el trabajo también permite dar a conocer la importancia que tienen en las tareas de ingeniería los lenguajes de programación de propósito general y alto nivel como el utilizado en MATLAB. Con conocimientos de programación se puede implementar algoritmos de control, generar gráficos de monitorización y analizar los resultados obtenidos.

3 DIABETES MELLITUS. ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que afecta a diferentes órganos y tejidos y que sufren millones de personas en todo el mundo. La diabetes es debida a una nula secreción de insulina o un mal aprovechamiento de ésta. En ambos casos, se produce un aumento de la glucemia (concentración de glucosa en sangre) debido a que las células del organismo no pueden utilizar la glucosa disponible en el torrente sanguíneo por la falta de insulina.

Es una enfermedad que cada vez afecta a más personas, pues en el año 2013 la Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó que sobre 380 millones de personas en el mundo de personas eran diabéticas, de los que el 46% aún no han sido diagnosticados y que aumentará hasta más de un 50% en 2030.

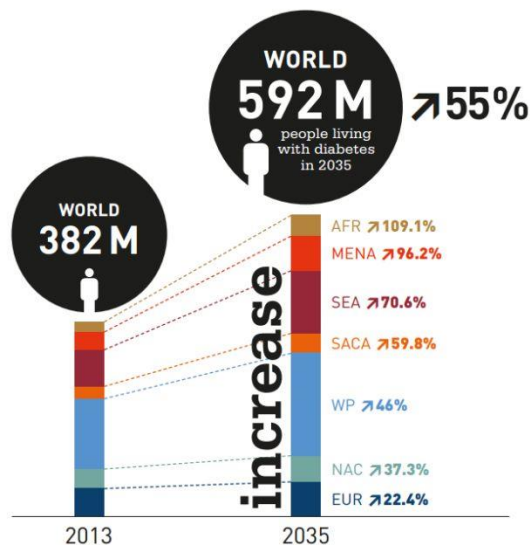


Figura 1: Incremento de la diabetes en el mundo

En particular, en España, según la Sociedad Española de Diabetes, la enfermedad afecta a más del 6% de las personas y su tratamiento, especialmente las complicaciones diabéticas, supone un desembolso económico muy importante.

Además, según la Organización Mundial de la Salud, es una de las 10 principales causas de muerte en el mundo debido, especialmente, a las complicaciones cardiovasculares, las cuales son responsables, según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) de más del 50% de los fallecimientos de personas diabéticas.

3.1 TIPOS DE DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) se puede clasificar en dos tipos principales: diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. Además existen otras formas de diabetes como la gestacional, que se desarrolla durante el embarazo, o la diabetes tipo 1.5 que contiene síntomas de los tipos 1 y 2.

3.1.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM-1)

La diabetes mellitus tipo 1 aparece, sobretodo, en niños y adolescentes y se caracteriza por la deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción autoinmune de las células β del páncreas. Las células β sintetizan y segregan la insulina y por tanto, una persona con DM-1, al carecer de estas células no puede producir insulina.

Por este motivo, las personas con diabetes tipo 1 necesitan administración externa de insulina, mediante inyecciones o con una bomba de insulina, para mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de los valores adecuados.

La diabetes mellitus tipo 1 representa alrededor del 10% de los casos de diabetes mellitus y es donde el control de la concentración de glucosa es más difícil, especialmente en horario nocturno o después de las comidas.

3.1.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM-2)

La diabetes mellitus tipo 2 aparece en personas adultas y se caracteriza por una disminución de la sensibilidad de los tejidos a la insulina (resistencia a la insulina) combinada con una deficiente secreción de insulina. Unos pacientes pueden tener más resistencia a la insulina, mientras que en otros se puede dar un mayor defecto en la secreción de la insulina. Es el tipo de diabetes más común.

La mayoría de los pacientes con DM-2 tienen sobrepeso y, por ello, gran parte del tratamiento consiste en una modificación de la dieta, realización de ejercicio de forma regular y control del peso.

A diferencia de los pacientes con DM-1 donde todos necesitan administración exógena de insulina, no todos los pacientes con DM-2 necesitan administración de insulina, aunque la evolución natural de la DM-2 es hacia un deterioro progresivo de la secreción de insulina por las células β , por ello un porcentaje importante de los pacientes requerirá en algún momento la administración de insulina.

3.1.3 DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Este tipo de diabetes empieza o se diagnostica durante el embarazo. Aunque no se conoce la causa exacta, se cree que las hormonas del embarazo pueden bloquear la acción de la insulina. Cuando esto sucede, la concentración de glucosa en sangre incrementa, produciendo hiperglucemia.

Las mujeres embarazadas con diabetes gestacional suelen tener bebés con un peso superior al habitual y esto puede provocar problemas durante el parto. Además, hay una mayor probabilidad de que el bebé desarrolle diabetes tipo 2 u obesidad.

La diabetes gestacional afecta entre el 3% y el 8% de las mujeres embarazadas.

3.2 CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA E INSULINA EN SANGRE

Para poder entender con mayor facilidad las páginas siguientes, es interesante tener un cierto orden de magnitud sobre los valores de concentración de glucosa e insulina que esperamos encontrar en una persona sana y en otra diabética.

- **En una persona sana** el nivel de glucosa en ayuno o entre comidas, conocido como glucosa basal, es de aproximadamente 90 mg/dl y dos horas después de comer el nivel de glucosa es menor a 140 mg/dl.
- **En una persona con diabetes** la concentración de glucosa basal es de unos 130 mg/dl y dos horas después de comer superior a los 200 mg/dl.

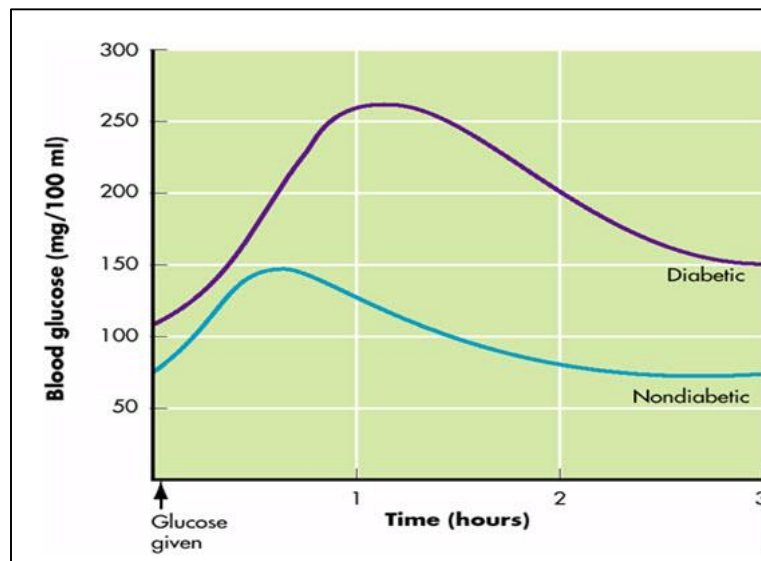


Figura 2: Concentración de glucosa en sangre para persona sana y persona diabética después de una comida.

Además, es conveniente destacar que, tal y cómo se puede observar en la Figura 2, el paciente de diabetes llega a niveles de glucemia mucho más elevados que una persona sana y no alcanza el nivel basal hasta pasadas unas cinco horas, mientras que una persona sana recupera el nivel basal en aproximadamente tres horas.

En lo que respecta a la insulina, la liberada en estado de ayuno y entre comidas se conoce como insulina basal mientras que la insulina liberada después de una ingesta es conocida como bolos. La insulina basal representa alrededor del 50% del total de insulina diaria y la insulina postprandial el restante 50%.

La concentración de insulina en sangre que se pueden encontrar en una persona sana es aproximadamente:

- **Insulina basal:** 2-20 mcU/ml.
- **Después de la ingesta:** 50-200 mcU/ml.

Cómo la persona diabética tipo 2 no puede producir insulina, es imprescindible su administración exógena, de forma que imite lo máximo posible en funcionamiento del páncreas de una persona sana.

3.3 EL CICLO METABÓLICO GLUCOSA-INSULINA

La glucosa es la mayor fuente de energía para las células del organismo y algunos órganos, como el cerebro, necesitan continuamente glucosa. El principal origen de la glucosa proviene de la ingesta de alimentos, especialmente de los hidratos de carbono. De los carbohidratos ingeridos se obtiene la glucosa tras un proceso de transformación en el hígado y ésta glucosa tiene dos destinos principales: ser utilizada directamente o almacenarse en el hígado y los músculos en forma de glucógeno.

El glucógeno actúa como una reserva de glucosa de forma que el hígado puede liberar glucosa al torrente sanguíneo cuando el nivel de glucemia disminuye. El glucógeno no usado sufre una transformación molecular y se convierte en grasa, creando así una reserva energética para cuando el cuerpo no tenga suficiente glucógeno.

Es conveniente remarcar que el hígado es el único productor de glucosa ya que el glucógeno almacenado en los músculos únicamente se utiliza como fuente de energía para el propio músculo y no puede ser usado por otras partes del cuerpo.

El objetivo de la regulación glucémica natural es mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de unos márgenes aceptables, es decir, de 80 a 120 mg/dl antes de la ingesta de alimentos y niveles inferiores a 160 mg/dl dos horas después de comer. Para conseguir este objetivo se tiene que cumplir que la producción de

glucosa siga al consumo de ésta. De lograr este control se encargan diversas hormonas como la insulina, el glucagón, la adrenalina, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y la tiroxina. Es importante destacar, tal y como se ha dicho en los capítulos anteriores, que, en personas sanas, tanto la insulina como el glucagón son sintetizados y liberados por el páncreas y, por ello, el páncreas es el encargado de la regulación de la glucemia.

En personas sanas, después de una comida, se produce un incremento de la concentración de glucosa en sangre. Esto provoca que el páncreas libere insulina, la cual permite que los músculos y los órganos absorban la glucosa presente en el torrente sanguíneo y, además, inhibe la síntesis de más glucosa a partir de glucógeno y suprime la gluconeogénesis.

La glucosa que no se ha consumido se almacena en forma de glucógeno en el hígado. De esta forma se consigue disminuir el aumento de glucosa causado por la ingesta y se vuelve a una concentración glucémica normal.

Por otro lado, en las horas entre comidas o en ayuno, las personas tienen un bajo nivel de glucosa. Esto activa la producción de glucagón por parte del páncreas, el cual estimula la transformación del glucógeno presente en el hígado en glucosa, con lo que se consigue un aumento del nivel de glucemia. Esto significa, que en estados de ayuno, la glucosa se produce de forma casi exclusiva en el hígado.

Por otro lado, en **personas diabéticas tipo 1**, el páncreas no puede producir insulina. Por ello, después de una ingesta, la inexistencia de insulina no permite la absorción de glucosa por parte de los músculos y órganos. Además disminuye la síntesis de glucosa en glucógeno, mientras que la descomposición de éste en glucosa y la gluconeogénesis se mantiene.

Por tanto, en un sujeto con diabetes, un elevado nivel de glucemia no provoca un incremento de la concentración de insulina, por lo que la glucosa no puede ser usada ni almacenada en forma de glucógeno y, de esta forma, se produce un gran aumento en la concentración de glucosa en sangre. Para volver a un nivel glucémico aceptable, es necesario la administración exógena de insulina.

En la Figura 3 se muestra un esquema de la regulación glucémica para personas sanas y diabéticas. Se puede observar como la producción de insulina por parte del páncreas es sustituida por la administración exógena de la hormona.

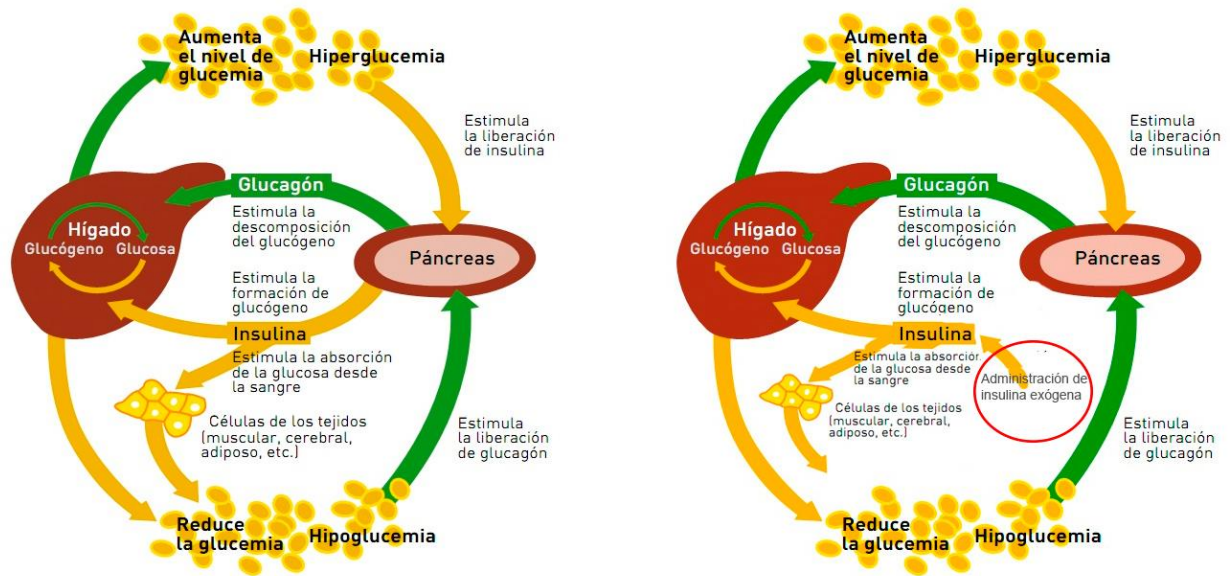


Figura 3: Esquema de la regulación glucémica. Izquierda: persona sana | Derecha: persona diabética.

3.4 COMPLICACIONES DIABÉTICAS

La diabetes mellitus es una de las enfermedades con mayor impacto en la sociedad y en el sistema sanitario debido a su elevada prevalencia, la frecuencia de las complicaciones crónicas y la alta mortalidad. Esto es debido a que la diabetes afecta a varios órganos y varias partes del cuerpo y por ello es importante un buen control de la enfermedad.

Además, las personas diabéticas tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas graves de salud debido a la concentración elevada de glucosa en sangre y que afectarán principalmente al corazón, riñones, ojos y los pies. Es por ello que en los países desarrollados es una de las principales causas de contraer enfermedades cardiovasculares, ceguera, amputación de pies o problemas renales.

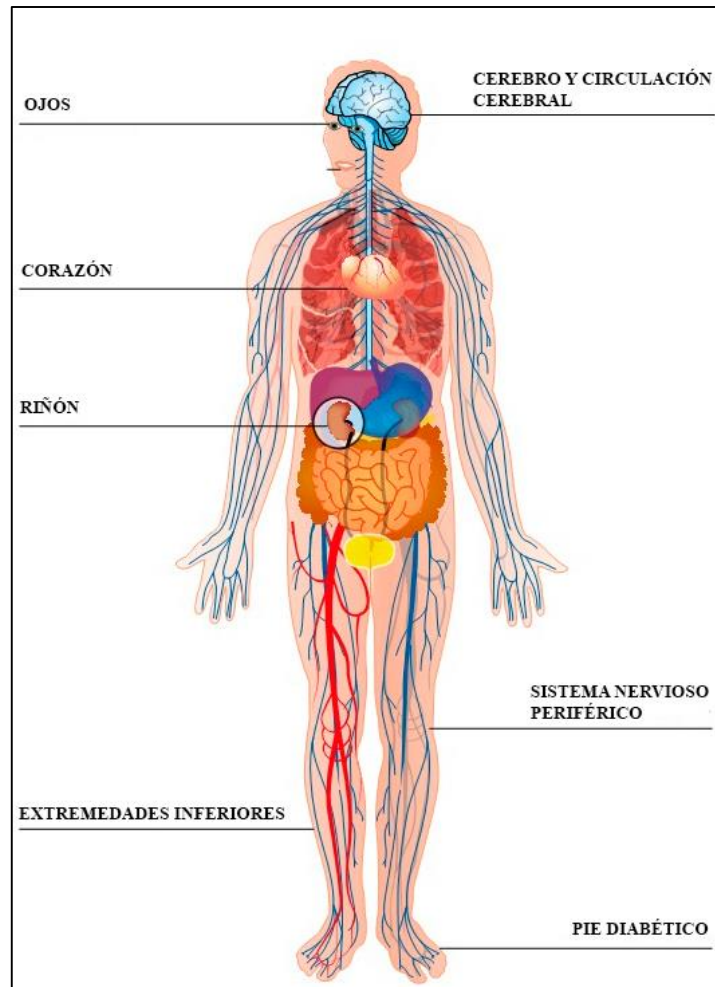


Figura 4: Complicaciones diabéticas típicas

3.4.1 HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es una de las principales complicaciones de la diabetes. Se caracteriza por un nivel demasiado bajo de concentración de glucosa en sangre, inferior a 60 mg/ml. La hipoglucemia se puede presentar principalmente por tres causas: poca ingesta de alimentos durante un tiempo prolongado, realización de mucho ejercicio físico o demasiada administración de insulina.

Los síntomas que puede tener una persona con hipoglucemia son varios, entre los cuales se puede destacar dolor de cabeza, visión doble, mareos o pérdida del conocimiento. Además si el nivel de glucosa en sangre cae hasta los 40mg/dl se puede producir coma e incluso la muerte.

Tanto hipotermia como hipertermia pueden observarse en la hipoglucemia. La hipotermia se debería a la pérdida de calor causada por la sudoración excesiva y

la vasodilatación periférica. La hipertermia se produciría por las convulsiones o el edema cerebral.

Para tratar una hipoglucemia moderada suele ser suficiente con comer algo con azúcar y los síntomas deben desaparecer en unos minutos. Sin embargo, si los síntomas van a más, es necesario buscar ayuda médica o aplicar una inyección de glucagón.

3.4.2 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad y discapacidad entre personas diabéticas ya que los adultos con diabetes tienen un riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular de dos a cuatro veces superior a las personas no diabéticas. Además, si una persona con diabetes contrae una patología cardiovascular, la mortalidad de éste es mayor que entre los no diabéticos, casi el triple. Por ello, la diabetes es uno de los principales factores de riesgo cardiovasculares y se estima que alrededor del 13% de los pacientes diabéticos de más de 65 años ha sufrido algún accidente cardiovascular.

Los tipos de enfermedad cardiovascular que se relacionan con la diabetes son, principalmente, infarto de miocardio, angina de pecho, derrame cerebral y enfermedad arterial periférica.

La diabetes aumenta también el riesgo de arterioesclerosis carotídea. La arterioesclerosis es una enfermedad que se caracteriza por el depósito de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias provocando un estrechamiento de las arterias e incluso su obstrucción.

Para disminuir el riesgo de contraer una enfermedad cardiovascular es muy importante un buen control de la concentración de glucosa en sangre, además de cuidar la alimentación y realizar ejercicio de forma regular.

3.4.3 ENFERMEDAD RENAL. NEFROPATÍA

La diabetes mellitus es una de las causas principales de sufrir enfermedad renal crónica y el riesgo de contraerla es mucho mayor en personas diabéticas. La enfermedad renal consiste en el deterioro progresivo de pequeños vasos sanguíneos y que provocan una pérdida de la eficiencia en los riñones, llegando a fallar por completo. Alrededor de un 20% de los enfermos de diabetes presentan nefropatía.

La diabetes aumenta 25 veces el riesgo de padecer insuficiencia renal y, en España, la diabetes constituye la primera causa de inclusión en programas de hemodiálisis.

Cuando el daño renal se identifica en sus etapas iniciales, se puede retardar con tratamiento. Una vez que aparezcan cantidades mayores de proteína en la orina, el daño renal lentamente empeorará. Mantener la presión arterial bajo control es una de las mejores maneras de retardar el daño renal, además de consumir una dieta baja en grasas y hacer ejercicio regularmente.

3.4.4 LESIONES NERVIOSAS. NEUROPATÍA

La diabetes puede afectar a cualquier parte del cuerpo del paciente cuando la glucosa en sangre y la tensión arterial son elevadas. Se estima que un 25% de los diabéticos sufrirá neuropatía en algún momento de su vida. La más común es la neuropatía periférica que afecta a las extremidades y, sobretodo, a los pies y puede provocar dolor, hormigueo y pérdida de sensibilidad. La pérdida de sensibilidad es especialmente importante ya que puede hacer que las lesiones pasen desapercibidas, causando infecciones graves, pie diabético o amputaciones.

La neuropatía suele degenerar sensaciones extrañas llamadas distesias y alodinas que ocurren espontáneamente o en reacción a un estímulo externo y un dolor muy característico llamado dolor neuropático. El dolor neuropático se percibe normalmente como una sensación de quemadura permanente, pinchos y agujas o "shock eléctrico" y se diferencia del "dolor habitual" en que el dolor neuropático también puede estimular a los sentidos.

Además de la neuropatía periférica, también puede existir neuropatía autonómica y mononeuropatía aunque son menos comunes y pueden provocar otro tipo de dificultades como problemas de digestión y continencia urinaria, impotencia y alteración de otras funciones.

3.4.5 ENFERMEDAD OCULAR. RETINOPATÍA

La retinopatía diabética es una complicación ocular de la diabetes que está causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que llegan a la retina. Estos vasos sanguíneos pueden llegar a bloquearse, causando la pérdida de visión. Alrededor de una cuarta parte de los casos de ceguera en España son debidos a retinopatía diabética.

Cuando los vasos sanguíneos se lesionan, pueden formarse pequeñas ampollas o microaneurismas que con frecuencia explotan y derraman sangre u otros fluidos en los tejidos, ocasionando la inflamación de la retina y el depósito de materiales transportados por la sangre. En este punto, la retinopatía puede pasar desapercibida para el diabético y no provocar ningún deterioro perceptible en su visión. Esta etapa se conoce como retinopatía no proliferativa y, aproximadamente,

en el 80% de las personas la enfermedad ocular no avanza más allá de esta primera etapa.

En la segunda etapa, el daño a la vista puede ser más grave. En esta etapa, denominada retinopatía proliferativa, la retina intenta formar nuevos vasos sanguíneos para reemplazar los dañados con el fin de obtener el oxígeno y la nutrición que necesita para funcionar adecuadamente. No obstante, estos nuevos vasos son muy débiles y tienen aún más posibilidades de sangrar o derramar fluido. Si el sangrado es hacia una parte del ojo denominada cuerpo vítreo la visión puede deteriorarse gravemente y provocar incluso la ceguera.

A largo plazo, todos los pacientes con diabetes tipo 1 y el 60% de los pacientes con diabetes tipo 2 presentarán retinopatía diabética, que puede dañar la vista o provocar ceguera. El nivel glucémico y tensión arterial elevados son la principal causa de retinopatía.

3.4.6 PIE DIABÉTICO

Es una ulceración, infección o destrucción de los tejidos de las extremidades inferiores en personas con diabetes. El daño que produce la diabetes en los nervios puede provocar la pérdida de sensibilidad en los pies, mientras que el daño en los vasos sanguíneos puede evitar que los pies no reciban suficiente sangre y oxígeno. Es por ello que las complicaciones vasculares y neuropáticas son las principales culpables de causar el pie diabético. Además, las úlceras requieren grandes cuidados y si no son tratadas correctamente pueden obligar a amputar las zonas afectadas.

Las personas diabéticas tienen 25 veces más probabilidad de sufrir una amputación que el de una persona no diabética y se estima que las complicaciones derivadas de la diabetes son la principal causa de amputación no traumática en el mundo. Sin embargo, con un control adecuado, el riesgo de sufrir amputaciones es mucho menor y, por ello, las personas con diabetes deben examinarse los pies con regularidad.

3.4.7 CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Es una complicación aguda en personas con diabetes mellitus y se presenta cuando el cuerpo no puede usar la glucosa como fuente de energía, debido a que la insulina es insuficiente. En lugar de esto, se utiliza la grasa para obtener energía. A medida que las grasas se descomponen, los ácidos llamados cetonas se acumulan en la sangre y la orina. En niveles altos, las cetonas son tóxicas. Esta afección se denomina cetoacidosis.

Los niveles de glucemia se elevan, generalmente por encima de los 300 mg/dl, debido a que el hígado produce glucosa para tratar de combatir el problema, sin embargo, las células no pueden absorber esa glucosa sin la insulina. La cetoacidosis diabética con frecuencia es el primer signo de diabetes tipo 1 en personas que aún no tienen otros síntomas.

Esta complicación se desarrolla en cuestión de horas y pone en peligro la vida del paciente, por lo que se considera una urgencia médica. El tratamiento debe instalarse de inmediato y tiene dos objetivos principales: la corrección de la deshidratación y la corrección de la hiperglucemia.

3.4.8 COMA HIPEROSMOLAR

El coma hiperosmolar es otra de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus. Se caracteriza por el déficit relativo de insulina y resistencia a la insulina, que origina una hiperglucemia importante, diuresis osmótica, deshidratación y una situación de hiperosmolaridad secundaria. Es una situación que puede darse también en la diabetes tipo 1 cuando hay cantidad suficiente de insulina para evitar la cetosis pero no para controlar la glucemia.

Los riñones normalmente compensan los altos niveles de glucosa en la sangre permitiendo que la glucosa extra salga del cuerpo a través de la orina. Si el enfermo de diabetes no toma suficientes líquidos, los riñones no pueden eliminar el exceso de glucosa, provocando que la concentración de glucosa en sangre sea muy elevada. El exceso de glucosa produce una diuresis osmótica que lleva a una pérdida excesiva de agua junto a sales minerales de otros órganos del cuerpo, incluido el cerebro. De esta forma se establece un círculo vicioso de deshidratación celular junto a diuresis osmótica, la cual sólo puede ser cortada con un aporte adecuado de fluidos.

Una manera de prevenir el coma hiperosmolar es ingerir una gran cantidad de agua e infusiones sin azúcar para estar siempre bien hidratados.

3.5 MONITORIZACIÓN DE LA GLUCOSA

3.5.1 GLUCÓMETROS

Un glucómetro es un instrumento de medida que se utiliza para obtener la concentración de glucosa en sangre, de forma instantánea, en el domicilio del enfermo diabético. El procedimiento consiste en insertar una tira reactiva dentro

del glucómetro, pinchar la punta de un dedo con una aguja estéril y depositar una muestra de sangre sobre la tira reactiva.

El primer glucómetro fue patentado durante la década de los 70. Estos primeros glucómetros ofrecían resultados cuantitativos basados en métodos fotométricos simples. Detectaban los cambios de color producidos por indicadores presentes en la tira reactiva.

Actualmente, las tiras reactivas llevan unos electrodos que proporcionan una corriente de electrones proporcional a la cantidad de glucosa oxidada presente en la muestra de sangre, lo que permite obtener resultados con una alta precisión. Este método es llamado enzimático electroquímico.



Figura 5: Glucómetro

El gran inconveniente del glucómetro es la gran cantidad de pinchazos a la que debe someterse un paciente de diabetes pues es recomendable controlar el nivel de glucemia varias veces al día. Además, este método proporciona medidas discontinuas y no permite seguir de manera exacta las excursiones reales de la glucemia.

3.5.2 MONITOR CONTINUO DE GLUCOSA

A diferencia del glucómetro, el sensor continuo de glucosa mide los niveles de glucemia continuamente, dando lecturas, normalmente, cada cinco o diez minutos durante todo el día. Los componentes usados para realizar las medidas son el monitor, un sensor, que se inserta en el vientre que mide la glucosa en el líquido intersticial y un transmisor, que envía las lecturas desde el sensor al monitor.

Los monitores continuos de glucosa incluyen además alarmas para indicar si los niveles de glucemia sobrepasan los valores predefinidos o caen por debajo de ellos, así como alarmas de tendencia y predictivas.

Esto permite obtener información constante de los niveles de glucosa en sangre, teniendo así una imagen completa de la glucemia a lo largo de todo el día. Esta información, además de verse en la pantalla del monitor, se puede descargar a través de un software a un PC para facilitar la lectura y el análisis de la información.

El inconveniente que presentan estos monitores es su escasa biocompatibilidad, lo que obliga a realizar medidas externas para calibrar de nuevo el electrodo cada pocos días.



Figura 6: Monitor continuo de glucosa y sensor de glucosa

Para el desarrollo del páncreas artificial este tipo de monitores serán los utilizados ya que un control en lazo cerrado necesita la medida continua de la variable controlada que, en este caso, es la glucosa. Sin embargo, estos monitores continuos también presentan una serie de problemas como menor fiabilidad que los glucómetros, baja sensibilidad ante cambios pequeños de la glucemia, poca precisión o necesidad de calibración, por tanto, la mejora de estos dispositivos será muy importante en la obtención de un páncreas artificial fiable.

3.6 TERAPIAS CON INSULINA EN DIABETES TIPO 1

La insulina es una hormona producida y secretada por las células β del páncreas. La insulina ayuda en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes aunque su función primordial es favorecer la absorción de la glucosa existente en el torrente sanguíneo con lo que consigue mantener, junto con la ayuda de otras hormonas, el nivel de glucosa en sangre dentro de un rango aceptable. Cuando una persona no produce la suficiente cantidad de insulina por sí misma deberá administrarse insulina de forma exógena.

Una terapia de insulina es el plan de inyecciones de insulina que debe seguir día a día la persona con diabetes para mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de los límites normales y de esta forma reducir las posibilidades de sufrir

complicaciones diabéticas. La terapia incluye: tipo de insulina que debe inyectarse, hora en que se deberá inyectar y la cantidad a inyectarse.

En las personas con diabetes mellitus tipo 1 la secreción de insulina por parte del páncreas es nula y, por tanto, la administración exógena de insulina es imprescindible. Uno de los principales problemas es que el sistema regulador de la glucosa es afectado por un gran número de factores como son el peso, el ejercicio físico, y especialmente, la dieta y ello provoca que el control de los niveles de glucemia sea complicado.

Actualmente, en las terapias con insulina, el paciente mide su nivel de glucosa en sangre y en función del valor de la lectura, ingestas y ejercicio físico toma la decisión de cuánta insulina inyectarse. Por tanto, en este tratamiento, existe un alto grado de imprecisión y subjetividad y la experiencia del propio paciente influye en la toma de decisiones. Este es uno de los grandes problemas que se quiere solucionar con el páncreas artificial.

3.6.1 TERAPIA BASAL-BOLOS

Uno de los objetivos principales en el tratamiento de la diabetes es simular todo lo posible la secreción de insulina por parte del páncreas de una persona sana. Con la terapia basal-bolos se busca imitar lo máximo posible el funcionamiento del páncreas.

En un sujeto sano, el páncreas produce de forma continua una pequeña cantidad de insulina para controlar la salida de glucosa del hígado. Esta insulina es conocida como **insulina basal**.

Por otro lado, cuando se produce una ingesta de comida, el páncreas liberará una cantidad de insulina mayor para regular la gran cantidad de glucosa que se producirá después de la comida. Esta insulina es conocida como **bolos**.

Para imitar este funcionamiento del páncreas se dispone de dos alternativas:

- **Terapia convencional mediante inyecciones:** consiste en inyectar por medio de jeringuillas o plumas diferentes tipos de insulina. Para cubrir la secreción basal de insulina se utiliza insulina de acción lenta o intermedia y para cubrir los bolos se necesita insulina de acción rápida o ultra-rápida.
- **Terapia mediante bomba de insulina:** la bomba permite la infusión de insulina de forma continua mediante la infusión de insulina de acción rápida durante todo el día, de modo que imita a la insulina basal. Para cubrir los bolos se puede programar la bomba para que inyecte más insulina antes de una comida.

3.6.2 TIPOS DE INSULINA

Los tipos de insulina se pueden clasificar de varias formas, por ejemplo según su fuente de procedencia:

- **Insulina animal:** Las primeras insulinas usadas fueron de origen bovino o porcino. Esta insulina se extraía del páncreas de dichos animales y era eficaz en las personas diabéticas. Sin embargo, podía causar reacciones alergias por la presencia de otras sustancias. Actualmente este tipo de insulina ha desaparecido del mercado.
- **Insulina "humana":** Hasta hace unos pocos años se usaba insulina humana. Ésta insulina tenía una estructura química igual a la producida por las células β del páncreas. Para producirla, se usaban métodos semisintéticos, modificándola enzimáticamente.
- **Insulina análoga:** En la actualidad se emplean principalmente análogos de insulina sintetizadas por medio de ingeniería genética a través de ADN, incorporando genes humanos para producción de insulina en células de levadura (insulina aspart) o bacterias como la *Escherichia coli* (insulinas lispro y glulisina). De esta manera, a las células de levadura o bacterias se las engaña para que produzcan insulina en vez de sus propias proteínas. Este tipo de insulina se caracteriza por una gran pureza, superior a las demás.

Por otro lado, los tipos de insulina también se pueden clasificar en función de la rapidez de su absorción, duración de la acción en el organismo y tiempo que necesitan para alcanzar el pico. Los diferentes tipos de insulina permiten seguir la terapia basal-bolos explicada anteriormente.

- **Insulina de acción ultrarrápida:** este tipo de insulina comienza a realizar su acción a los 15 minutos. Su pico de actividad es a los 30-90 minutos y duran entre 3 y 4 horas. Se usa antes de las comidas, ya que su perfil de acción es el más parecido a la insulina liberada por el páncreas de una persona sin diabetes después de una ingesta. Un ejemplo es la *insulina lispro*.
- **Insulina de acción rápida:** se activa a los 30-60 minutos después de la inyección. Su duración es de 5 a 7 horas y su pico de actividad es a las 2-3 horas. Se utiliza para cubrir las comidas, aunque su perfil de acción no se ajusta demasiado a la forma de actuar de la insulina liberada por el del páncreas de una persona sin diabetes.
- **Insulina de acción intermedia:** esta insulina es usada como insulina basal. Ejemplo de este tipo: la *insulina NHP*. Se le añade una proteína llamada protamina que permite una absorción más lenta. Comienza a realizar su

acción a la 1-2 horas y su duración aproximada es de 10-13 horas. El pico se consigue a las 5-7 horas después de la inyección.

- **Insulina de acción prolongada:** son insulinas con una duración de 24 horas y con un pico de actividad poco marcado. El inicio de su efecto es a las 2 horas y también se usa como insulina basal.

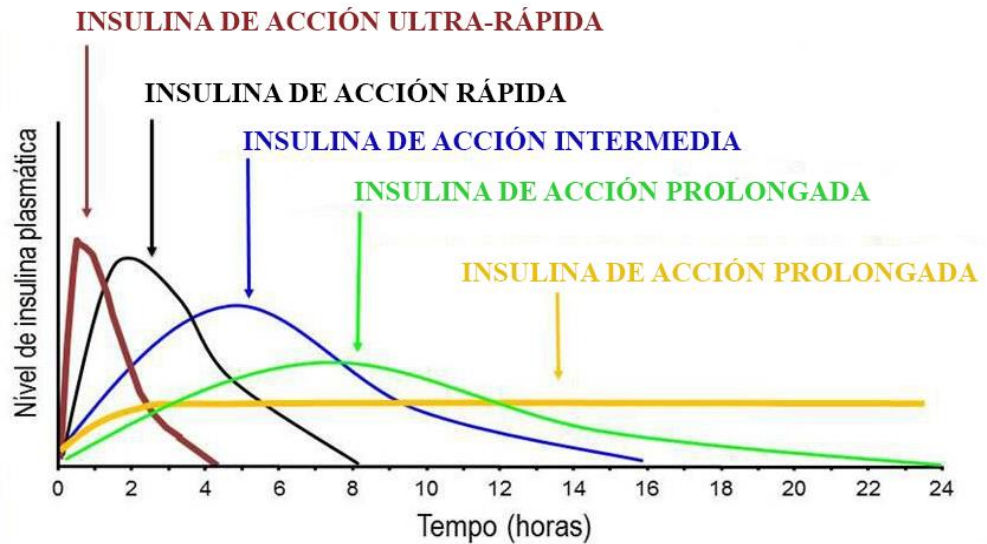


Figura 7: Comparación entre los diferentes tipos de insulina.

La insulina se mide en *unidades de insulina* (U). La unidad es una medida del peso: 24 unidades = 1 mg. La insulina comercial más habitual tanto en Europa como en Estados Unidos es la U-100, que presenta 100U por ml.

3.6.3 ADMINISTRACIÓN DE INSULINA

La insulina se administra mediante inyecciones o infusiones subcutáneas bajo el tejido graso que existe por debajo de la piel y de ahí pasa a la sangre. Debido a esto, la acción de la insulina no es instantánea, sino que sufre un cierto retardo debido al tiempo de absorción. Sin embargo, si la administración es por vía intravenosa este tiempo de retardo desaparece pero esto únicamente es posible en situaciones hospitalarias.

La administración de insulina se puede clasificar en dos grupos en función del momento de la administración:

- **Administración basal:** la insulina basal es la que necesita el organismo en reposo, por tanto, es la insulina que se administra entre las comidas y

durante la noche. La insulina basal es aproximadamente un 40% de la necesidad diaria de insulina. En la terapia convencional mediante inyecciones se usaría una insulina de acción prolongada o intermedia.

- **Administración prandial:** es la insulina administrada antes de una comida y en la terapia convencional mediante inyecciones se usaría una insulina de acción rápida o ultra-rápida. También se conoce como bolos.

Para la administración de insulina existen varios dispositivos. Estos son algunos de ellos:

3.6.3.1 PLUMAS Y JERINGUILLAS

Las plumas son dispositivos del tamaño de un bolígrafo y facilitan la dosificación y la administración. Se cargan con un cartucho de insulina que sirve para varios pinchazos y, además, las plumas suelen ser recargables. Los cartuchos estándar tienen 300 Unidades de Insulina en 3ml. Permiten una dosificación más precisa que las jeringas, especialmente a dosis bajas.



Figura 8: Ejemplo de pluma de insulina

Por otro lado, las jeringuillas están formadas por una aguja y jeringa desechable y se utilizan fundamentalmente para mezclar diferentes tipos de insulina en la misma inyección o para tipos de insulina que no se encuentren disponibles en cartuchos para plumas. Su graduación se establece en unidades y deben utilizarse únicamente una vez.



Figura 9: Ejemplo de jeringuillas de insulina

3.6.3.2 BOMBAS DE INSULINA

Las bombas de insulina se utilizan para administrar insulina de acción rápida de modo continuo durante las 24 horas del día. Se trata de unos dispositivos externos, de pequeño tamaño, portátiles y, además, son programables.

Éstas bombas de insulina están unidas a una cánula implantada bajo de la piel por medio de un pequeño tubo llamado catéter. Además, también tienen diversos botones y una pequeña pantalla para configurar la bomba. La infusión de insulina se realiza por medio de un pistón accionado por un motor que presiona la insulina hacia el catéter.

Las bombas de insulina que hay en el mercado trabajan en bucle abierto, es decir, no reciben una realimentación del nivel de glucemia del paciente y no hay un algoritmo de control dirigiendo al sistema, sino que la infusión de insulina necesita la configuración previa del paciente.

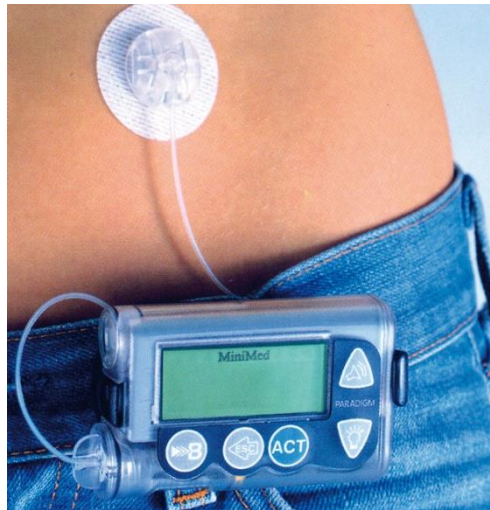


Figura 10: Ejemplo de una bomba de insulina

Es posible programarlas de modo que la infusión de insulina sea constante a lo largo del día, de modo que actúe como la insulina basal. Además, las bombas de insulina permiten liberar una mayor cantidad de insulina después de las ingestas, permitiendo controlar las excursiones del nivel de glucosa en sangre posteriores a las comidas, aunque siempre con la decisión previa de la persona diabética, ajustando la dosis del bolo en función de los hidratos de carbono ingeridos.

De este modo, las bombas de insulina permiten sustituir la terapia mediante inyecciones, aunque sigue siendo imprescindible el control manual de la concentración de glucosa en sangre. Además, según varios estudios, la terapia mediante infusiones con bomba de insulina mejora el control de la diabetes y

reduce el riesgo de sufrir hipoglucemia, sobretodo en niños (Davis y otros, 2013; Pickup y Mattock, 2001).

Por otro lado, a día de hoy, la investigación internacional del páncreas artificial centra grandes esfuerzos en la búsqueda de un algoritmo de control que permita que la bomba de insulina trabaje en bucle cerrado, es decir, que reciba una medición del nivel de glucemia, la compare con el nivel deseado y en función de esto, administre o no insulina. Es, precisamente, en esta búsqueda en la que se centra este trabajo. Más adelante, en el capítulo 4 se abordará en profundidad este tema.

3.7 GLUCAGÓN

El glucagón es una hormona producida y secretada por las células alfa del páncreas y que actúa en el metabolismo de los carbohidratos. Su principal función es aumentar el nivel de glucemia de una persona cuando la concentración de glucosa en sangre es baja, por tanto, su efecto es opuesto al de la insulina.

La secreción de glucagón produce un aumento de la gluconeogénesis, un proceso que consiste en la síntesis de glucosa a partir de elementos diferentes a los carbohidratos, como los aminoácidos, lactato o glicerol. Algunos tejidos, como el cerebro, los ojos, el riñón o los músculos necesitan glucosa de forma continua y, en condiciones normales, ésta es obtenida del glucógeno presente en el hígado. Si esta reserva de glucógeno se agota, se lleva a cabo la mencionada gluconeogénesis.

Además, el glucagón, en un proceso llamado glucogenólisis, actúa liberando glucosa de la reserva de glucógeno del hígado y estimula la producción de glucosa a partir de las proteínas. Esta glucosa es liberada al torrente sanguíneo provocando un aumento de la concentración de glucosa en sangre.

Es conveniente remarcar que, aunque en los músculos también hay glucógeno, éste no es estimulado por el glucagón, sino que este glucógeno localizado en los músculos es estimulado por otra hormona, la adrenalina, en caso de necesidad.

Una bajada del nivel de glucemia que obligue a una secreción elevada de glucagón por parte del páncreas puede ocurrir por diversas causas como, por ejemplo, demasiado tiempo sin comer, la realización de un ejercicio intenso y, en el caso de los diabéticos, una administración demasiado elevada de insulina. En el caso de que la hipoglucemia sea grave, puede ser necesaria la administración de glucagón de forma exógena para elevar rápidamente la concentración de glucosa en sangre.

3.7.1 ADMINISTRACIÓN DE GLUCAGÓN

3.7.1.1 KIT DE EMERGENCIA DE GLUCAGÓN

El glucagón se administra por vía subcutánea, al igual que la insulina, o por vía intramuscular.

La administración de glucagón de forma externa se ha usado tradicionalmente únicamente en casos de emergencia causados por una hipoglucemia grave. Una persona diabética necesitará una inyección de glucagón cuando, a causa de una hipoglucemia, esté inconsciente, no pueda tragar, tiene convulsiones o no ha mejorado después de la ingesta de alimentos o líquidos con azúcar.

Para inyectar el glucagón hay que llenar la jeringa con el frasco que aparece en el kit de emergencia. Si el paciente es un adulto habrá que introducir el frasco completo (1 mg), mientras que si es un niño aproximadamente 0,5 mg. Por último, es recomendable inyectarlo en la zona del músculo.



Figura 11: Kit de emergencia de glucagón

3.7.1.2 BOMBAS DE GLUCAGÓN

Además de utilizar el glucagón únicamente en caso de emergencia, se está investigando su administración mediante una bomba de glucagón, previniendo las hipoglucemias antes de que estas ocurran y mejorando el control glucémico. Las bombas de glucagón formarán parte del páncreas artificial, de forma que actúe en bucle cerrado, aunque, actualmente, los ensayos clínicos con bombas de glucagón son muy escasos.

Este es un dispositivo de gran importancia en este proyecto pues el desarrollo de un controlador bihormonal que dirija correctamente tanto a la bomba de insulina como a la bomba de glucagón es el objetivo de este trabajo.

3.8 DIABETES Y LA SOCIEDAD

Para concluir este capítulo, es interesante mostrar algunos datos de cómo afecta la diabetes a la sociedad española, tanto en temas de salud como económicos.

Según la Sociedad Española de Diabetes, la enfermedad afecta a más del 6% de la población y las previsiones estiman que aumentará al 10% en el año 2025.

La diabetes y sus complicaciones se encuentran entre las principales causas de muerte prematura en la mayoría de países. Según el Instituto Nacional de Estadística, en el año 2012 la diabetes fue la décima causa de muerte más frecuente en España. Además, el porcentaje de personas con diabetes sigue en aumento de forma imparable.

En el apartado económico, se puede destacar que el coste directo anual de la diabetes representa en España un 8,2% del gasto sanitario total y asciende a 5809 millones de euros. Uno de los datos más alarmantes es el coste generado por las complicaciones de la diabetes, como hipoglucemias, y que representa el 37% del coste total. Gran parte de estas complicaciones podrían evitarse con un control glucémico adecuado. ("Costes directos de la diabetes y sus complicaciones en España", publicado en Avances a la diabetología, 2013).

Además, según otro informe realizado por London School of Economics, el coste indirecto de la diabetes en España es de 17630 millones de euros, repartidos de la siguiente forma: absentismo laboral de los pacientes (8.400 millones de euros al año), sus jubilaciones anticipadas (9.484 millones) y los gastos sociales invertidos en ellos (101 millones).

Esto explica la importancia de nuevas soluciones para combatir la enfermedad, como el páncreas artificial, de forma que permitan llevar un mejor control de la diabetes y libren al paciente del estrés que supone un autocontrol continuo.

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

4 EL PÁNCREAS ARTIFICIAL

En los capítulos anteriores se ha nombrado en diversas ocasiones el páncreas artificial y, por fin, vamos a ver en detalle en que consiste.

El páncreas artificial es aún un dispositivo en investigación. De forma resumida, su funcionamiento es el siguiente: cada cinco o diez minutos se realiza una lectura del nivel de glucosa en sangre. Este valor es recibido por el algoritmo de control, el cual determina la desviación respecto a la glucosa de referencia y calcula, mediante una lógica de control, la infusión óptima de insulina o glucagón que necesita el paciente para alcanzar dicha referencia.

Su objetivo principal es controlar de forma automática el nivel glucémico de un paciente de diabetes, de forma que la concentración de glucosa en sangre esté contenida dentro de unos rangos saludables durante las 24 horas del día y así reducir al máximo posible la probabilidad de sufrir complicaciones diabéticas como hipoglucemias.

Otro de los objetivos, y no menos importante, es liberar, tanto los pacientes como sus supervisores, del estrés que supone el control de la enfermedad de forma continua y a lo largo de toda la vida del paciente, obligándoles a tomar medidas del nivel de glucemia e inyecciones de insulina varias veces al día. Esto provoca que el control de la concentración de glucosa en sangre sea difícil y durante la noche prácticamente imposible. Además, cuando la enfermedad afecta a niños o ancianos, la dificultad del control se incrementa debido a la necesidad de un supervisor a tiempo completo.

Además del horario nocturno, las comidas son otro de los momentos de más difícil control. Las ingestas, sobre todo si son ricas en carbohidratos, provocan un gran aumento de la concentración de glucosa en sangre y conocer de forma exacta la cantidad de insulina necesaria para volver a un estado glucémico normal es muy complicado.

Como solución a estos problemas surge el denominado páncreas artificial, si bien, este nombre es muy ambicioso pues un páncreas sano es mucho más que un sistema capaz de inyectar insulina y/o glucagón.

4.1 PARTES DEL PÁNCREAS ARTIFICIAL

Las partes básicas que formarán parte de cualquier páncreas artificial son:

- **Monitor continuo de glucosa:** mide los niveles de glucosa en sangre continuamente dando lecturas cada cinco o diez minutos en los modelos más extendidos. Ha sido descrito en profundidad en el apartado 3.5.2.

- **Bomba de insulina:** es un dispositivo portable que administra insulina de acción rápida de forma continua durante las 24 horas del día. Más información en el capítulo 3.6.3.2.
- **Controlador:** se encarga de dirigir el funcionamiento del páncreas artificial, calculando la dosis óptima de insulina o glucagón a administrar de modo que se mantenga el nivel glucémico dentro de los márgenes deseados. El algoritmo de control puede estar implementado en varios dispositivos como un ordenador personal, un teléfono móvil y, en los modelos comerciales, estará implementado en la bomba de insulina. Más adelante, en el capítulo 6, se describirá el algoritmo de control y su funcionamiento con detalle.

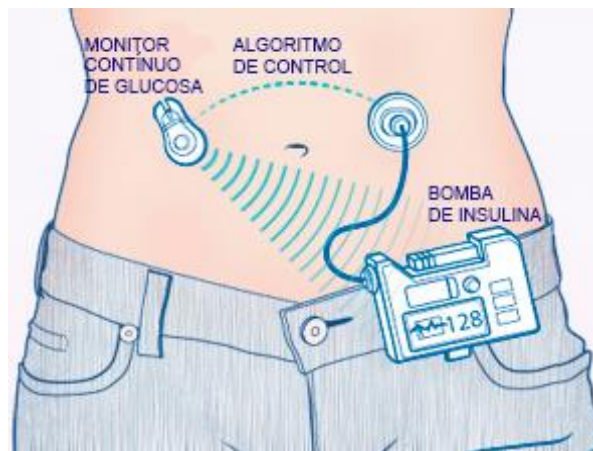


Figura 12: Partes básicas de un páncreas artificial

Además de las partes descritas anteriormente, el páncreas artificial también puede contener otros dispositivos que ayuden a mejorar la regulación glucémica o que sirvan como sistemas de seguridad ante posibles hipoglucemias, como, por ejemplo:

- **Bomba de glucagón:** es un dispositivo que permite la administración de glucagón de forma continua. De esta forma, gracias a la administración de insulina y glucagón, se consigue simular al máximo posible el funcionamiento de un páncreas sano. Sin embargo, también es posible el uso del glucagón únicamente en un caso de emergencia, por ejemplo como rescate ante una hipoglucemia grave. Para más información consultar el capítulo 3.7.1.

4.2 ESTADO ACTUAL DE LA INVESTIGACIÓN

El gran impulso a la investigación en el páncreas artificial surgió en 2006 en Estados Unidos por parte de *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF). Esta fundación era consciente de la importancia de disponer de esta tecnología para mejorar la vida de los pacientes de diabetes tipo 1 y lanzó ese año el *Artificial Pancreas Project* para acelerar su desarrollo mediante la financiación de diversos proyectos de investigación.

Actualmente, el páncreas artificial es una tecnología aún en desarrollo y los modelos comerciales aún tardarán algunos años en estar disponibles. A pesar de ello, se han hecho enormes avances a nivel internacional y cada vez se encuentra más cerca su uso habitual en pacientes.

En los últimos años se han validado con éxito diversos prototipos en los hospitales para control automático durante la noche (Hovorka y otros, 2011), especialmente en el Reino Unido, Italia, Francia y Estados Unidos. Además, durante este último año se han desarrollado varios estudios fuera del entorno hospitalario demostrándose viabilidad técnica y con resultados muy positivos (Nimri y otros, 2013). Por ello, no es muy extraño pensar que el páncreas artificial para el control durante la noche será una realidad en poco tiempo.

En lo que respecta a la investigación en España, uno de los prototipos más avanzados y, actualmente, en fase de ensayos clínicos es el páncreas artificial desarrollado, entre otros, por Jorge Bondia (Universitat Politècnica de València), Josep Vehí (Universitat de Girona), el Instituto de Investigación Sanitaria, el Hospital Clínico Universitario de Valencia y el Hospital Clínic de Barcelona.

Recientemente, también se han realizado ensayos con varios pacientes fuera del entorno hospitalario, mientras éstos realizaban una vida normal durante varios días, con resultados muy positivos. A pesar de ello, los carbohidratos ingeridos se tenían que introducir aún de forma manual en el algoritmo de control antes de la comida. (Damiano y otros, 2014)

Es precisamente el control de la glucosa tras las comidas el siguiente desafío a resolver y en lo que se están centrando grandes esfuerzos por parte de la comunidad científica internacional. Uno de los grandes problemas es el peligro de administrar una gran cantidad de insulina tras una ingesta y provocar así una hipoglucemia. Para disminuir este riesgo se están buscando varios enfoques como la limitación de insulina que contiene el organismo y que aún no ha actuado o sistemas bihormonales que además de insulina también administren glucagón.

Otro de los objetivos pendientes es mejorar las medidas de los monitores continuos de glucosa, cuya fiabilidad y precisión es menor a los glucómetros tradicionales. Además, la llegada al torrente sanguíneo de la insulina subcutánea es bastante

lenta, pues debe ser absorbida antes de llegar a la sangre, provocando unos grandes retardos que dificultan el control.

También hay otros aspectos que hacen más difícil conseguir un control óptimo como son la realización de ejercicio o el estrés, que producen alteraciones del nivel de glucosa que son difíciles de estimar. Además, el comportamiento del sistema glucorregulatorio de las personas diabéticas es muy variable pues ante las mismas condiciones los pacientes tienen respuestas glucémicas diferentes.

4.3 CONTROLADORES UTILIZADOS EN EL PÁNCREAS ARTIFICIAL

El algoritmo de control o controlador es la parte central y pensante del páncreas artificial. El controlador interpreta el nivel glucosa proporcionado por un monitor de glucosa y decide, cada 5 minutos, la cantidad de insulina o glucagón (en los prototipos más avanzados) a administrar al paciente de manera automática. De esta forma, se consigue que la interacción del paciente sea mínima y se evita un control subjetivo por parte de éste.

En la Figura 13 se puede observar cómo sería el sistema de control en bucle cerrado básico del páncreas artificial.

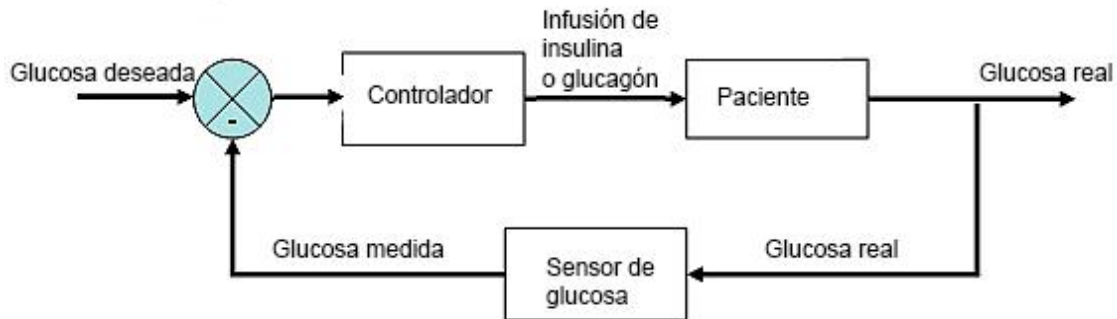


Figura 13: Sistema de control en bucle cerrado del páncreas artificial en el que el paciente no intervendría en la administración de insulina.

En los últimos años, los controladores utilizados en la búsqueda del páncreas artificial han sido prácticamente tres: PID, MPC y fuzzy (Doyle y otros, 2014):

- **El PID** (controlador proporcional, integral y derivativo) es un controlador muy utilizado en la industria gracias a su simplicidad y fácil sintonizado, muchas veces de forma empírica, lo que significa que no siempre se necesita obtener un modelo del proceso. Desde el 2010, el PID y sus variantes (PD, PI) ha sido utilizado en un gran número de estudios relacionados con el páncreas artificial. Uno de los principales problemas del PID es que se puede

volver inestable cuando en el bucle de control aparecen retardos en la dinámica insulina-glucosa.

- **El MPC** (controlador predictivo basado en modelos) ha sido el controlador más usado en el desarrollo del páncreas artificial desde 2010. El MPC está compuesto por una función de coste a optimizar, una serie de restricciones que reducen la probabilidad de sufrir hipoglucemia y un modelo matemático personalizado para cada paciente.

La precisión del modelo es muy importante en los controladores MPC para poder predecir con fiabilidad los valores de los estados futuros y de la glucosa, en función de los valores actuales y pasados. La principal ventaja del MPC frente al PID es que no tienen señal de error para la obtención de la insulina a administrar, sino que utilizan los valores pasados de la insulina administrada junto con la medida actual de la glucosa para predecir el valor de la siguiente infusión.

- **El controlador fuzzy** ha sido utilizado con éxito en muchas aplicaciones de control no-lineales donde se desconoce el modelo matemático del proceso. Esto les hace adecuados para realizar el control del páncreas artificial, pues existe una gran incertidumbre y variabilidad en el conocimiento del modelo matemático de los pacientes. En el último año ha sido el controlador más usado en las investigaciones de páncreas artificial.

4.4 CONTROLADOR MULTIVARIABLE

A pesar de que algunos de los últimos estudios presentan el uso de una bomba de glucagón junto a la bomba de insulina, los controladores anteriormente presentados (PID, MPC, Fuzzy) han sido usados únicamente para controlar la infusión de insulina mientras que, el control de la infusión de glucagón, se suele realizar con un controlador PD independiente. Esto quiere decir que se usan dos controladores distintos, uno para la infusión de insulina y otro para la infusión de glucagón, sin que exista interacción entre ellos.

En este trabajo se ha optado por probar una nueva forma de control, hasta ahora inédita en el desarrollo del páncreas artificial: el control multivariable, el cual controla de forma simultánea, mediante un único controlador, la infusión de insulina y de glucagón.

Los sistemas de control multivariable, también conocidos como sistemas MIMO (*multiple-input, multiple-output*), son procesos con varias entradas y varias salidas, en los que una entrada afecta a varias salidas y una salida es afectada por varias

entradas, es decir, hay una interacción entre las entradas y las salidas. Por ello, un control óptimo de estos sistemas es, en gran parte de los casos, muy complejo.

Un sistema MIMO con m entradas y n salidas se puede representar mediante el modelo básico de función de transferencia:

$$y(s) = G(s) \cdot u(s) \quad (1)$$

donde $y(s)$ es el vector de variables controladas de dimensión $n \times 1$, $u(s)$ es el vector de variables manipuladas de dimensión $m \times 1$, y $G(s)$ es la matriz de funciones de transferencia del proceso de dimensión $n \times m$. En forma matricial se tiene:

$$\begin{bmatrix} y_1(s) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ y_n(s) \end{bmatrix}_{n \times 1} = \begin{bmatrix} G_{11}(s) & G_{12}(s) & \dots & G_{1m}(s) \\ G_{21}(s) & G_{22}(s) & \dots & G_{2m}(s) \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & & \cdot \\ G_{n1}(s) & G_{n2}(s) & \dots & G_{nm}(s) \end{bmatrix}_{n \times m} \begin{bmatrix} u_1(s) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ u_m(s) \end{bmatrix}_{m \times 1} \quad (2)$$

En concreto, el algoritmo de control diseñado en este trabajo para el control de la infusión de insulina y glucagón es un sistema MISO (multiple-input, single-output), una caso particular del sistema MIMO, con varias entradas y una única salida, siendo el glucagón y la insulina las entradas y la concentración de glucosa la salida.

En el capítulo 6 se explicará en detalle el diseño realizado del controlador multivariable para el control del sistema glucorregulatorio del paciente.

4.5 SISTEMAS DE SEGURIDAD

Para que un sistema de control del páncreas artificial no presente riesgos para los pacientes es necesario dotarlo de varios sistemas de seguridad ante inconsistencias prácticas, como, por ejemplo:

- Dosis elevadas de insulina o de glucagón.
- Dosis negativas.
- Protección ante hipoglucemias.

En los primeros prototipos era necesario realizar un buen diseño de las limitaciones en las dosis de insulina a administrar ya que el control era unilateral y los algoritmos de control debían de ser poco agresivos. Ahora, con la introducción del glucagón en los nuevos prototipos el control puede ser un poco más agresivo.

Es importante que los sistemas no presenten sobreoscilaciones grandes. Para ello las ganancias elegidas para el sistema de control no deben ser muy elevadas.

Para evitar la hipoglucemia es recomendable escoger como referencia un valor de glucosa más elevado que la glucosa basal, además de contar con un algoritmo de control con predicción de hipoglucemias permitiendo actuar antes de que se alcancen estos episodios mediante el apagado de la bomba de insulina o la infusión de glucagón. En los controladores PID una de las soluciones para este problema consiste en apagar la bomba de insulina cuando el controlador proporciona valores negativos de insulina o cuando el nivel de glucosa está por debajo de la referencia.

También se puede pensar que el uso de glucagón puede aumentar el riesgo de sobreinsulinización. Una forma fácil de evitar este problema es limitando las dosis de insulina y glucagón.

En general, todos los sistemas de control deben ser diseñados para la prevención de hipoglucemias y con limitaciones en la infusión de insulina y glucagón. Además, también se debe disponer de diversas soluciones ante problemas en los dispositivos, como una obstrucción del catéter o medidas incorrectas del nivel de glucosa en sangre.

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

5 SIMULACIÓN Y MODELO

5.1 MODELO

Han sido muchos los intentos de incorporar el efecto del glucagón en modelos del sistema regulador de glucosa. Sin embargo, algunos de estos modelos son matemáticamente muy complejos, con un gran número de ecuaciones y parámetros y ello los hace muy difíciles de identificar y de diseñar.

En este trabajo se usa un modelo minimalista extendido (Herrero y otros, 2013). Este modelo es una modificación del modelo minimalista propuesto por Bergman y Cobelli (1979), añadiendo:

- un compartimento para tener en cuenta la farmacodinámica del glucagón,
- un modelo de absorción para incluir los efectos del glucagón subcutáneo y la infusión de insulina en la concentración en plasma de glucagón e insulina (Hovorka y otros, 2004), y
- un modelo de absorción gastrointestinal para tener en cuenta la ingesta de comidas (Hovorka y otros, 2004).

Aunque el modelo minimalista en combinación con el modelo de absorción de insulina y con el modelo de absorción gastrointestinal ya han sido usados para estimar los niveles de glucosa en pacientes de diabetes (Gillis y otros, 2007), el modelo ha fallado al administrar glucagón de forma exógena. El modelo minimalista extendido, que incluye además un modelo de absorción de glucagón, pretende tener en cuenta la administración de glucagón y conseguir una buena estimación de la concentración de glucosa.

5.1.1 MODELO MINIMALISTA

El presentado por Bergman y Cobelli en 1979 para investigar el metabolismo de la glucosa. La estructura de este modelo se muestra en la siguiente figura, donde D es una administración exógena de glucosa y K_{1-6} son constantes que caracterizan los flujos de materia (líneas continuas) o acciones de control (a trazos).

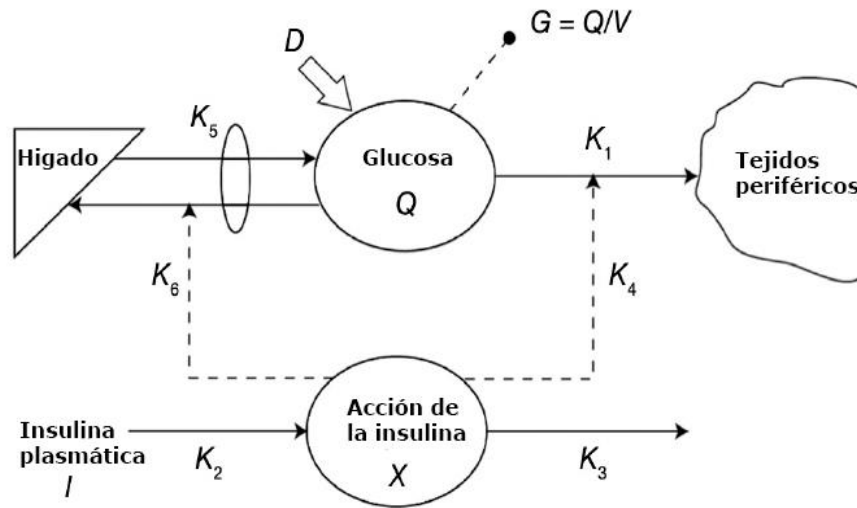


Figura 14: Modelo minimalista de Bergman y Cobelli.

Las ecuaciones que describen el modelo minimalista son

$$\dot{G}(t) = -[S_G + X(t)] \cdot G(t) + S_G \cdot G_b \quad (3)$$

$$\dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_2 \cdot S_I \cdot [I(t) - I_b] \quad (4)$$

siendo

$$G(0) = G_b \quad (5)$$

$$I(0) = I_b \quad (6)$$

$$X(0) = 0 \quad (7)$$

$$S_G = k_1 + k_5 \quad (8)$$

$$p_2 = k_3 \quad (9)$$

$$S_I = \frac{k_2}{k_3} \cdot (k_4 + k_6) \quad (10)$$

donde G (mg/dl) es la concentración de glucosa en plasma, G_b la concentración de glucosa basal, I es la concentración de insulina en plasma, X es la acción de la insulina en la producción de glucosa, S_G (min^{-1}) es la efectividad de la glucosa, S_I ($\text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U/ml}$) es la sensibilidad de la insulina y p_2 (min^{-1}) es una constante que describe la dinámica de la acción de la insulina.

5.1.2 MODELO MINIMALISTA EXTENDIDO CON GLUCAGÓN

Al modelo minimalista presentado anteriormente se le añade un compartimento para tener en cuenta la farmacodinámica del glucagón exógeno en la producción endógena de glucosa. Su estructura es la siguiente, donde K_{1-9} son constantes que caracterizan los flujos de materia (líneas continuas) o acciones de control (líneas a trazos).

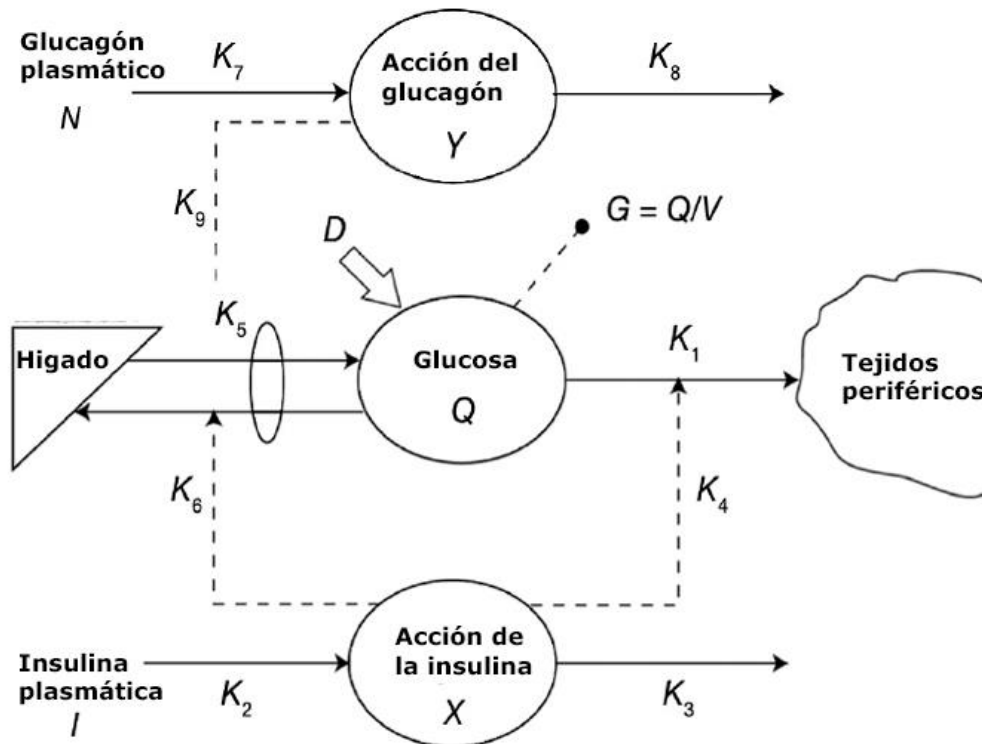


Figura 15: Modelo minimalista extendido para tener en cuenta el uso de glucagón.

Las ecuaciones que describen el modelo minimalista extendido son

$$\dot{G}(t) = -[S_G + X(t) - Y(t)] \cdot G(t) + S_G \cdot G_b \quad (11)$$

$$\dot{Y}(t) = -p_3 \cdot Y(t) + p_3 \cdot S_N \cdot [N(t) - N_b] \quad (12)$$

siendo

$$Y(0) = 0 \quad (13)$$

$$p_3 = k_8 \quad (14)$$

$$S_N = \frac{k_7}{k_8} \cdot k_9 \quad (15)$$

donde Y es la acción del glucagón en la producción de glucosa, N es la concentración de glucagón en plasma, S_N la sensibilidad del glucagón y p_3 (min^{-1}) es una constante que describe la dinámica de la acción del glucagón.

5.1.3 MODELO DE ABSORCIÓN DE INSULINA

Este modelo permite estimar la concentración de insulina en plasma I ($\mu\text{U}/\text{ml}$) debido a la infusión subcutánea de insulina.

Las ecuaciones que describen el modelo son

$$\dot{I}(t) = -k_e \cdot I(t) + \frac{S_2(t)}{V_I \cdot t_{maxI}} \quad (16)$$

$$\dot{S}_1(t) = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{maxI}} \quad (17)$$

$$\dot{S}_2(t) = \frac{S_1(t) - S_2(t)}{t_{maxI}} \quad (18)$$

siendo k_e (min^{-1}) un decaimiento de primer orden para la insulina en plasma, u ($\mu\text{U}/\text{kg}$) la infusión subcutánea de insulina, V_I (ml/kg) el volumen de distribución de insulina plasmática, t_{maxI} el tiempo de pico de absorción de insulina y S_1 y S_2 dos compartimentos que representan la absorción subcutánea de insulina de acción rápida administrada.

5.1.4 MODELO DE ABSORCIÓN DE GLUCAGÓN

Asumiendo que la absorción de glucagón puede ser modelada con la misma estructura que la propuesta para la absorción de insulina, la estimación de la concentración de glucagón en plasma N (pg/ml) se puede obtener con

$$\dot{N}(t) = -k_N \cdot N(t) + \frac{Z_2(t)}{V_N \cdot t_{maxN}} \quad (19)$$

$$\dot{Z}_1(t) = w(t) - \frac{Z_1(t)}{t_{maxN}} \quad (20)$$

$$\dot{Z}_2(t) = \frac{Z_1(t) - Z_2(t)}{t_{maxN}} \quad (21)$$

siendo k_N (min^{-1}) un decaimiento de primer orden para el glucagón en plasma, w (ng/kg) la infusión subcutánea de glucagón, V_N (ml/kg) el volumen de distribución de glucagón plasmático, t_{maxN} el tiempo de pico de absorción de glucagón y N_1 y N_2 dos compartimentos que representan la absorción subcutánea del glucagón administrado.

5.1.5 MODELO DE ABSORCIÓN GASTROINTESTINAL

Para tener en cuenta el aumento de glucosa tras una ingesta de comida se presenta el modelo de absorción gastrointestinal:

$$\dot{F}(t) = \frac{1}{t_{maxG}} (-F(t) + A_G \cdot D_G) \quad (22)$$

$$\dot{R}_a(t) = \frac{1}{t_{maxG}} (-R_a(t) + F(t)) \quad (23)$$

donde F es la aparición de glucosa en el primer compartimento, R_a (mg/min/kg) es la aparición de glucosa en plasma, A_G es la biodisponibilidad de carbohidratos y D_G (mg) es la cantidad de hidratos de carbono ingeridos.

Finalmente, la ecuación resultante que representa el modelo minimalista extendido es

$$\dot{G}(t) = -[SG + X(t) - Y(t)] \cdot G(t) + SG \cdot G_b + \frac{R_a}{V} \quad (24)$$

siendo V (dl/kg) el volumen de distribución de glucosa.

5.2 SIMULADOR DEL IMPERIAL COLLEGE LONDON

La disponibilidad de un simulador del sistema glucorregulatorio de enfermos de diabetes que simule la respuesta de la glucosa durante la vida cotidiana y las comidas es muy importante para un mejor estudio de la diabetes, por ejemplo para la evaluación de sensores de glucosa, ayuda en la toma de decisiones sobre el tratamiento y, en concreto, para la verificación de sistemas de control de infusión de insulina y glucagón para el control del nivel glucémico. De hecho, puede ser imposible o inapropiado realizar estos ensayos directamente sobre personas diabéticas debido a que estos experimentos pueden ser difíciles, peligrosos o no éticos.

En los últimos años se han creado varios simuladores y se ha demostrado su utilidad en la investigación de la diabetes y en la búsqueda del páncreas artificial. Por ejemplo, en el año 2007, Cobelli y Dalla Man presentaron el primer simulador capaz de describir los eventos fisiológicos que ocurrían durante la ingesta de comida.

Para probar la validez del controlador multivariable que se ha diseñado en este trabajo, los investigadores del Imperial College London han tenido el detalle de prestar su simulador creado en 2013 por Herrero y coautores.

A diferencia de otros simuladores disponibles actualmente que incorporan únicamente insulina como hormona de regulación, el del Imperial College London permite también la infusión de glucagón para el control de la glucemia. Por ello, este simulador permite diseñar y verificar controladores bihormonales para el páncreas artificial.

El simulador, realizado con el software informático MATLAB, utiliza como modelo el presentado anteriormente en el capítulo 5.1 y permite obtener el nivel de glucosa de una persona con diabetes sometida a tres ingestas durante 27 horas. Para ello, cada cinco minutos, obtiene el valor de la concentración en sangre de glucosa, lo compara con la glucosa de referencia y aplica una señal de control para corregir la desviación.

Está estructurado básicamente en cinco partes:

- Introducción de los carbohidratos de las diferentes comidas.
- Introducción de los parámetros que describen a cada paciente.
- Ecuaciones diferenciales que forman el modelo descrito previamente.
- Algoritmo de control.
- Presentación de los resultados mediante gráficas y numéricamente.

Además del propio simulador, también han desarrollado en MATLAB diferentes funciones que permiten la identificación de los parámetros característicos de cada paciente necesarios para realizar la simulación del modelo:

- Identificación del modelo de absorción de glucagón. Se obtienen estos parámetros:
 - K_N (min^{-1})
 - V_N (ml/kg)
 - $t_{\text{max}N}$ (min)
 - N_b (pg/ml)
 - R^2 (%) \rightarrow coeficiente de determinación
 - *Error cuadrático medio* ($\mu\text{U}/\text{ml}$)

- Identificación del modelo de absorción de insulina. Proporciona los siguientes parámetros:
 - K_e (min^{-1})
 - V_I (ml/kg)
 - $t_{\text{max}I}$ (min)
 - I_b ($\mu\text{U}/\text{ml}$)
 - R^2 (%) \rightarrow coeficiente de determinación
 - *Error cuadrático medio* ($\mu\text{U}/\text{ml}$)

- Identificación del modelo de absorción endógeno. Obteniendo:
 - S_I (min^{-1} por $\mu\text{U}/\text{ml}$)
 - p_2 (min^{-1})
 - S_N (min^{-1} por pg/ml)
 - p_3 (min^{-1})
 - $t_{\text{max}G}$ (min)

Para la identificación de estos parámetros se han usado los datos obtenidos en un estudio del páncreas artificial en bucle cerrado usando un controlador bihormonal con pacientes de diabetes tipo 1 (El-Khatib y otros, 2010).

5.3 PRUEBAS DEL SIMULADOR CON UN CONTROLADOR PID

El simulador prestado por el Imperial College London no disponía de ningún controlador operativo implementado para la infusión de insulina. Sin embargo, sí disponía de un controlador PD para la administración de glucagón.

Así, lo primero que se hizo fue probar el correcto funcionamiento del simulador. Para ello se diseñó un controlador tipo P, PD y PID para la infusión de insulina, totalmente independiente del controlador de glucagón ya implementado.

La sintonización del PID fue totalmente heurística, probando con diferentes valores para la parte proporcional, integral y derivativa hasta encontrar un control óptimo.

Además, este controlador PID diseñado es el que posteriormente se usará para comparar los resultados con el controlador multivariable desarrollado.

5.3.1 CONTROLADOR PD PARA LA INFUSIÓN DE GLUCAGÓN

Para el control de la infusión de glucagón el simulador disponía de un controlador PD de la forma:

$$Glucagon(t) = k_p \cdot e(t) + k_D \cdot \dot{G} - K_z \cdot PGlucagon \quad (25)$$

siendo $Glucagon(t)$ la infusión de glucagón, k_p la acción proporcional del controlador, k_D la acción derivativa, $G(t)$ la concentración de glucosa, $e(t) = G_{referencia_{glucagon}} - G(t)$ la desviación entre la concentración de glucosa y la referencia tomada para el control del glucagón.

Además, también se incluye un parámetro de sintonizado, k_z y la concentración de glucagón en plasma estimada, $PGlucagon$.

Para el paciente #117, los valores tomados han sido:

- $k_p = 0.002$
- $k_D = 0.01$
- $G_{referencia_{glucagon}} = 80$
- $k_z = 30$

5.3.2 CONTROLADOR P PARA LA INFUSIÓN DE INSULINA

El controlador P diseñado para la infusión de insulina es de la forma

$$Ins(t) = k_p \cdot e(t) \quad (26)$$

siendo $Ins(t)$ la infusión de insulina, k_p la acción proporcional del controlador, $G(t)$ la concentración de glucosa en sangre y $e(t) = G(t) - G_{referencia_ins}$ la desviación entre la concentración de glucosa y la referencia tomada para el control de la insulina. Hay que tener en cuenta que un aumento de $Ins(t)$ (infusión de insulina), produce una disminución en la concentración de glucosa $G(t)$, este hecho explica el signo del error.

En concreto, para el paciente #117 se tomó: $k_p = 0.0085$, $G_{referencia_ins} = 120$ y los resultados obtenidos se muestran en la siguiente figura:

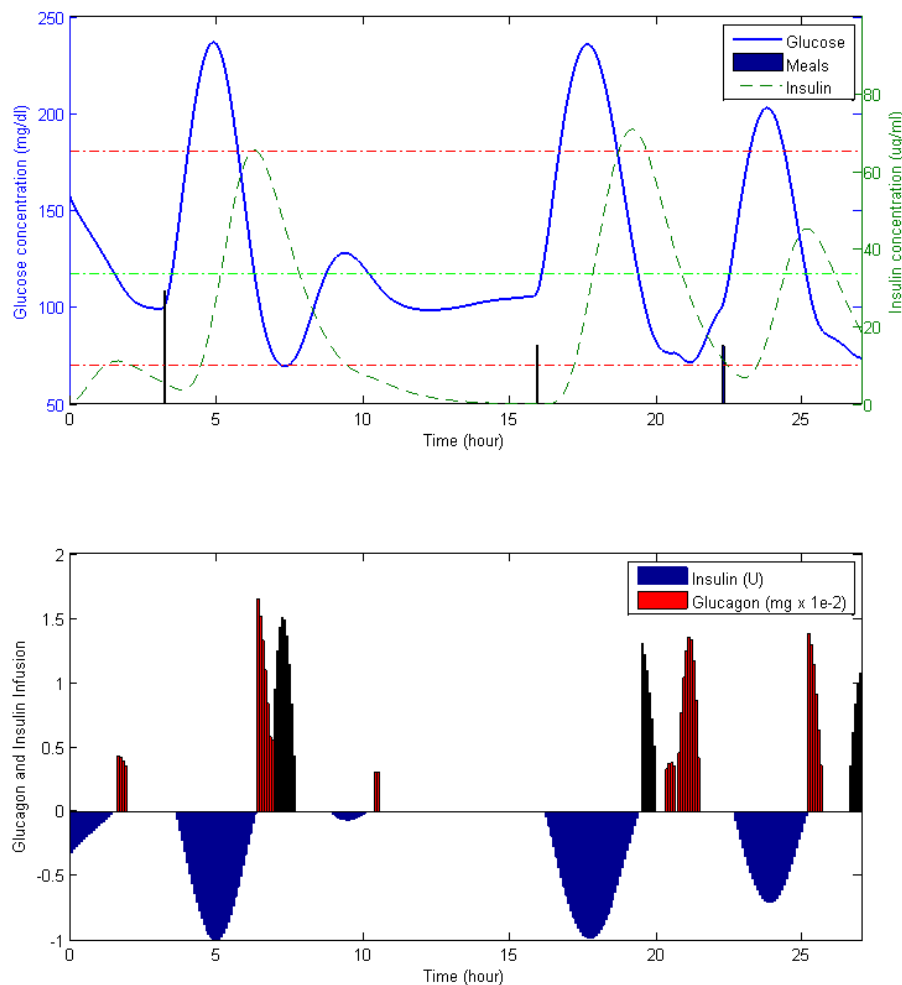


Figura 16: Concentración de glucosa en sangre para el paciente #117 con un controlador P.

5.3.3 CONTROLADOR PD PARA LA INFUSIÓN DE INSULINA

El controlador PD es de la forma:

$$Ins(t) = k_p \cdot e(t) + k_D \cdot \dot{G} \quad (27)$$

siendo $Ins(t)$ la infusión de insulina, k_p la acción proporcional del controlador, k_D la acción derivativa, $G(t)$ la concentración de glucosa y $e(t) = G(t) - G_{referencia_ins}$ la desviación entre la concentración de glucosa y la referencia tomada.

Para el paciente #117 se tomó $k_p = 0.001$, $k_D = 0.9$ y $G_{referencia_ins} = 120$ obteniendo:

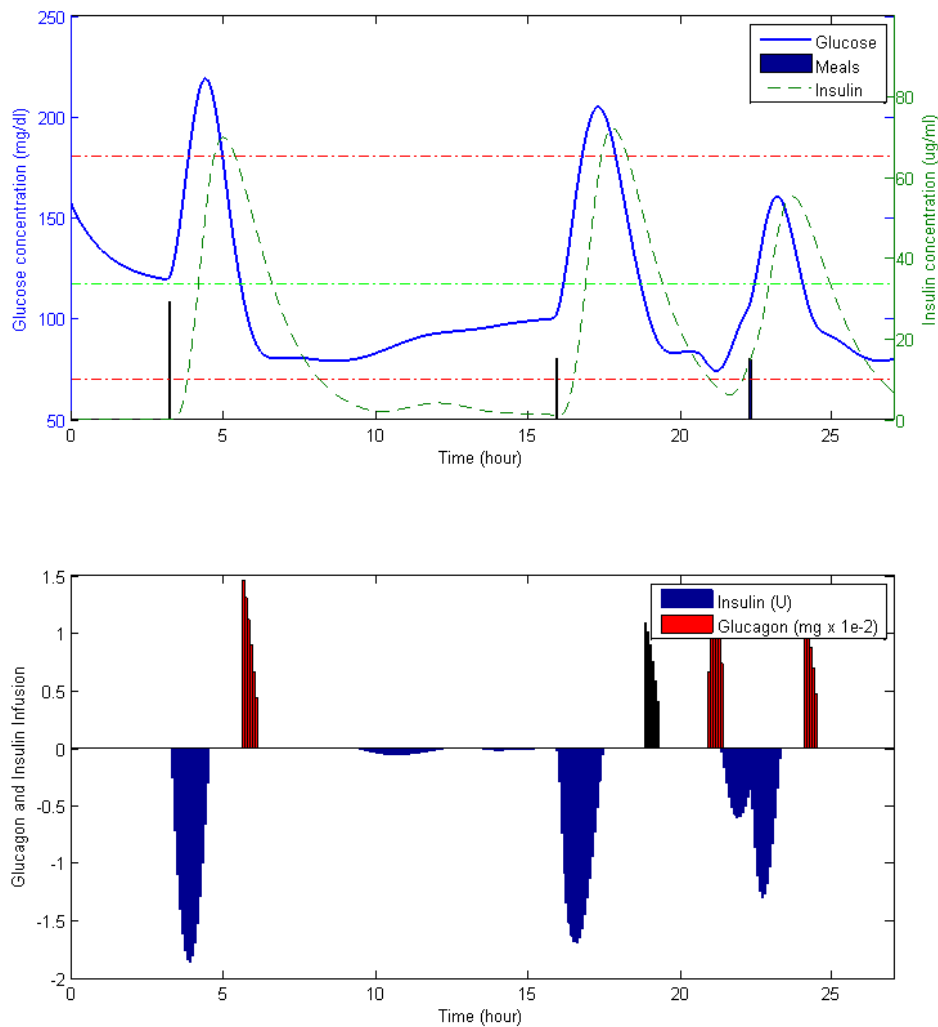


Figura 17: Concentración de glucosa en sangre para el paciente #117 con un controlador PD.

5.3.4 CONTROL PID PARA LA INFUSIÓN DE INSULINA

El controlador PID diseñado era de la forma:

$$Ins(t) = k_p \cdot e(t) + k_D \cdot \dot{G} + k_I \int_0^t e(t) \quad (28)$$

siendo $Ins(t)$ la infusión de insulina, G la concentración de glucosa, k_p , k_D , k_y las constantes proporcional, derivativa e integral respectivamente y $e(t) = G(t) - G_{referencia_ins}$ el error entre la concentración de glucosa y la referencia.

Para el paciente #117 se tomó $k_p = 0.001$, $k_D = 0.9$ y $G_{referencia_ins} = 120$ obteniendo:

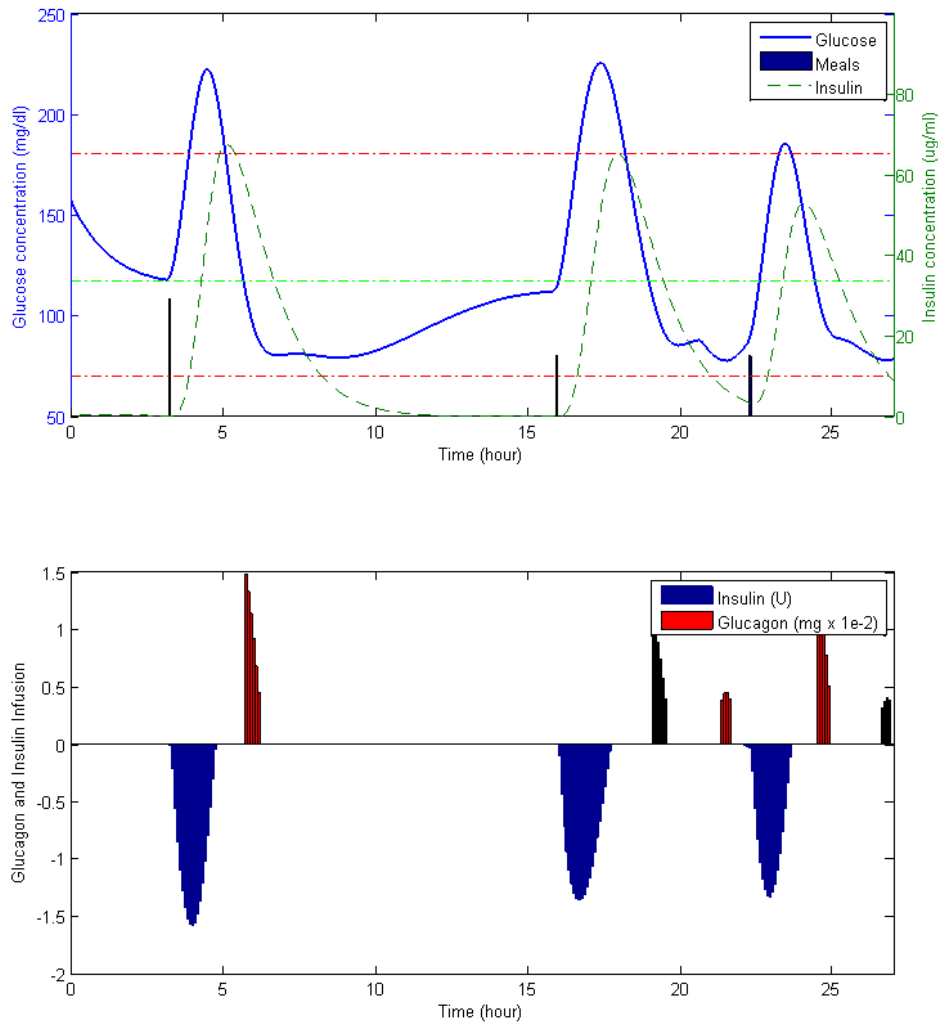


Figura 18: Concentración de glucosa para el paciente #117 con un controlador PID.

Este algoritmo de control formado por un PID para el control de la infusión de insulina y un controlador PD para el control de la infusión de glucagón será usado para comparar los resultados obtenidos en el controlador multivariable bihormonal, el desarrollo del cual es objetivo de este proyecto.

En el siguiente capítulo se explica todo el proceso de diseño del controlador multivariable.

6 DISEÑO DEL CONTROLADOR MULTIVARIABLE

Una vez obtenido el modelo matemático del paciente el siguiente paso es obtener el algoritmo de control que se encargue de que el sistema funcione correctamente.

Dadas las limitaciones de los controladores actuales, en este trabajo se diseñará un controlador multivariable con el enfoque de sistema bihormonal, es decir, complementando la acción de la insulina con la infusión subcutánea de glucagón, de forma que la infusión de ambas hormonas sean dependientes una de otra.

Para el caso concreto del páncreas artificial, se tiene un sistema MISO (multiple-input, single-output) y, en particular, nuestro sistema es de dos entradas y una salida. El glucagón y la insulina son las entradas y la variable controlada es la concentración de glucosa en sangre.

En este caso se tiene:

$$Glucosa(s) = [G_1(s) \quad G_2(s)] \begin{bmatrix} u(s) \\ w(s) \end{bmatrix} = G_1(s) \cdot u(s) + G_2(s) \cdot w(s) \quad (29)$$

siendo $Glucosa(s)$ la concentración de glucosa, $u(s)$ la entrada de insulina, $w(s)$ la entrada de glucagón y $G(s)$ la función de transferencia del proceso, que representa el sistema glucorregulatorio del paciente de diabetes.

6.1 LINEALIZACIÓN EL MODELO

El primer paso en el diseño del controlador multivariable es obtener las funciones de transferencia del proceso: $G_1(s)$, $G_2(s)$. Para ello, se han linealizado las ecuaciones no-lineales que forman el modelo del proceso.

Aplicando la transformada de Laplace se obtiene:

$$Glucosa(s) = \frac{-Geq \cdot X(s) + Geq \cdot Y(s)}{SG + s} \quad (30)$$

$$X(s) = \frac{I \cdot S_I \cdot p2}{p2 + s} \quad (31)$$

$$Y(s) = \frac{N(s) \cdot S_N \cdot p3}{p3 + s} \quad (32)$$

$$F(s) = \frac{A_G \cdot D_G}{-\frac{1}{t_{maxG}} + s} \quad (33)$$

$$Ra(s) = \frac{F(s)}{s \cdot t_{maxG} - 1} \quad (34)$$

$$I(s) = \frac{S2(s)}{V_I \cdot t_{maxI} \cdot (K_e + s)} \quad (35)$$

$$S1(s) = \frac{u(s)}{s + \frac{1}{t_{maxI}}} \quad (36)$$

$$S2(s) = \frac{S1(s)}{s \cdot t_{maxI} + 1} \quad (37)$$

$$N(s) = \frac{Z2(s)}{V_n \cdot t_{maxN} \cdot (K_n + s)} \quad (38)$$

$$Z1(s) = \frac{w(s)}{s + \frac{1}{t_{maxN}}} \quad (39)$$

$$Z2(s) = \frac{Z1(s)}{s \cdot t_{maxN} + 1} \quad (40)$$

Las ecuaciones [30-40] forman el modelo linealizado del proceso glucorregulatorio. A partir de ellas se obtienen las funciones de transferencia linealizadas, $G_1(s)$ y $G_2(s)$, de tal forma que:

$$G_1(s) = \frac{Glucosa(s)}{u(s)} = \frac{-Geq \cdot S_I \cdot p2 \cdot (V_I \cdot t_{maxI}^2)^{-1}}{\left(s + \frac{1}{t_{maxI}}\right)^2 (s + K_e)(s + p2)(s + S_G)} \quad (41)$$

$$G_2(s) = \frac{Glucosa(s)}{w(s)} = \frac{Geq \cdot S_N \cdot p3 \cdot (V_N \cdot t_{maxN}^2)^{-1}}{\left(s + \frac{1}{t_{maxN}}\right)^2 (s + K_N)(s + p3)(s + S_G)} \quad (42)$$

es decir, $G_1(s)$ y $G_2(s)$ relacionan respectivamente la infusión de insulina y la administración de glucagón con la variación que producen en la concentración de glucosa.

6.2 DISEÑO DEL CONTROLADOR

El controlador que se desea diseñar tiene que manipular simultáneamente la infusión de glucagón y la infusión de insulina y este problema de control se puede establecer como:

$$\begin{bmatrix} u(s) \\ w(s) \end{bmatrix} = C(s) \cdot e(s) \quad (43)$$

donde $C(s) = \begin{bmatrix} C_1(s) \\ C_2(s) \end{bmatrix}$ es el controlador y $e(s) = Glucosa_{referencia}(s) - Glucosa(s)$ es el error de regulación. De esta forma, el controlador diseñado tiene que manipular de forma simultánea tanto la entrada de insulina como de glucagón para regular únicamente una salida, la concentración de glucosa en sangre.

Mediante el control paralelo se puede conseguir un buen funcionamiento a lazo cerrado bajo perturbaciones grandes y saturaciones en la entrada de control. El procedimiento para obtener un controlador de múltiples entradas y una única salida, se puede dividir en cuatro etapas (Monroy-Loperena y otros, 2004):

- Factorización de la función de transferencia del proceso.
- Cálculo de un controlador maestro.
- Cálculo del divisor de la entrada de control.
- Inversión del filtro para obtener las entradas de control finales a implementar.

6.2.1 FACTORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN DE TRANSFERENCIA

Para factorizar el proceso se usa como factor común el término del denominador de $G_2(s)$ de tal forma que quedaría así:

$$Glucosa(s) = H(s)[FLL(s) \cdot \alpha \cdot u(s) + \beta \cdot w(s)] \quad (44)$$

siendo $H(s)$ la planta del proceso

$$H(s) = \frac{1}{\left(s + \frac{1}{t_{maxN}}\right)^2 (s + K_N)(s + p_3)(s + S_G)}, \quad (45)$$

$FLL(s)$ un fitro de adelanto-atraso dado por

$$FLL(s) = \frac{\left(s + \frac{1}{tmaxN}\right)^2 (s + K_N)(s + p3)(s + S_G)}{\left(s + \frac{1}{tmaxI}\right)^2 (s + K_e)(s + p2)(s + S_G)}, \quad (46)$$

y α, β dos constantes dadas por

$$\alpha = -Geq \cdot SI \cdot p2 \cdot (V_I \cdot tmaxI^2)^{-1} \quad (47)$$

$$\beta = Geq \cdot SN \cdot p3 \cdot (V_N \cdot tmaxN^2)^{-1} \quad (48)$$

6.2.2 CÁLCULO DEL CONTROLADOR MAESTRO

El segundo paso es el cálculo de un controlador maestro $C_M(s)$ que regule la planta $H(s)$, asegure la estabilidad del sistema a lazo cerrado y siga la trayectoria asintótica de la salida deseada, $Glucosa_{referencia}$. Para ello, se obtiene un controlador simple de un problema de control SISO (simple-input, simple-output) para controlar la salida $Glucosa(s)$.

Con este objetivo, se creará una entrada de control intermedia virtual $\mu(s)$, la cual será controlada directamente por el controlador maestro:

$$\mu(s) = FLL(s) \cdot \alpha \cdot u(s) + \beta \cdot w(s) \quad (49)$$

entonces, el problema se reduce a controlar un sistema SISO de la forma

$$Glucosa(s) = H(s) \cdot \mu(s) \quad (50)$$

obteniendo la entrada de control $\mu(s)$ de la planta $H(s)$.

Es importante remarcar que $H(s)$ es estable y, por ello, se ha optado por un controlador tipo PD para el controlador maestro $C_M(s)$ de tal forma que se cumpla

$$\mu(t) = k_p \cdot e(t) + k_D \cdot \dot{Glucosa} \quad (51)$$

siendo $\mu(t)$ la entrada de control intermedia, $Glucosa$ la concentración de glucosa, k_p, k_D las constantes proporcional y derivativa respectivamente, y $e(t) = Glucosa_{referencia}(t) - Glucosa(t)$ el error entre la concentración de glucosa y la referencia.

La siguiente figura muestra un esquema de la estructura de control sin aplicar la división de la señal $\mu(s)$.

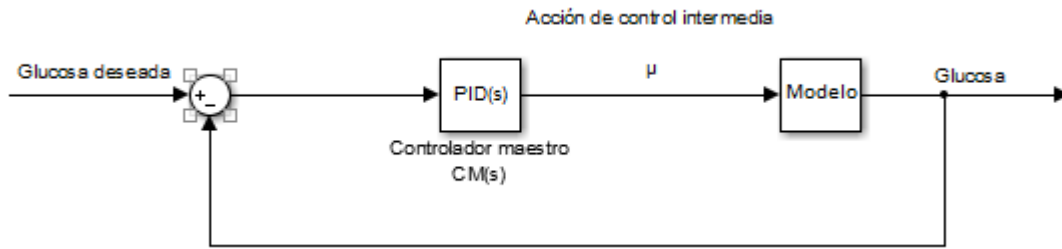


Figura 19: Esquema de la estructura de control sin el divisor de la entrada de control

6.2.3 CÁLCULO DEL DIVISOR DE LA ENTRADA DE CONTROL

La señal de control $\mu(s)$ obtenida anteriormente está compuesta por la contribución de dos entradas de control independientes $FLL(s) \cdot \alpha \cdot u(s)$ y $\beta \cdot w(s)$. Así, es imprescindible el diseño de un sistema que divida la señal $\mu(s)$, es decir, una vez obtenida la etapa de control $\mu(s)$, el tercer paso es dividir $\mu(s)$ en dos entradas de control físicas, la insulina y el glucagón, definidos como $u(s)$ y $w(s)$ respectivamente.

Para facilitar su cálculo, es interesante definir una nueva entrada de control intermedia,

$$v(s) = u(s) \cdot FLL(s) \tag{52}$$

tal que el esquema del divisor sería el siguiente:

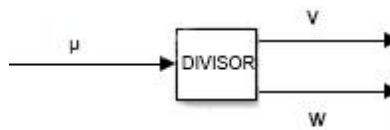


Figura 20: Esquema del divisor de la señal de control

En las publicaciones científicas existen varias estrategias para realizar esta división, que van desde reglas heurísticas a problemas de optimización sujetos a varias restricciones.

En este caso, el divisor estaba sujeto a la restricción

$$\mu(s) = \alpha \cdot v(s) + \beta \cdot w(s) \tag{53}$$

y la división de las señales se ha obtenido de tal forma que cuando la señal de control $\mu(s)$ sea positiva, todo el control lo realizará la infusión de glucagón y

cuando la señal de control $\mu(s)$ sea negativa todo el control lo realizará la insulina, es decir, además de la ecuación (53) se tiene que cumplir las siguientes dos restricciones:

$$\text{Si } \mu(s) \geq 0 \rightarrow w(s) = \frac{\mu(s)}{\beta}; v(s) = 0 \quad (54)$$

$$\text{Si } \mu(s) \leq 0 \rightarrow v(s) = \frac{\mu(s)}{\alpha}; w(s) = 0 \quad (55)$$

6.2.4 RECUPERACIÓN DE $U(s)$ POR INVERSIÓN

Una vez obtenidas las entradas $v(s)$ y $w(s)$, el último paso es recuperar la entrada física $u(s)$. Como $v(s) = u(s) \cdot FLL(s)$ y además $FLL(s)$ es invertible, es fácil obtener $u(s)$ de tal forma que:

$$u(s) = v(s) \cdot FLL^{-1}(s) \quad (56)$$

Con ello ya tenemos las dos entradas que necesitamos para el control del nivel glucémico y el diseño del controlador ha finalizado. El siguiente objetivo sería implementarlo en el simulador y probar su funcionamiento.

6.3 IMPLEMENTACIÓN DEL CONTROLADOR MULTIVARIABLE EN EL SIMULADOR

6.3.1 INTRODUCCIÓN

Una vez realizado el diseño del controlador, el siguiente paso es implementarlo en el simulador.

Para su implementación se manejaron dos alternativas:

- Implementación únicamente del controlador mediante lenguaje de programación en MATLAB en el simulador de Imperial College London.
- Implementación del controlador y del modelo no lineal en SIMULINK.

A pesar de que el simulador estaba implementado mediante código en MATLAB, finalmente se eligió utilizar el paquete informático SIMULINK, incluido en el propio MATLAB. SIMULINK es un entorno de diagramas de bloque que permite la

simulación y el diseño basado en modelos. Además, incorpora algoritmos de MATLAB en los modelos y permite exportar los resultados de la simulación a MATLAB para llevar a cabo más análisis.

La elección de SIMULINK se debió a una mayor facilidad para implementar el controlador ya que permite introducir directamente las funciones de transferencia obtenidas, aunque ello obligaba a implementar también todo el modelo del sistema glucorregulatorio y crear, de esta forma, un nuevo simulador.

6.3.2 IMPLEMENTACIÓN DEL ALGORITMO DE CONTROL

Una vez obtenido el controlador maestro y el divisor de la señal de control, tal y como se ha explicado en el capítulo anterior, el siguiente paso es implementarlo en SIMULINK.

Para ello, mediante diagrama de bloques, se ha desarrollado el sistema de control en bucle cerrado formado por el controlador maestro de tipo PD, el divisor de la señal de control y el filtro de adelanto-atraso $FLL(s)$.

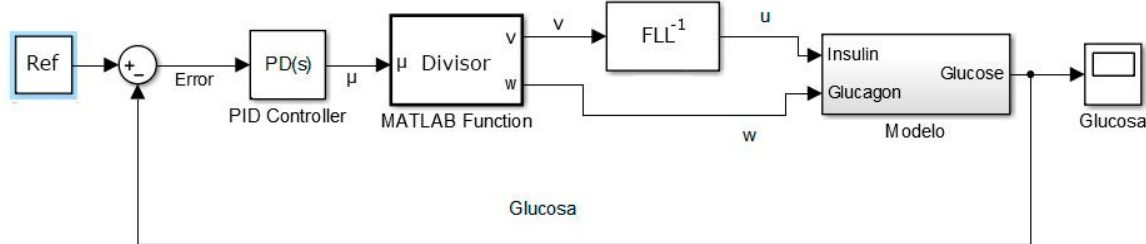


Figura 21: Estructura del controlador en diagrama de bloques para el sistema no lineal implementado en SIMULINK.

Como se puede observar en la Figura 21, un único controlador multivariable es el encargado de controlar las dos entradas del modelo, insulina (u) y glucagón (w) y una única salida, la glucosa.

6.3.3 IMPLEMENTACIÓN DEL MODELO NO LINEAL

Una vez diseñado el sistema de control, sólo queda implementar el modelo no lineal descrito en el apartado 5.1. Para ello se han tenido que definir funciones de transferencia intermedias, tal y como se muestra en la figura:

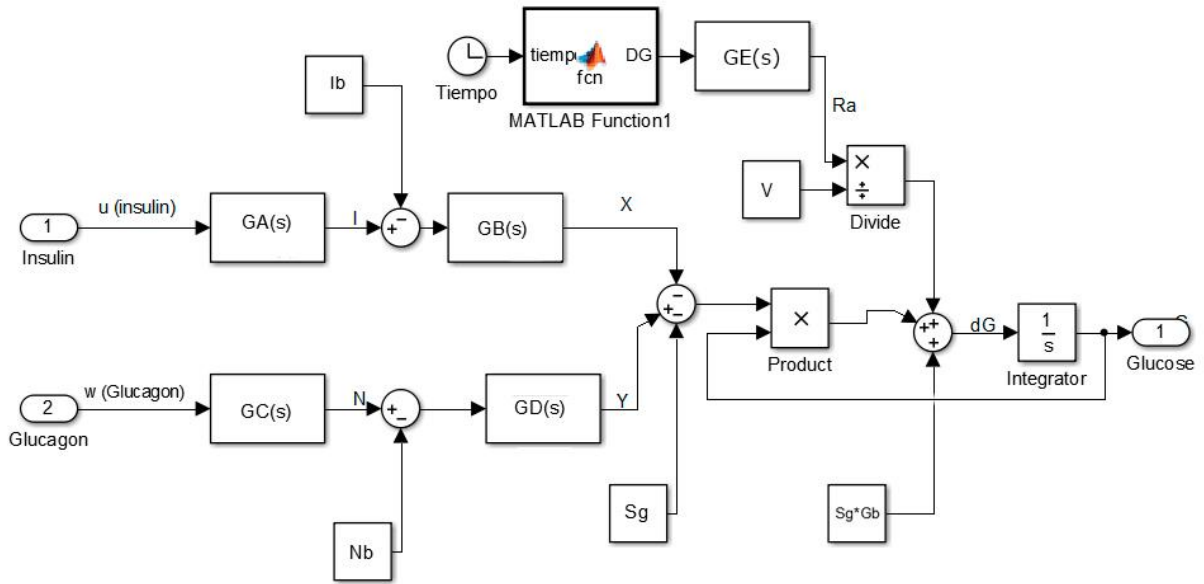


Figura 22: Estructura en diagrama de bloques del modelo no lineal implementado en SIMULINK.

donde las funciones de transferencia que aparecen en el modelo son:

$$G_A(s) = \frac{I(s)}{u(s)} = \frac{(t_{maxI}^2 \cdot V_I)^{-1}}{(s + k_e) \left(s + \frac{1}{t_{maxI}}\right)^2} \quad (57)$$

$$G_B(s) = \frac{X(s)}{I(s)} = \frac{SI \cdot p_2}{s + p_2} \quad (58)$$

$$G_C(s) = \frac{N(s)}{W(s)} = \frac{(t_{maxN}^2 \cdot V_N)^{-1}}{(s + k_N) \left(s + \frac{1}{t_{maxN}}\right)^2} \quad (59)$$

$$G_D(s) = \frac{Y(s)}{N(s)} = \frac{SN \cdot p_3}{s + p_3} \quad (60)$$

$$G_E(s) = \frac{Ra(s)}{DG(s)} = \frac{A_G \cdot (t_{maxG}^2)^{-1}}{\left(s + \frac{1}{t_{maxG}}\right)^2} \quad (61)$$

$$FLL^{-1}(s) = \frac{\left(s + \frac{1}{t_{maxI}}\right)^2 (s + k_e)(s + p_2)(s + SG)}{\left(s + \frac{1}{t_{maxN}}\right)^2 (s + k_N)(s + p_3)(s + SG)} \quad (62)$$

6.3.4 INTRODUCCIÓN DE DATOS Y SIMULACIÓN

El último paso antes de poder realizar la simulación es introducir los datos de los sujetos diabéticos. Para ello se sustituyen los valores de los parámetros de cada paciente en las funciones de transferencia presentadas anteriormente y se añaden en SIMULINK en potencias descendentes de s. Además también se deben introducir las constantes I_b , N_b , S_G , V y G_b .

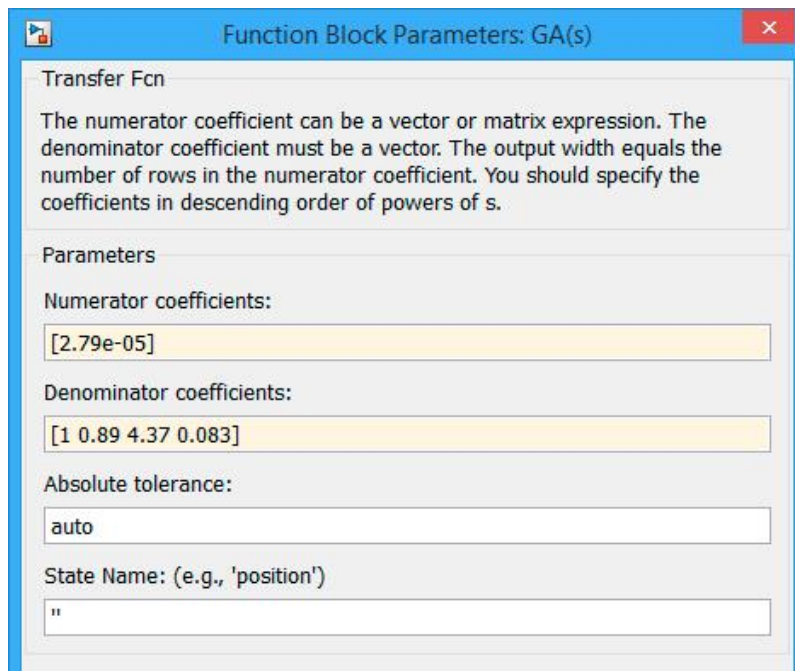


Figura 23: Introducción de las funciones de transferencia en potencias descendentes de s.

La introducción de comidas se realiza en el bloque MATLAB Function1 de la Figura 22, que tiene como entrada el tiempo y como salida la cantidad de hidratos de carbono ingeridos, DG .

Una vez introducidos los parámetros del paciente y las comidas, el siguiente paso es sintonizar el controlador en el bloque PID Controller. El controlador tiene que ser de la forma $P + \frac{I}{s} + D \frac{N}{N+1/s}$. En este trabajo se ha seguido una metodología heurística para su sintonizado.



Figura 24: Introducción de los parámetros del controlador en el simulador de SIMULINK.

Finalmente, se diseña el divisor de la señal de control en el bloque MATLAB Function de la Figura 21 de tal forma que se cumplan las restricciones obtenidas en el diseño del controlador.

```
function [v,w] = fcn(mu)
    umbral=0;
    alfa=-4.044395257553710e-08;
    beta=0.036200838353796;

    w=mu/beta;
    v=0;

    if mu<umbral
        w=0;
        v=mu/alfa;
    end
end
```

Figura 25: Introducción de datos en el divisor de la señal de control.

Una vez introducidos todos los parámetros, tanto del modelo como del controlador, el último paso es obtener los resultados y compararlos con el sistema de control presentado en el apartado 5.3.4, que utiliza dos controladores independientes: un PID para la insulina y un PD para el glucagón.

7 DESCRIPCIÓN DE LOS ENSAYOS REALIZADOS

7.1 PACIENTES UTILIZADO PARA LOS ENSAYOS

Los datos utilizados para la identificación de los parámetros de los pacientes han sido obtenidos de los ensayos clínicos realizados en un estudio del páncreas artificial realizado por El-Khatib y coautores en 2010.

En concreto, el paciente utilizado para sintonizar el controlador es el #117, mientras que también se incluyen otros pacientes para realizar diversas pruebas con el controlador (#126 y #128). Los parámetros característicos de cada sujeto han sido obtenidos del artículo realizado por los mismos autores del simulador del Imperial College London (Herrero y otros, 2013):

Para el modelo de absorción subcutáneo de insulina, los parámetros son

Parámetro	Paciente #117	Paciente #126	Paciente #128
K_e (min^{-1})	0.14285	0.171	0.217
V_I (ml/kg)	11.8351	17.33	25.17
t_{maxI} (min)	55.0137	57.63	58.03

Tabla 1: Parámetros estimados del modelo de absorción de insulina.

mientras que para el modelo de absorción de glucagón tenemos

Parámetro	Paciente #117	Paciente #126	Paciente #128
K_N (min^{-1})	0.79313	0.383	0.735
V_N (ml/kg)	6.4379	29.2	23.46
t_{maxN} (min)	27.9839	15.76	20.59

Tabla 2: Parámetros estimados del modelo de absorción de glucagón.

y, por último, para el modelo gastrointestinal y el modelo minimalista extendido se obtiene mediante identificación

Parámetro	Paciente #117	Paciente #126	Paciente #128
S_I (min^{-1} por $\mu U/ml$)	0.00059419	2.26e-4	7.2e-4
P_2 (min^{-1})	0.020838	0.057	0.0077
S_N (min^{-1} por $\mu U/ml$)	8.8414e-05	8.96e-05	1.20e-4
P_3 (min^{-1})	0.017643	0.022	0.251
t_{maxG} (min)	59.9812	57.9	78.7

Tabla 3: Parámetros estimados del modelo de absorción gastrointestinal y del modelo minimalista extendido.

Además también hay algunos parámetros que son constantes para todos los pacientes:

Constantes	
$A_G (-)$	0.85
$V (dl/kg)$	1.7
$S_G (min^{-1})$	0.014

Tabla 4: Constantes para todos los pacientes. Sus valores han sido fijados a la media de la población con diabetes tipo 1 ya que la variabilidad de estos parámetros es baja.

Por último, cantidad de hidratos de carbono ingeridos durante los ensayos clínicos se muestran en la siguiente tabla:

	Cena (18:00), g	Desayuno (07:00), g	Comida (12:00), g	Peso del paciente, kg
Paciente #117	108	80	80	85
Paciente #126	87	64	64	68.6
Paciente #128	144	107	107	94.8

Tabla 5: Protocolos de comida del paciente y su peso.

7.2 DESCRIPCIÓN DE LOS ENSAYOS REALIZADOS

Para la obtención de resultados del controlador multivariable bihormonal para el control de glucosa diseñado en este trabajo e implementado en SIMULINK se realizan una serie de ensayos descritos a continuación.

Los primeros ensayos han sido realizados con el paciente #117 ya que el controlador ha sido sintonizado para ese sujeto. Posteriormente se realizarán otros ensayos con los otros dos pacientes para comprobar la respuesta del controlador en diferentes sujetos.

Los resultados obtenidos por el controlador multivariable implementado en SIMULINK se compararán con los resultados obtenidos por el simulador del Imperial College London implementado mediante código en MATLAB y que utiliza

dos controladores independientes, un PID para la infusión de insulina añadido en este trabajo y un PD para la infusión de glucagón.

Todos los ensayos tienen una duración de 27 horas y en todos los casos hay tres ingestas de comida y, además, en las simulaciones se supone que los parámetros del modelo no sufren variaciones diarias, aunque sí que se modificarán estos parámetros en las diferentes simulaciones.

7.2.1 ENSAYOS CON EL PACIENTE #117

Los primeros ensayos realizados son con el paciente #117 ya que los controladores han sido sintonizados para ese sujeto. Estos ensayos incluyen:

- **Comportamiento en condiciones iniciales**, es decir, la simulación se realiza con los mismos parámetros que había introducidos al realizar el sintonizado del controlador. Este ensayo debería proporcionar los mejores resultados en el control de la glucemia.
- Robustez ante **variaciones de parámetros**. Se modifica en un porcentaje determinado uno o varios parámetros antes de realizar la simulación y se comprueba si el control del nivel de glucosa sigue siendo bueno. Los parámetros que se han modificado son:
 - S_I
 - S_N
 - V_I
 - $t_{\max G}$
 - $S_I + V_I$
 - $S_I + V_I + t_{\max G}$
- Fiabilidad ante **variaciones en la cantidad de carbohidratos** ingeridos. De la misma forma, se aumentará y disminuirá la cantidad de carbohidratos ingeridos y se verificará si el control de la glucemia es adecuado. En concreto, en primer lugar se han modificado por separado el desayuno y la comida y en segundo lugar todas las comidas a la vez.

7.2.2 ENSAYOS CON OTROS PACIENTES

Además de los ensayos descritos arriba, el controlador también se usará para comprobar su funcionamiento con otros pacientes, como son el #126 y el #128.

7.3 SINTONIZADO DEL CONTROLADOR

Como se ha indicado anteriormente, el controlador ha sido sintonizado para los parámetros que definen al paciente #117. El sintonizado ha sido totalmente heurístico, obteniendo:

- Controlador multivariable bihormonal (PD).
 - $P=8e-07$
 - $D=6.01e-05$

- Controlador con PID para infusión de la insulina.
 - $P=0.004$
 - $I=0.000015$
 - $D=0.65$

- Controlador PD para la infusión de glucagón.
 - $P=0.002$
 - $D=0.01$

Por otro lado, en lo que respecta a la glucosa de referencia, ésta se ha ajustado a 109 mg/dl en el controlador multivariable.

8 RESULTADOS OBTENIDOS

8.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se muestran los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados para el controlador multivariable bihormonal implementado en SIMULINK. Estos resultados se compararán con los obtenidos por el simulador implementado mediante código en MATLAB y que utiliza dos controladores independientes, un PID para la infusión de insulina y un PD para la infusión de glucagón.

Para la presentación de los datos obtenidos se usarán tablas, mientras que los gráficos únicamente se usarán en los casos más relevantes.

En la presentación de los resultados se han usado varias abreviaturas para designar a los diferentes controladores:

PID I	Corresponde al controlador PID para el control de la infusión de insulina implementado en MATLAB. El controlador de la infusión de glucagón se ha desactivado. Así se consigue un controlador "clásico" que solo puede administrar insulina.
PID I+PD G	Sistema formado por dos controladores independientes, el PID para el control de insulina y el PD para el control de glucagón. Implementado en MATLAB.
MULTI	Corresponde al controlador multivariable bihormonal diseñado en este trabajo e implementado en SIMULINK.

Tabla 6: Abreviaturas de los controladores usados para la obtención de resultados.

Además también es importante explicar los datos recogidos en las tablas:

% Hipogl	Porcentaje de tiempo del total de la simulación en el que el nivel de glucosa es inferior a 70 mg/dl.
% Normal	Porcentaje de tiempo del total de la simulación en el que el nivel de glucosa se encuentra entre 70 mg/dl y 180 mg/dl.
% Hipergl	Porcentaje de tiempo del total de la simulación en el cual el nivel de glucosa supera los 180 mg/dl.
Max Gluc (mg/dl)	Máximo del nivel de glucosa durante la simulación.
Min Gluc (mg/dl)	Mínimo del nivel de glucosa durante la simulación.

Tabla 7: Abreviaturas de los datos recogidos en las tablas.

8.2 ENSAYO EN CONDICIONES INICIALES

En la Tabla 8 se recogen los resultados obtenidos para el primer ensayo, en el que se comparan los diferentes controladores sin variaciones de ningún parámetro en el paciente #117.

	% Hipogl	% Normal	% Hiperg	Max Gluc (mg/dl)	Min Gluc (mg/dl)
PID I	6.77%	82.77%	10.46%	234.78	64.87
PID I+PD G	0%	89.54%	10.46%	234.78	77.04
MULTI	0%	96.73%	3.27%	206.19	99.83

Tabla 8: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores en las condiciones iniciales.

Los gráficos de concentración de glucosa a lo largo de las 27 horas de simulación y la cantidad de insulina y glucagón administrados son:

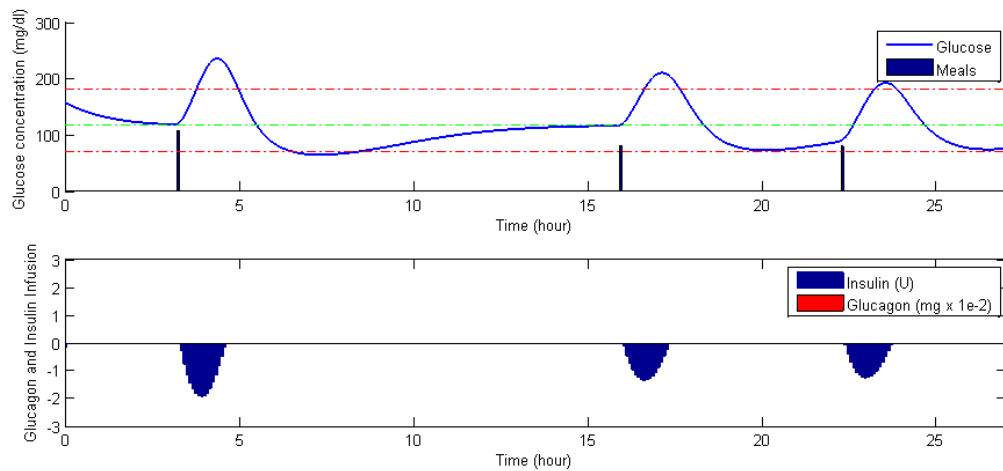


Figura 26: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el controlador PID I.

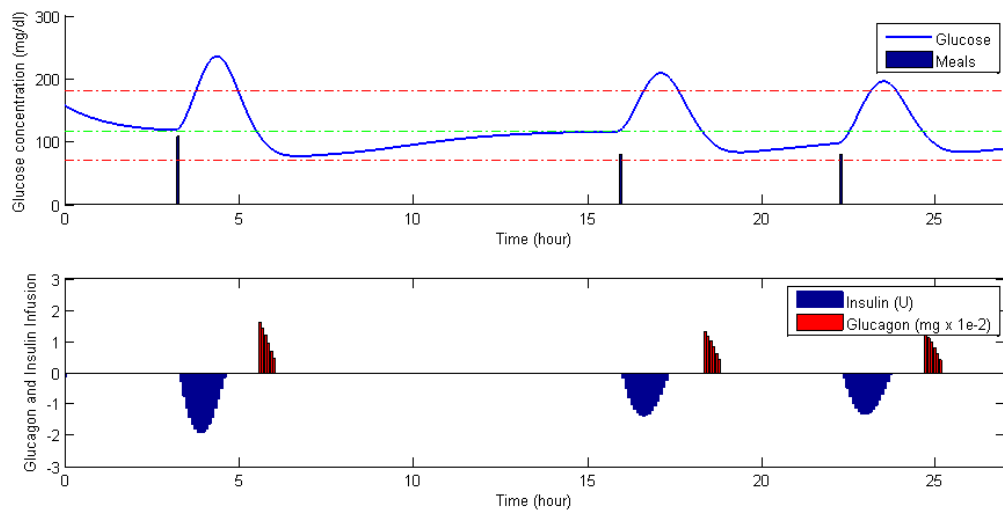


Figura 27: Nivel de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el controlador PID I+PD G.

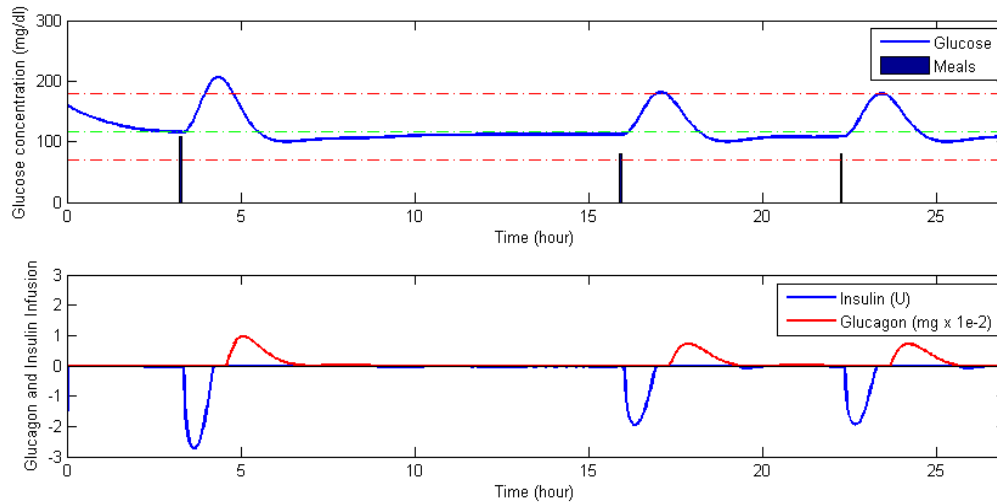


Figura 28: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el controlador multivariable.

8.3 ENSAYOS CON VARIACIONES EN LOS PARÁMETROS

En tablas que se muestran a continuación se recogen los resultados obtenidos tras variar en un porcentaje diferentes parámetros del modelo:

Con este ensayo se desea comprobar la robustez de los controladores frente a las variaciones diarias que sufren los pacientes en su sistema fisiológico y que afectan al control de la diabetes.

8.3.1 VARIACIÓN DE S_I

El primer parámetro modificado es la sensibilidad de la insulina, S_I . Este parámetro se ha modificado un $\pm 15\%$ y un $\pm 30\%$:

S_I	% Hipoglucemia			% Normal			% Hiperglucemia		
	PID I	PID I+ PD G	MULTI	PID I	PID I+ PD G	MULTI	PID I	PID I+ PD G	MULTI
15%	11.07%	0.00%	0.00%	79.08%	90.15%	94.80%	9.85%	9.85%	5.20%
-15%	1.23%	0.00%	0.00%	87.08%	88.61%	95.28%	11.69%	11.38%	4.72%
30%	16.31%	0.61%	0.00%	74.46%	89.84%	94.64%	9.23%	9.53%	5.36%
-30%	0.00%	0.00%	0.00%	87.08%	87.07%	96.44%	12.92%	12.93%	3.56%

Tabla 9: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de S_I .

El controlador multivariable es el que más robustez presenta y consigue que el nivel de glucosa esté, en promedio, dentro del rango deseado un 95.29% del tiempo de simulación.

8.3.2 VARIACIÓN DE V_I

El segundo parámetro modificado es el volumen de distribución de insulina. En la Tabla 10 se recogen los resultados de la variación de V_I un $\pm 40\%$

V_I	% Hipoglucemia		% Normal		% Hiperglucemia	
	PID I+ PD G	MULTI	PID I+ PD G	MULTI	PID I+ PD G	MULTI
40%	0.00%	0.00%	87.38%	96.54%	12.62%	3.46%
-40%	3.08%	0.00%	88.92%	94.38%	8.00%	5.62%

Tabla 10: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de V_I .

La disminución de V_I provoca que el controlador PID I+PD G llegue a niveles de hipoglucemia, cosa que no ocurre con el controlador multivariable.

8.3.3 VARIACIÓN DE V_I Y S_I

En este caso se ha modificado tanto el volumen de distribución de insulina como la sensibilidad de la insulina. Las combinaciones elegidas han sido $V_I-30\%$, $S_I+30\%$ para favorecer la hipoglucemia y $V_I+30\%$, $S_I-30\%$ para favorecer la hiperglucemia.

$V_I + S_I$	% Hipoglucemia		% Normal		% Hiperglucemia	
	PID I+ PD G	MULTI	PID I+ PD G	MULTI	PID I+ PD G	MULTI
$V_I -30\%$; $S_I +30\%$	6.15%	0.00%	88.61%	95.76%	5.23%	4.24%
$V_I +30\%$; $S_I -30\%$	0.00%	0.00%	86.15%	94.34%	13.84%	5.66%

Tabla 11: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de V_I y S_I .

Como se observa en la Tabla 11 el controlador multivariable ofrece mejores resultados para ambas pruebas, mientras que el controlador PID I+PD G en la primera prueba llega a zonas de hipoglucemia.

8.3.4 VARIACIÓN DE S_N

El tercer parámetro modificado es la sensibilidad del glucagón. Como la cantidad de glucagón administrada a los pacientes es menor que la cantidad de insulina, la modificación de S_N tiene una menor repercusión en el control del nivel de glucosa que S_I .

S_N	% Hipoglucemia			% Normal			% Hiperglucemia		
	PID I	PID I+ PD G	MULTI	PID I	PID I+ PD G	MULTI	PID I	PID I+ PD G	MULTI
15%	6.77%	0.00%	0.00%	82.77%	89.54%	96.77%	10.46%	10.46%	3.23%
-15%	6.77%	0.00%	0.00%	82.77%	89.85%	95.52%	10.46%	10.15%	4.48%
30%	6.77%	0.00%	0.00%	82.77%	89.55%	95.77%	10.46%	10.45%	4.23%
-30%	6.77%	0.00%	0.00%	82.77%	89.84%	95.65%	10.46%	10.16%	4.35%

Tabla 12: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de S_N .

Como se puede observar, los resultados del controlador clásico no varían, algo lógico ya que no dispone de infusión de glucagón.

En la Figura 29 se muestra una comparación del controlador multivariable ajustado con $S_I+30\%$ y $S_I-30\%$. Se observa que al disminuir la sensibilidad del glucagón es necesario aumentar su cantidad administrada (en rojo).

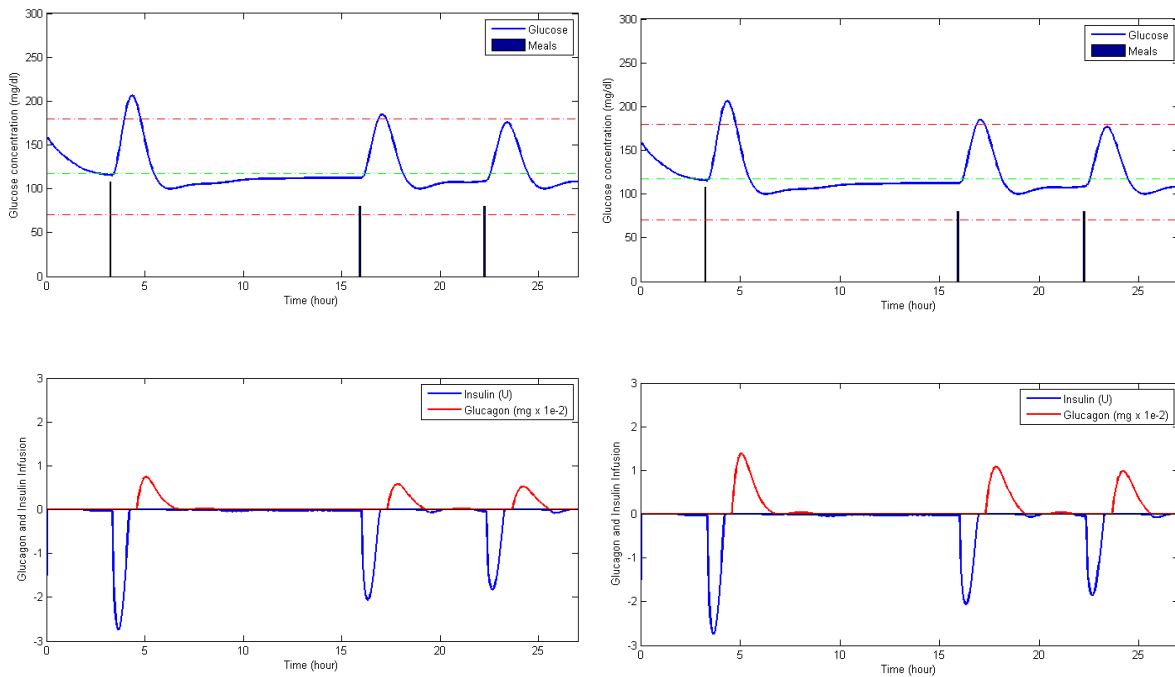


Figura 29: Variación del parámetro S_I en el controlador multivariable bihormonal.

Izquierda: $S_I+30\%$ | Derecha: $S_I-30\%$

8.3.5 VARIACIÓN DE T_{MAXG}

El cuarto parámetro modificado es el tiempo hasta alcanzar el pico de glucosa desde que se realiza una ingesta de comida.

t_{maxG}	% Hipoglucemia		% Normo		% Hiperglucemia	
	PID I+ PD G	MULTI	PID I+ PD G	MULTI	PID I+ PD G	MULTI
20%	0.00%	0.00%	91.38%	98.38%	8.62%	1.62%
-20%	3.38%	0.00%	84.92%	91.84%	11.70%	8.16%

Tabla 13: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de t_{maxG} .

Al disminuir t_{maxG} la concentración de glucosa en sangre aumenta más rápido, provocando un incremento del tiempo en zona hiperglucémica. Además, en el controlador PID I+PD G aumenta de forma considerable la oscilación de la respuesta, mientras que el controlador multivariable ofrece un buen control. En la Figura 30 se comparan las respuestas obtenidas por ambos controladores:

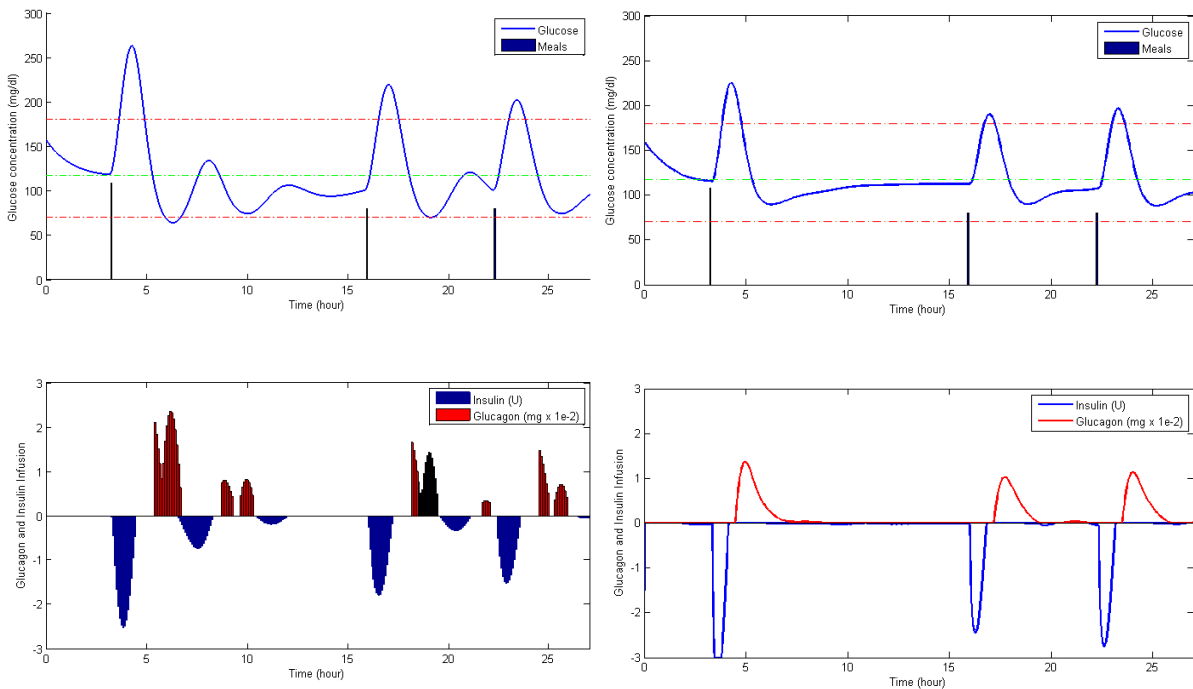


Figura 30: Comparación entre los diferentes controladores para una variación de t_{maxG} de -20%. Izquierda: PID I+PD G | Derecha: Controlador multivariable.

8.3.6 VARIACIÓN DE V_I , S_I Y T_{MAXG}

Por último se modifican al mismo tiempo los parámetros V_I , S_I y T_{MAXG} y se obtienen los resultados presentados en la Tabla 14:

$V_I + S_I + t_{maxG}$	% Hipoglucemia		% Normo		% Hiperglucemia	
	PID I+ PD G	MULTI	PID I+ PD G	MULTI	PID I+ PD G	MULTI
VI -10%; SI +20%; TMAXG -10%	3.07%	0.00%	87.69%	93.65%	9.23%	6.35%
VI +10%; SI -20%; TMAXG +10%	0.00%	0.00%	88.31%	97.87%	11.69%	2.15%

Tabla 14: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones de V_I , S_I y t_{maxG} .

El controlador multivariable es el que mejor resultado obtiene, manteniendo la concentración de glucosa más del 95% del tiempo en la zona deseada.

8.4 ENSAYOS CON VARIACIÓN EN LAS COMIDAS

El siguiente ensayo realizado consiste en aumentar o disminuir la cantidad ingerida de hidratos de carbono. En primer lugar se modifica únicamente una de las ingestas y, finalmente, se modifican todas a la vez.

D_G	% Hipoglucemia			% Normal			% Hiperglucemia		
	PID I	PID I+ PD G	MULTI	PID I	PID I+ PD G	MULTI	PID I	PID I+ PD G	MULTI
Desayuno +20%	8.31%	0.00%	0.00%	80.92%	89.54%	94.73%	10.77%	10.46%	5.27%
Desayuno -20%	4.00%	0.00%	0.00%	86.15%	89.85%	98.05%	9.85%	10.15%	1.95%
Comida +20%	9.23%	0.00%	0.00%	80.00%	88.92%	94.39%	10.77%	11.08%	5.61%
Comida -20%	6.75%	0.00%	0.00%	83.10%	90.15%	95.99%	10.15%	9.85%	4.01%
Todas +20%	10.7%	0.00%	0.00%	77.23%	87.69%	93.65%	12.00%	12.31%	6.35%
Todas -20%	4.00%	0.00%	0.00%	89.23%	92.92%	98.79%	6.77%	7.08%	1.21%
Todas +40%	18.76	0.00%	0.00%	67.38%	86.46%	89.70%	13.84%	13.54%	10.3%
Todas -40%	0.00%	0.00%	0.00%	97.23%	97.23%	100.0%	2.77%	2.77%	0.00%

Tabla 15: Comparación entre los resultados obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones en la cantidad de hidratos de carbono ingeridos.

D _G	Max Glucosa (mg/dl)			Min Glucosa (mg/dl)		
	PID I	PID I+ PD G	MULTI	PID I	PID I+ PD G	MULTI
Desayuno +20%	255.78	255.78	223.28	62.76	74.47	100.01
Desayuno -20%	213.19	213.19	187.24	68.09	78.84	99.89
Comida +20%	234.78	234.78	206.19	64.87	77.04	99.74
Comida -20%	234.78	234.78	206.19	64.87	77.04	99.60
Todas +20%	255.78	255.78	214.56	62.76	74.47	99.71
Todas -20%	213.19	213.19	187.24	68.09	78.84	100.28
Todas +40%	275.97	275.97	233.6	61.12	72.69	99.60
Todas -40%	190.93	190.93	171.94	72.72	83.96	101.09

Tabla 16: Máximos y mínimos del nivel de glucosa obtenidos por los diferentes controladores ante variaciones en la cantidad de hidratos de carbono ingeridos.

En ambas tablas se muestra que el controlador multivariable obtiene los mejores resultados para variaciones en la cantidad de carbohidratos ingeridos. Por otro lado, el controlador clásico PID I produce que la concentración de glucosa esté en zonas de hipoglucemia un tiempo elevado, además de alcanzar picos de glucemia bastante grandes. Por otro lado, el controlador multivariable y el controlador PID I+PD G se ayudan del glucagón para no alcanzar la hipoglucemia. En la siguiente figura se comparan sus perfiles glucémicos:

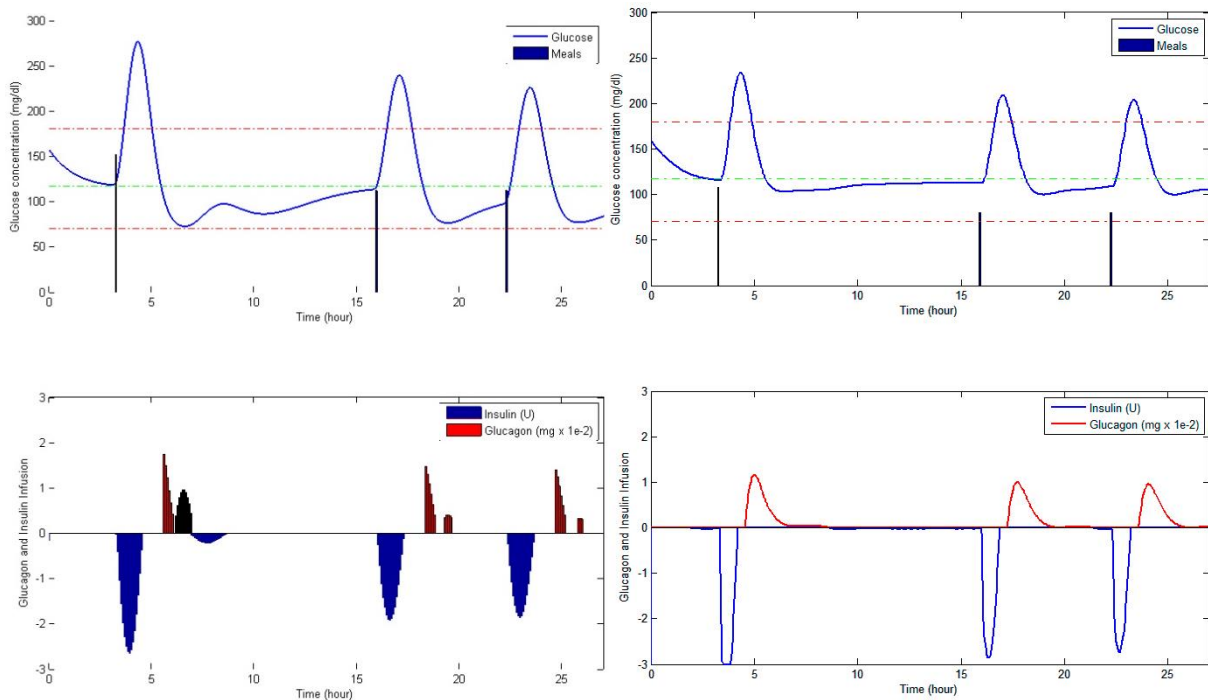


Figura 31: Comparación entre los diferentes controladores para una variación en todas las comidas de +40%. Izquierda: PID I+PD G | Derecha: Controlador multivariable.

8.5 ENSAYOS CON OTROS PACIENTES

Una vez realizados los ensayos con variaciones en algunos parámetros y en las comidas, el último ensayo consiste en realizar la simulación con los datos de otros pacientes, es decir, se modifican todos los parámetros. Los datos de estos pacientes se pueden consultar en el apartado 7.1.

8.5.1 PACIENTE #126

Primero se ensaya con el paciente #126. Para ello, sin modificar en ningún momento los valores del controlador se realiza la simulación, obteniendo los resultados mostrados en la Tabla 17:

#126	% Hipogl	% Normal	% Hiperg	Max Gluc (mg/dl)	Min Gluc (mg/dl)
PID I+PD G	0.00%	79.38%	20.62%	295.21	96.02
MULTI	0.00%	95.92%	4.08%	200.34	111.64

Tabla 17: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores para el paciente #126.

Como se puede observar, el controlador PID I+PD G no logra un buen control, permitiendo que el valor máximo de glucosa alcance los 295 mg/dl y que el tiempo en zona hiperglucémica supere el 20%. Por otro lado, el controlador multivariable sí que consigue un control mucho mejor, con casi un 96% del tiempo en la zona deseada, consiguiéndolo gracias a administrar una cantidad de insulina superior tras cada ingesta.

En la Figura 32 y la Figura 33 se muestra el perfil glucémico obtenido:

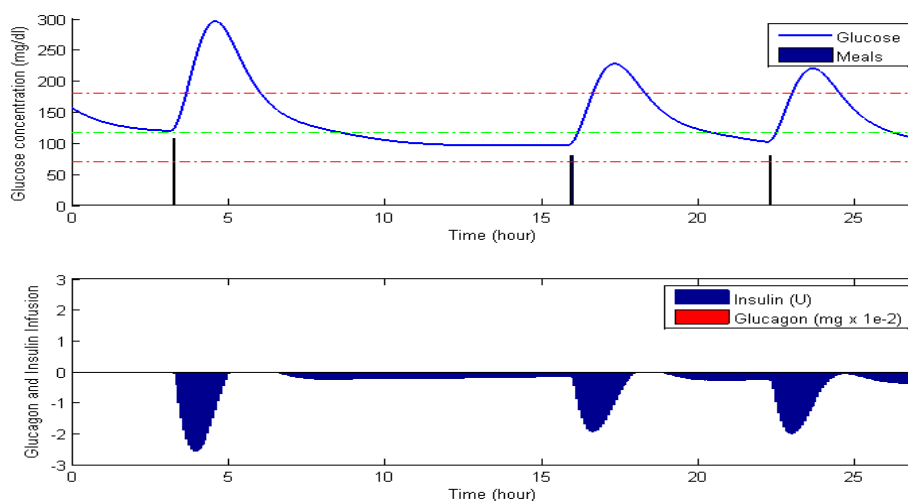


Figura 32: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el paciente #126 utilizando el controlador PID I+PD G.

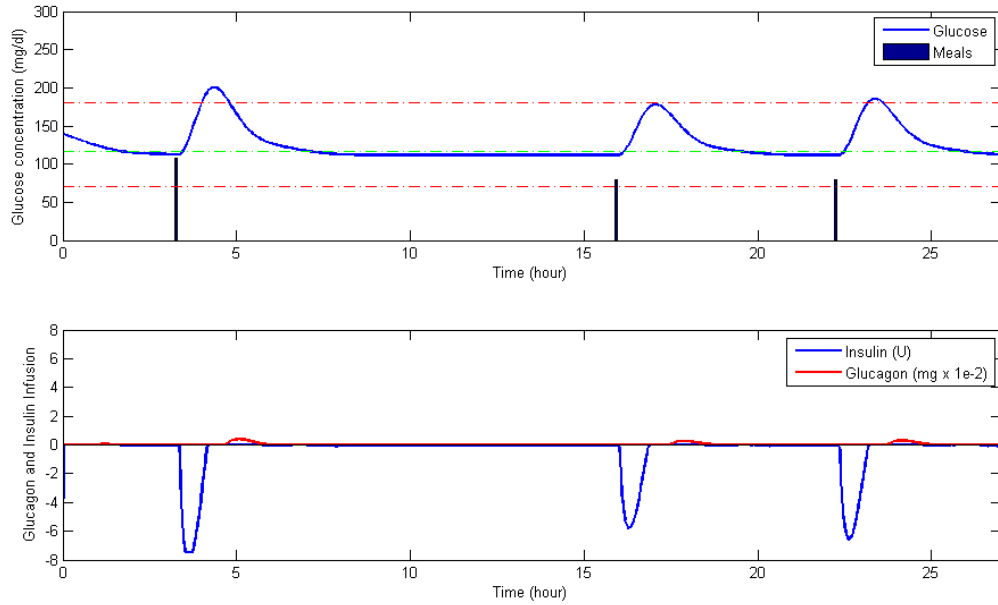


Figura 33: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el paciente #126 utilizando el controlador multivariable.

8.5.2 PACIENTE #128

Por último se ensaya con el paciente #128. Los resultados obtenidos por ambos controladores se muestran en la Tabla 18.

#128	% Hipogl	% Normal	% Hiperg	Max Gluc (mg/dl)	Min Gluc (mg/dl)
PID I+PD G	0.00%	80.92%	19.08%	267.64	89.49
MULTI	0.00%	65.39%	34.61%	244.82	92.97

Tabla 18: Comparación de los resultados obtenidos por los diferentes controladores para el paciente #128.

En este caso el controlador multivariable ofrece un resultado peor que el controlador PID I+PD G, con un 34.6% del tiempo de la simulación alcanzando valores hiperglucémicos. Sin embargo, consigue evitar la hipoglucemia y que el pico máximo de insulina es menor.

En la Figura 34 y 35 se muestra gráficamente los resultados obtenidos por ambos controladores durante la simulación.

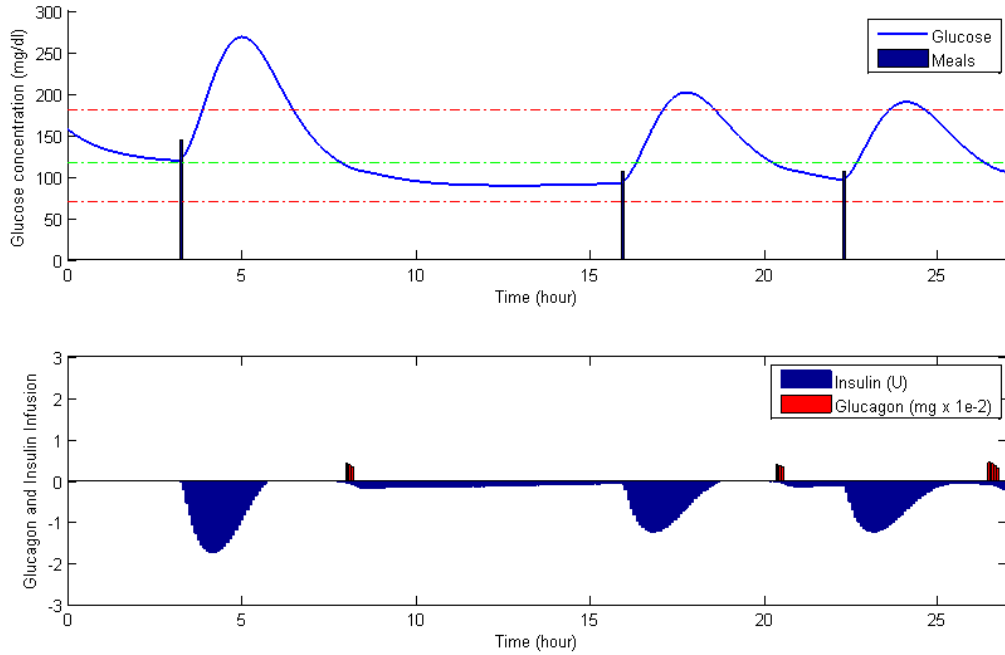


Figura 34: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el paciente #128 utilizando el controlador PID I+PD G.

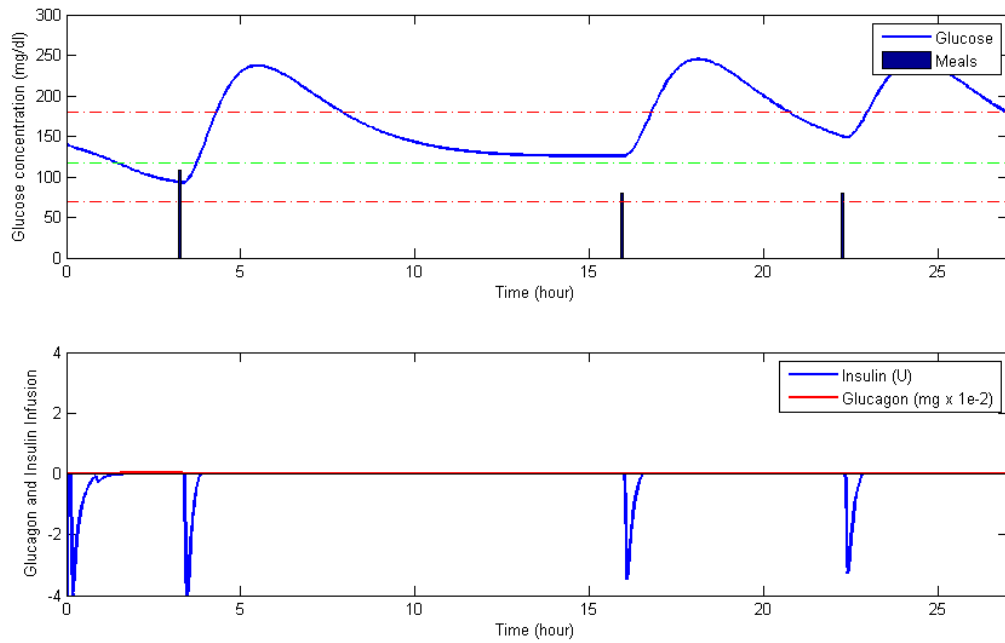


Figura 35: Concentración de glucosa e infusión de insulina y glucagón para el paciente #128 utilizando el controlador multivariable.

8.5.2.1 RESINTONIZADO DEL CONTROLADOR PARA EL PACIENTE #128

Para mejorar los resultados obtenidos en la simulación anterior se puede resintonizar el controlador, de forma que se consiga un mejor control del nivel de glucosa en sangre para este paciente.

Para ello, se ha modificado el controlador multivariable bihormonal con los siguientes valores:

- $P=5e-06$
- $D=3e-06$

obteniendo los siguientes resultados:

#128_Resintoniz	% Hipogl	% Normal	% Hiperg	Max Gluc (mg/dl)	Min Gluc (mg/dl)
MULTI	0.00%	87.33%	12.67%	216.46	108.43

Tabla 19: Resultados obtenidos por el controlador multivariable resintonizado para el paciente #128.

Como se puede observar, gracias al resintonizado se ha pasado de un 65% del tiempo en la zona deseada a un 87% y aún sería posible mejorar aún más los resultados, por ejemplo, modificando la referencia a un valor más pequeño.

En la Figura 36 se muestra el perfil glucémico obtenido con el nuevo sintonizado:

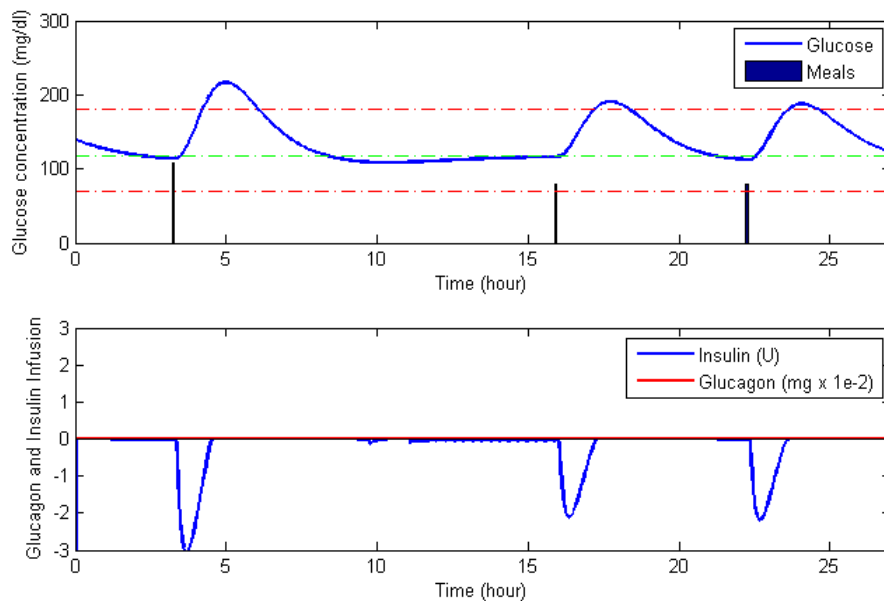


Figura 36: Perfil glucémico obtenido por el controlador multivariable resintonizado para el paciente #128.

9 CONCLUSIONES

La diabetes representa un gran problema de salud pública y cuenta con millones de personas afectadas en todo el mundo. El control de la enfermedad por parte de la persona diabética es en la actualidad una tarea pesada y de gran estrés ya que requiere la supervisión de la diabetes de manera continua y a lo largo de toda la vida. Además, el control de la enfermedad es una tarea muy complicada y son comunes las complicaciones a causa de un control inadecuado.

En la búsqueda de una solución a estos problemas aparece el páncreas artificial. Sin embargo, el diseño de un controlador que sea capaz de dirigir los diferentes dispositivos que forman el páncreas artificial no es un trabajo fácil.

En este trabajo se ha presentado un nuevo algoritmo de control multivariable del nivel de glucosa, el cual es capaz de controlar la infusión exógena de insulina y de glucagón con un único controlador. Este tipo de controlador es una gran alternativa al controlador clásico, formado por un PID o un MPC, que únicamente es capaz de controlar la infusión de insulina.

El controlador multivariable bihormonal se ha comparado con el controlador clásico y, además, con un sistema de control bihormonal formado por dos controladores independientes: un PID para la infusión de insulina y un PD para el control de glucagón.

Los resultados obtenidos por este trabajo y otros estudios demuestran la validez de un controlador bihormonal para evitar la hipoglucemia cuando la infusión de insulina ha sido sintonizada demasiado agresiva o cuando se produzca una bajada de la glucemia por cualquier otro motivo.

A pesar de que el algoritmo de control multivariable ha sido probado únicamente con datos de 3 pacientes, los resultados obtenidos sugieren que se podría extender este control a cualquier otro paciente con un pequeño resintonizado del controlador para adaptarlo a cada persona.

En comparación con el controlador clásico que administra únicamente insulina, gracias al uso de glucagón, un controlador bihormonal permite un ajuste más agresivo de la infusión de insulina, disminuyendo así más rápidamente los altos valores de concentración de glucosa.

En lo que respecta a este trabajo, los resultados obtenidos han mostrado un mejor control utilizando un controlador multivariable que el realizado por sus adversarios. El controlador multivariable ha conseguido en gran parte de los ensayos el valor mínimo de la glucosa máxima y, además, en ningún ensayo ha alcanzado niveles de hipoglucemia. También, el controlador multivariable se ha mostrado más robusto frente a variaciones de los parámetros de los pacientes y de la cantidad de hidratos de carbono ingeridos.

Por lo tanto, en vista a los resultados obtenidos en este trabajo, se puede concluir que un controlador multivariable bihormonal realiza un mejor control glucémico que el controlador clásico y que el controlador bihormonal formado por dos controladores independientes.

10 TRABAJOS FUTUROS

La búsqueda del páncreas artificial es una línea de investigación que sigue abierta y, por tanto, es seguro que aparecerán nuevas mejoras de los dispositivos que lo forman, del algoritmo de control y de los simuladores disponibles.

En lo que respecta al simulador utilizado, son varias las mejoras que se pueden realizar para hacer el modelo más realista y mejorar los resultados.

- Por un lado, el modelo utilizado es un modelo simple y hay muchas cosas que afectan a la concentración de glucosa que no se han tenido en cuenta,
- además, el simulador únicamente ha sido probado con tres pacientes, luego se puede añadir una librería de pacientes virtuales con diabetes mellitus tipo 1,
- del mismo modo, se puede añadir una librería de comidas variadas,
- proponer glucosas de referencia diferentes y variables a lo largo del día y,
- por último, utilizar un modelo de paciente con una amplia gama de variabilidad.

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

11 REFERENCIAS

➔ PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

- Bergman, R., Cobelli, Ider, Y., & Bowden, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology*.
- Damiano, E. R., Russell, S. J., Firas H. El-Khatib, P., Manasi Sinha, M., M.P.H., K. L., McKeon, K., . . . Hillard, M. A. (2014). Outpatient Glycemic Control with a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*.
- Davis, E., Johnson, S., & Cooper, M. (2013). Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetes care*.
- El-Khatib, Rusell, Nathan, Sutherlin, & Damiano. (2010). A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Science Translational Medicine*.
- Herrero, P., Georgiou, P., Oliver, N., Reddy, M., Johnston, D., & Toumazou, C. (2013). A Composite Model of Glucagon-Glucose Dynamics for In Silico Testing of Bihormonal Glucose Controllers. *Journal of Diabetes Science and Technology*.
- Hovorka, Canonico, Chassin, Haueter, Massi-Benedetti, & Orsini Federici M, P. T. (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*.
- Hovorka, R., Kumareswaran, K., Harris, J., Allen, J. M., Elleri, D., & Xing, D. (2011). Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies. *BMJ*.
- III, F. J., Huyett, L. M., Lee, J. B., Zisser, H. C., & Dassau, E. (2014). Closed-Loop Artificial Pancreas Systems: Engineering the Algorithms. *Diabetes Care*.
- Man, C. D., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007). Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*.
- Monroy-Loperena, R., Solar, R., & Alvarez-Ramirez. (2004). Balanced control scheme for reactor/separador processes with material recycle. *Industrial & Engineering Chemistry Research*.
- Nimri, R., Muller, I., Atlas, E., Miller, S., Kordonouri, O., Bratina, N., . . . Phillip, M. (2013). Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: a single blind, randomized crossover trial-interim analysis. *Pediatr Diabetes*.

Pickup, J., & Mattock, M. (2001). Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*.

Velasco-Perez, A., Alvarez-Ramirez, J., & Solar-Gonzalez, R. (2011). Control múltiple entrada una salida (MISO) de un CSTR. *Revista mexicana de ingeniería química*.

➔ RECURSOS ONLINE

Fundación Internacional de la Diabetes (IDF), <http://www.idf.org>

Instituto Nacional de Estadística (INE), <http://www.ine.es>

Sociedad Española de la Diabetes, <http://www.sediabetes.org>

Estudia Diabetes, <http://www.estudiabetes.org/>

Wikipedia, <http://wikipedia.org>

American Diabetes Association, <http://www.diabetes.org/>

➔ LIBROS

The Handbook of Diabetes (Gareth Williams y John C. Pickup).

Cuadernos de ingeniería de proyectos III (Eliseo Gómez-Senent Martínez, Álvaro Torrealba López y Pablo Ferrer Gisbert).

Multivariable feedback control: analysis and design (Sigurd Skogestad y Ian Postlethwaite).

➔ PROYECTO FINAL DE CARRERA Y TESIS

Sistema de supervisión médica para pacientes de diabetes tipo I (Jose Boronat Salvador).

Multimodel Approaches for Plasma Glucose Estimation in Continuous Glucose Monitoring. Development of New Calibration Algorithms (Fátima Barceló Rico).

Uncertainty in Postprandial Model Identification in type 1 Diabetes (Alejandro José Laguna Sanz).

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

DOCUMENTO **II**

MANUAL DEL PROGRAMADOR

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

ÍNDICE DEL MANUAL DEL PROGRAMADOR

LISTA DE FIGURAS	102
LISTA DE TABLAS	103
1 INTRODUCCIÓN	105
2 CÁLCULO DE LAS FUNCIONES DE TRANSFERENCIA	106
3 SIMULACIÓN	108
3.1 Controlador.....	108
3.2 Modelo	109
3.3 Modificación de los datos	110
3.3.1 Introducción de las funciones de transferencia.....	110
3.3.2 Introducción de las constantes.....	111
3.3.3 Introducción de las comidas	112
3.3.4 Modificación del divisor	112
3.3.5 Sintonizado del controlador	113
4 REPRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	114

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Orden de ejecución de los archivos.....	105
Figura 2: Código utilizado para calcular las funciones de transferencia en el archivo fdt.m.....	107
Figura 3: Estructura del controlador en diagrama de bloques implementado en SIMULINK.....	108
Figura 4: Estructura en diagrama de bloques del modelo no lineal implementado en SIMULINK.	109
Figura 5: Introducción de las funciones de transferencia en potencias descendentes de s.	111
Figura 6: Ejemplo de introducción de las constantes.	111
Figura 7: Introducción de las comidas en el simulador. Incluye tres comidas: desayuno, comida y cena. DG(mg) representa la cantidad de carbohidratos ingeridos y BW(kg) es el peso del paciente.	112
Figura 8: Introducción de datos en el divisor de la señal de control. La entrada al divisor es μ , que representa la señal de control μ , mientras que las salidas son v y w	112
Figura 9: Introducción de los parámetros del controlador en el simulador de SIMULINK.....	113
Figura 10: Gráfico del perfil glucémico del paciente simulado.	115

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Variables de las entradas de fdt.m106

Tabla 2: Variables de las salidas de fdt.m107

Tabla 3: Variables del diagrama de bloques del controlador.109

Tabla 4: Variables del modelo no lineal implementado en SIMULINK.110

Tabla 5: Variables del archivo resultados.m.....114

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

1 INTRODUCCIÓN

El manual del simulador es un documento con carácter formativo que proporciona la información necesaria para modificar el simulador creado y obtener nuevos resultados.

Con la ayuda de este documento se espera que cualquier otra persona sea capaz de realizar pequeños cambios y lanzar la simulación o incluso hacer grandes modificaciones al software desarrollado con algunos conocimientos de programación.

Este documento está dividido en 4 capítulos durante los cuales se intentará explicar todo el desarrollo del simulador, incluyendo: el modelo, el controlador o la obtención de resultados.

El sistema de simulación desarrollado está formado por tres archivos diferentes:

- `simulador.slx` → es el propio simulador implementado en SIMULINK. Incluye el modelo glucorregulatorio y el controlador multivariable.
- `fdt.m` → permite obtener las funciones de transferencia necesarias para el simulador a partir de los parámetros del paciente.
- `resultados.m` → permite obtener los resultados, tanto numéricos como gráficos.

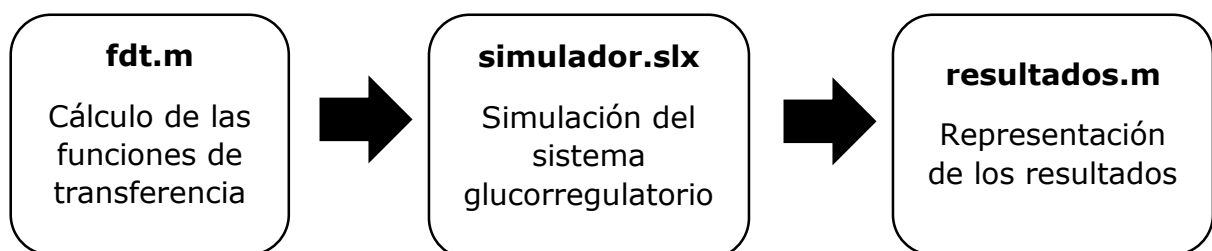


Figura 1: Orden de ejecución de los archivos.

A continuación se describe en detalle cada uno de los tres archivos desarrollados.

2 CÁLCULO DE LAS FUNCIONES DE TRANSFERENCIA

Para esta tarea se utilizará el archivo **fdt.m**. Este archivo creado con MATLAB permite obtener, a partir de los parámetros de cada paciente, las funciones de transferencia necesarias para realizar la simulación con el archivo simulador.slx.

De esta forma, este archivo se puede dividir en dos partes:

- las **entradas**, que son los parámetros de los pacientes y
- las **salidas**, que son las funciones de transferencia calculadas.

En la Tabla 1 se muestran las variables de entrada, mientras que en la Tabla 2 se muestran las variables de salida.

VARIABLE	UNIDADES	DESCRIPCIÓN
ke	min ⁻¹	Decaimiento de primer orden para la insulina en plasma.
VI	ml/kg	Volumen de distribución de insulina plasmática.
tmaxI	min	Tiempo de pico de absorción de insulina.
kn	min ⁻¹	Decaimiento de primer orden para el glucagón en plasma.
Vn	ml/kg	Volumen de distribución de glucagón plasmático.
tmaxN	min	Tiempo de pico de absorción de glucagón.
SI	min ⁻¹ ·μU/ml	Sensibilidad de la insulina.
p2	min ⁻¹	Constante que describe la dinámica de la acción de la insulina.
SN	min ⁻¹ ·μU/ml	Sensibilidad del glucagón.
p3	min ⁻¹	Constante que describe la dinámica de la acción del glucagón
tmaxG	min	Tiempo de pico de concentración de glucosa tras una ingesta
Ag	-	Biodisponibilidad de carbohidratos.
V	dl/kg	Volumen de distribución de glucosa.
BW	kg	Masa del paciente.
SG	min ⁻¹	Efectividad de la glucosa

Tabla 1: Variables de las entradas de fdt.m

VARIABLE	DESCRIPCIÓN
num_A	Numerador de la función de transferencia GA(s).
den_A	Denominador de la función de transferencia GA(s).
num_B	Numerador de la función de transferencia GB(s).
den_B	Denominador de la función de transferencia GB(s).
num_C	Numerador de la función de transferencia GC(s).
den_C	Denominador de la función de transferencia GC(s).
num_D	Numerador de la función de transferencia GD(s).
den_D	Denominador de la función de transferencia GD(s).
num_E	Numerador de la función de transferencia GE(s).
den_E	Denominador de la función de transferencia GE(s).
num_FLL_INV	Numerador de la función de transferencia FLL ⁻¹ (s).
den_FLL_INV	Denominador de la función de transferencia FLL ⁻¹ (s).
alfa	Constante alfa del modelo.
beta	Constante beta del modelo.

Tabla 2: Variables de las salidas de fdt.m

En la Figura 2 se muestra el código utilizado para calcular las funciones de transferencia.

```

%GA
num_A=1/(tmaxI^2*VI);
den_A=expand((ke+s)*(1/tmaxI+s)^2);
%GB
num_B=SI*p2;
den_B=[1 p2];
%GC
num_C=1/(tmaxN^2*Vn);
den_C=expand((kn+s)*(1/tmaxN+s)^2);
%GD
num_D=SN*p3;
den_D=[1 p3];
%GE
num_E=Ag*1/(tmaxG^2);
den_E=expand((s+1/tmaxG)^2);
%FLL^-1
num_FLL_INV=expand((s+ke)*(s+SG)*(s+p2)*(s+1/tmaxI)^2);
den_FLL_INV=expand((s+kn)*(s+SG)*(s+p3)*(s+1/tmaxN)^2);
%Alfa
Geq=117;
alfa=-Geq*SI*p2/(VI*tmaxI^2);
%Beta
beta=(1e6*Geq*SN*p3)/(Vn*tmaxN^2);

```

Figura 2: Código utilizado para calcular las funciones de transferencia en el archivo fdt.m.

Por tanto, gracias a este archivo, si se desea realizar la simulación con otro paciente, únicamente hay que modificar los valores de los parámetros de entrada e introducir las funciones de transferencia obtenidas en el simulador.

3 SIMULACIÓN

Para la realización de la simulación se utiliza el fichero **simulador.slx**. La simulación nos permitirá obtener todos los datos necesarios para verificar el funcionamiento del controlador y poder compararlo con otros controladores.

El archivo simulador.slx se puede dividir en dos partes: por un lado en controlador y por otro lado el modelo.

3.1 CONTROLADOR

En la Figura 3 se muestra la estructura del controlador en diagrama de bloques:

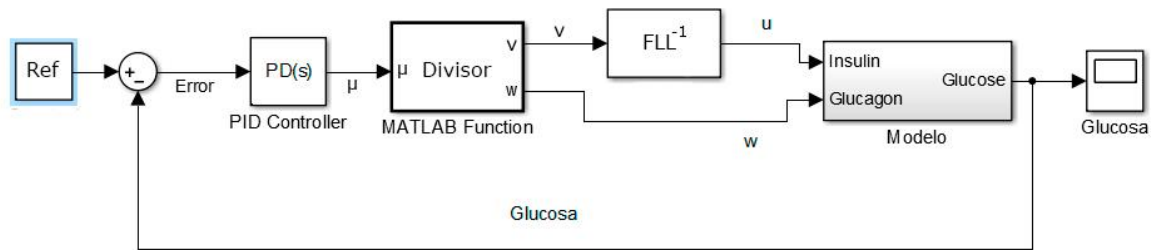


Figura 3: Estructura del controlador en diagrama de bloques implementado en SIMULINK

De izquierda a derecha tenemos:

- Referencia de glucosa, es la concentración de glucosa que se desea conseguir.
- Controlador PD, encargado de calcular la señal de control μ .
- Divisor de la señal de control, divide la señal μ en v y w (infusión de glucagón).
- Función de transferencia $FLL^{-1}(s)$, que transforma v en u (infusión de insulina).
- El modelo.
- La representación de la glucosa.

En la Tabla 3 se recogen las diferentes variables que aparecen en el diagrama de bloques.

VARIABLE	UNIDADES	DESCRIPCIÓN
μ	-	Señal de control calculada por el PD.
v	-	Entrada de control intermedia.
w	mg	Infusión de glucagón.
u	mU	Infusión de insulina
glucose	mg/dl	Concentración de glucosa.
error	mg/dl	Diferencia entre la referencia de glucosa y la concentración de glucosa.
referencia	mg/dl	Valor de glucosa deseado.

Tabla 3: Variables del diagrama de bloques del controlador.

3.2 MODELO

En lo que respecta al modelo, la estructura en diagrama de bloques es la siguiente:

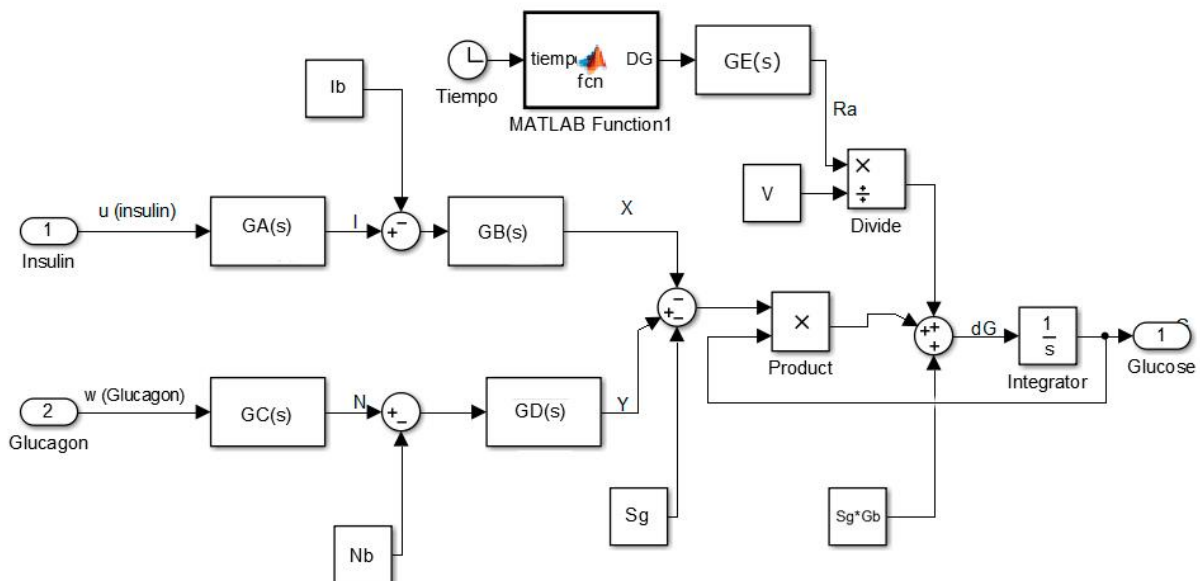


Figura 4: Estructura en diagrama de bloques del modelo no lineal implementado en SIMULINK.

donde $G_i(s)$ son las funciones de transferencia obtenidas con el archivo fdt.m.

Las variables que aparecen en el modelo se muestran en la Tabla 4:

VARIABLE	UNIDADES	DESCRIPCIÓN
I	mU/ml	Concentración de insulina en plasma.
X	mg/dl	Acción de la insulina en la producción de glucosa.
DG	mg	Cantidad de hidratos de carbono ingeridos.
N	mg/ml	Concentración de glucagón en plasma
Y	mg/dl	Acción del glucagón en la producción de glucosa.
dG	mg/dl	Derivada de la concentración de glucosa.
Ib	mU/dl	Insulina basal.
Sg	min ⁻¹	Efectividad de la glucosa.
Gb	mg/dl	Glucosa basal.
Nb	mg/ml	Glucagón basal.
Ra	mg/min/kg	Aparición de glucosa en plasma

Tabla 4: Variables del modelo no lineal implementado en SIMULINK.

3.3 MODIFICACIÓN DE LOS DATOS

Para modificar tanto los parámetros del controlador como del modelo, es recomendable seguir estos pasos en este orden:

1. Introducción de las funciones de transferencia.
2. Introducción de las constantes Ib, Nb, Sg, V y SG·Gb.
3. Introducción de las comidas.
4. Modificación del divisor.
5. Sintonizado del controlador.

3.3.1 INTRODUCCIÓN DE LAS FUNCIONES DE TRANSFERENCIA

Como se ha indicado anteriormente, las funciones de transferencia GA(s), GB(s), GC(s), GD(s), GE(s), FLL⁻¹(s) además de alfa y beta, se obtienen con el archivo fdt.m

Estas funciones de transferencia se introducen en potencias descendentes de s, tal y como se muestra en la Figura 5. Aunque se usa como ejemplo GA(s), las demás se introducen de la misma forma.

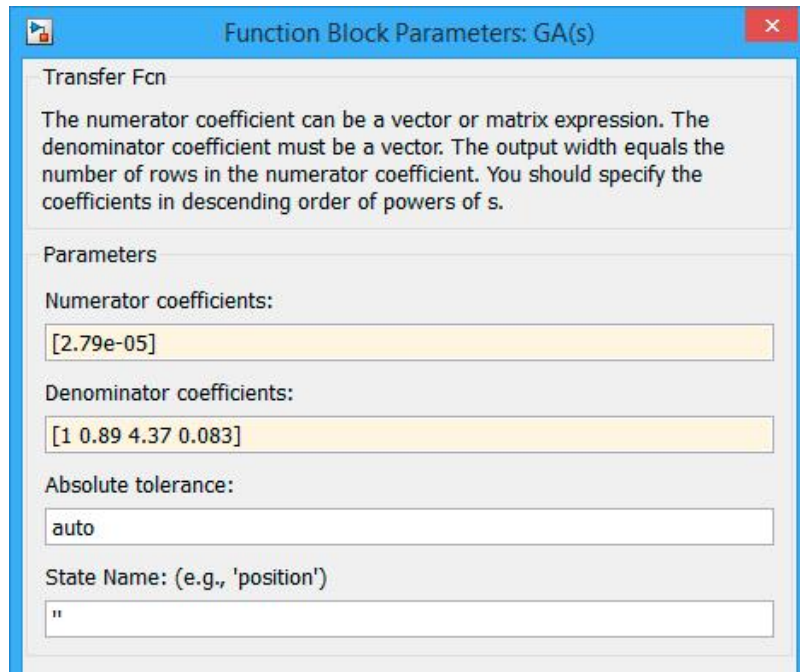


Figura 5: Introducción de las funciones de transferencia en potencias descendentes de s .

3.3.2 INTRODUCCIÓN DE LAS CONSTANTES

Las constantes se obtienen directamente en la identificación del paciente y no es necesario ningún fichero para calcularlas.

Como ejemplo, en la Figura 6 se muestra la insulina basal, I_b :

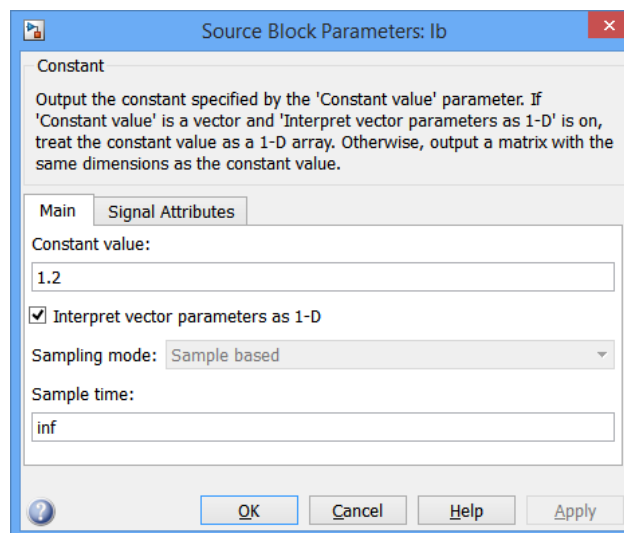


Figura 6: Ejemplo de introducción de las constantes.

3.3.3 INTRODUCCIÓN DE LAS COMIDAS

La introducción de comidas se realiza en el bloque MATLAB Function1 de la Figura 4, que tiene como entrada el tiempo y como salida la cantidad de hidratos de carbono ingeridos, DG . Es importante remarcar que la duración de las comidas simuladas es de un minuto.

```
function DG = fcn(tiempo)
    DG=0;
    BW=85;

    if (tiempo>200 && tiempo<201)
        DG=108*1000/BW;
    end
    if (tiempo>960 && tiempo<961)
        DG=80*1000/BW;
    end
    if (tiempo>1340 && tiempo<1341)
        DG=80*1000/BW;
    end
end
```

Figura 7: Introducción de las comidas en el simulador. Incluye tres comidas: desayuno, comida y cena. $DG(mg)$ representa la cantidad de carbohidratos ingeridos y $BW(kg)$ es el peso del paciente.

3.3.4 MODIFICACIÓN DEL DIVISOR

La modificación del divisor encargado de dividir la señal de control se realiza en el bloque MATLAB Function de la Figura 3. Se debe introducir los valores de alfa y beta obtenidos mediante el fichero fdt.m.

```
function [v,w] = fcn(mu)
    umbral=0;
    alfa=-4.044395257553710e-08;
    beta=0.036200838353796;

    w=mu/beta;
    v=0;

    if mu<umbral
        w=0;
        v=mu/alfa;
    end
end
```

Figura 8: Introducción de datos en el divisor de la señal de control. La entrada al divisor es μ , que representa la señal de control μ , mientras que las salidas son v y w .

3.3.5 SINTONIZADO DEL CONTROLADOR

Una vez introducidos los parámetros del paciente y las comidas, el último paso es sintonizar el controlador en el bloque PID Controller. Para ello el controlador tiene que ser de la forma $P + I \frac{1}{s} + D \frac{N}{1 + N \frac{1}{s}}$.

Controller parameters	
Proportional (P):	<input type="text" value="8e-07"/>
Integral (I):	<input type="text" value="4e-11"/>
Derivative (D):	<input type="text" value="6.01e-05"/>
Filter coefficient (N):	<input type="text" value="1"/>

[Compensator formula](#)

$$P + I \frac{1}{s} + D \frac{N}{1 + N \frac{1}{s}}$$

Figura 9: Introducción de los parámetros del controlador en el simulador de SIMULINK.

4 REPRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Una vez realizada la simulación en SIMULINK se crearán algunas variables en el workspace de MATLAB. Estas variables nos permitirán, gracias al archivo **resultados.m**, representar los resultados numéricos y toda la información obtenida de la simulación en un gráfico.

Las variables que forman este archivo se muestran en la Tabla 4.

VARIABLE	UNIDADES	DESCRIPCIÓN
MT	min	Vector de tiempos utilizada para la ingesta de comida.
MA	mg	Vector que almacena el instante en que se realiza cada comida.
glucose	mg/dl	Vector que contiene los niveles de glucosa obtenidos durante la simulación. Obtenido de SIMULINK.
insulin	mU	Vector que contiene la infusión de insulina realizada durante la simulación. Obtenido de SIMULINK.
glucagon	mg	Vector que contiene la infusión de glucagón realizada durante la simulación. Obtenido de SIMULINK.
tiempo	min	Vector de tiempos de la simulación. Obtenido de SIMULINK.
hiper	-	Contador que almacena el tiempo en la zona de hiperglucemia.
hipo	-	Contador que almacena el tiempo en la zona de hipoglucemia.
normal	-	Contador que almacena el tiempo en la zona de deseada.
max_gluc	mg/dl	Variable que almacena el valor máximo de glucemia obtenido durante la simulación.
min_gluc	mg/dl	Variable que almacena el valor mínimo de glucemia obtenido durante la simulación.

Tabla 5: Variables del archivo resultados.m.

Los resultados que muestra este archivo se pueden dividir en dos partes:

- Por un lado, los resultados numéricos necesarios para realizar las comparaciones entre diferentes controladores:
 - Porcentaje de tiempo en zona hipoglucémica (Glucosa < 70 mg/dl).
 - Porcentaje de tiempo en la zona deseada (70 < Glucosa < 180 mg/dl).
 - Porcentaje de tiempo en zona hiperglucémica (Glucosa > 180 mg/dl).
 - Valor máximo de la glucemia obtenida durante la simulación.
 - Valor mínimo de la glucemia obtenida durante la simulación.

- Por otro lado, un gráfico con el perfil glucémico obtenido en la simulación junto a la infusión de insulina y de glucagón como el que se muestra a continuación:

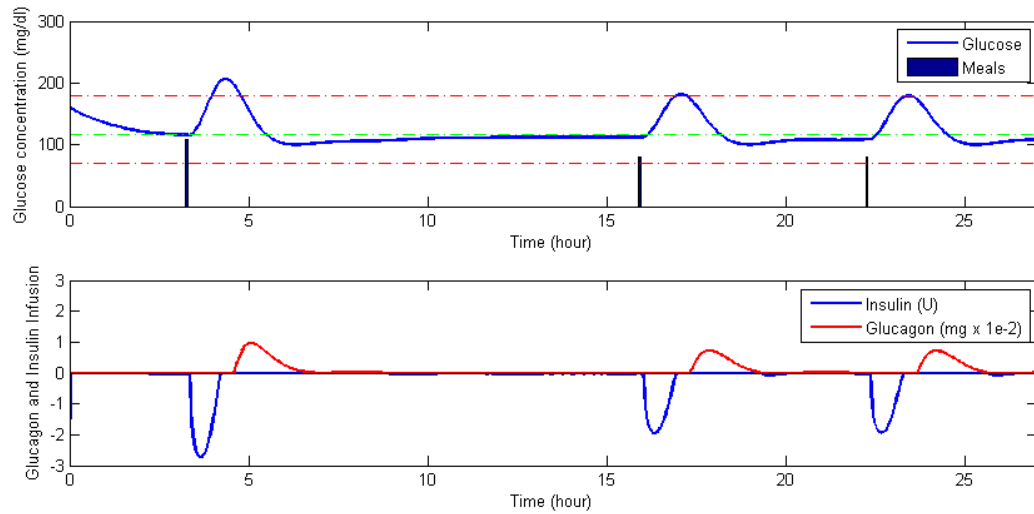


Figura 10: Gráfico del perfil glucémico del paciente simulado.

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

DOCUMENTO **III**

PRESUPUESTO

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

ÍNDICE DEL PRESUPUESTO

1	MANO DE OBRA	121
2	MATERIALES.....	122
2.1	Software utilizado.....	122
2.2	Hardware utilizado.....	122
3	CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS	123
4	CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS.....	124
5	PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN MATERIAL Y POR CONTRATA	125

Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1.

1 MANO DE OBRA

El precio de la mano de obra se ha obtenido a partir del coste por horas de un Graduado en Ingeniería Industrial. Como esta es la primera promoción de graduados y aún no hay referencias sobre su salario, este coste por horas es una estimación.

Para el cálculo del coste de la mano de obra se ha tenido en cuenta:

- Horas de trabajo: 300 horas.
- Precio por hora de un Graduado en Ingeniería Industrial: 22.5 €/hora.

Descripción	Coste (€/hora)	Horas	Importe
Mano de obra de Graduado en Ingeniería Industrial	22.5€	300 horas	6750.0€

2 MATERIALES

Los materiales utilizados para la realización del trabajo y sus características se detallan a continuación:

2.1 SOFTWARE UTILIZADO

Descripción	Importe
Sistema operativo: OS X Mavericks 10.9.2.	0€
MATLAB 2014 (versión comercial)	1000€
SIMULINK 2014 (versión comercial)	3000€
Microsoft Office 2010 (versión standard)	150€

2.2 HARDWARE UTILIZADO

Descripción	Importe
Ordenador personal portátil: MacBook Pro (2012). Características: procesador Intel Core i7 a 2,9GHz; 8GB de memoria ram, 750GB de disco duro y tarjeta gráfica de 1GB.	1300€

Tanto el software como el hardware utilizado tienen un periodo de amortización de cuatro años.

3 CUADRO DE PRECIOS UNITARIOS

Unidades de obra	Importe
<u>Unidad de obra: 1</u>	
Ordenador personal portátil MacBook Pro (2012) con el sistema operativo OS X Mavericks 10.9.2 y con Microsoft Office 2010 instalado.	136.98 € <i>Ciento treinta y seis euros con noventa y ocho céntimos.</i>
<u>Unidad de obra: 2</u>	
Instalación del software utilizado: MATLAB 2014 con SIMULINK.	275.22 € <i>Dos cientos setenta y cinco euros con veintidós céntimos.</i>
<u>Unidad de obra: 3</u>	
Búsqueda de información sobre la diabetes mellitus y diseño del controlador multivariable bihormonal para el control de la glucosa. Comparación de los resultados obtenidos con los controladores actuales.	6,817.50 € <i>Seis mil ochocientos diecisiete euros con cincuenta céntimos.</i>

4 CUADRO DE PRECIOS DESCOMPUESTOS

<u>Unidad de obra: 01</u>				
Ordenador personal portátil MacBook Pro (2012) con el sistema operativo OS X Mavericks 10.9.2 y con Microsoft Office 2010.				
	Precio Unitario	Uso	Amortización	Importe
Material				
1 MacBook Pro	1,300.00 €	3 meses	48 meses	81.25 €
1 OS X Mavericks	0.00 €	3 meses	48 meses	0.00 €
1 Microsoft Office	150.00 €	3 meses	48 meses	9.38 €
Mano de obra				
2h Graduado en Ingeniería Industrial	22.50 €	-	-	45.00 €
Medios auxiliares				
1%				1.35 €
Total				136.98 €

Unidad de obra: 02

Instalación del software utilizado: MATLAB 2014 con SIMULINK.

	Precio Unitario	Uso	Amortización	Importe
Materiales				
1 MATLAB 2014	1,000.00 €	3 meses	48 meses	62.50 €
1 SIMULINK 2014	3,000.00 €	3 meses	48 meses	187.50 €
Mano de obra				
1h Graduado en Ingeniería Industrial	22.50 €	-	-	22.50 €
Medios auxiliares				
1%				2.73 €
Total				275.22 €

Unidad de obra: 03

Búsqueda de información sobre la diabetes mellitus y diseño del controlador multivariable bihormonal para el control de la glucosa. Comparación de los resultados obtenidos con los controladores actuales.

	Precio Unitario	Importe
Mano de obra		
300h Graduado en Ingeniería Industrial	22.50 €	6,750.00 €
Medios auxiliares		
1%		67.50 €
Total		6,817.50 €

5 PRESUPUESTO DE EJECUCIÓN MATERIAL Y POR CONTRATA

Resumen por unidades de obras	Importe
01.- Equipo informático.	136.98 €
02.- Software necesario e instalación.	275.22 €
03.- Búsqueda de información y desarrollo del controlador.	6,817.50 €
TOTAL EJECUCIÓN MATERIAL	7,229.70 €
13% GASTOS GENERALES	939.86 €
6% BENEFICIO INDUSTRIAL	433.78 €
TOTAL EJECUCIÓN POR CONTRATA	8,603.34 €
21% I.V.A	1,806.70 €
TOTAL PRESUPUESTO	10,410.05 €

Asciende el presupuesto total a la cantidad de:
DIEZ MIL CUATROCIENTOS DIEZ EUROS CON CINCO CÉNTIMOS.