

Universidad Complutense
de Madrid



Universidad Nacional de
Educación a Distancia

Máster en Ingeniería de Sistemas y de Control

Control de insulina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II

Autor: D. Enrique M. M^a Alapont Puchalt

Director: Dr. D. Fernando Morilla García

curso 2013/2014

convocatoria de septiembre de 2014

Universidad Complutense
de Madrid



Universidad Nacional de
Educación a Distancia

Máster en Ingeniería de Sistemas y de Control

Control de insulina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II

Ingeniería de Control

Autor: D. Enrique M. M^a Alapont Puchalt

Director: Dr. D. Fernando Morilla García

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'E. Alapont Puchalt'.

AUTORIZACIÓN

Autorizo a la Universidad Complutense de Madrid y a la Universidad Nacional de Educación a Distancia a difundir y a utilizar con fines académicos, no comerciales y mencionando expresamente a su autor, tanto la memoria de este Trabajo Fin de Máster, como el código, la documentación y el prototipo desarrollado.

Madrid, 18 de septiembre de 2014

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'W. S. Lopez'.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la incapacidad o dificultad de aprovechar debidamente la glucosa, provocando un exceso que es excretado por el aparato urinario. Las dos variedades más importantes son la DM de tipo I (DM1) y la de tipo II (DM2). En ambos casos existe una ausencia (en la DM1) o deficiencia (en la DM2) en la secreción y uso de la principal hormona encargada del metabolismo de la glucosa: la insulina. En los casos más graves de DM2 y en todos los casos de DM1 la supervivencia y la calidad de vida de los enfermos depende de la correcta administración de insulina.

Se propone en este trabajo un procedimiento de gestión de las cantidades de insulina que los pacientes de DM2 deben inyectarse varias veces al día si no son capaces de controlar su glucemia de otro modo. Este procedimiento tiene por objeto mantener la glucemia de fondo en ayunas (basal y preprandial) dentro de unos límites adecuados y evitar hiperglucemias y sobre todo, hipoglucemias.

Los cambios a lo largo del día en el metabolismo de la glucosa y en el sistema endocrino hace que en los pacientes con DM2 sea interesante optar por un sistema de control que contemple por separado cada una de las tres fases del día en que las actividades diarias, de comidas y de medicación dividen el periodo diario.

El diseño de los controladores está basado en el concepto “caja negra” que prescinde del modelado del sistema metabólico humano para centrarse en los efectos que las variables de entrada tienen en la variable de salida. Al darse tres ciclos durante el periodo diario, mañana, tarde y noche, identificables porque al principio de cada ciclo ocurren los eventos que los caracterizan (la medida de glucemia, el cálculo e inyección de insulina y la comida importante del periodo), el controlador se ejecutará cada vez al principio del ciclo con objeto de calcular la dosis de insulina a inyectar. Se usa un controlador difuso basado en tabla para poder adaptarse mejor a las características de no linealidad y asimetría propias del metabolismo humano.

Se ha diseñado un modelo metabólico destinado a efectuar las pruebas *in silico* del sistema de control que lo validan frente a situaciones normales y anormales.

PALABRAS CLAVE

Control borroso, Diabetes Mellitus, glucemia, insulina, modelo, validación.

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN.....	15
1.1	LA ENFERMEDAD.....	15
1.1.1	Complicaciones agudas.....	15
1.1.2	Complicaciones crónicas.....	16
1.2	EL TRATAMIENTO.....	17
1.3	OBJETIVO DEL PROYECTO.....	19
1.4	ESTADO DE LA TÉCNICA.....	21
2	EL SISTEMA DE CONTROL.....	23
2.1	NECESIDADES DE CONTROL.....	23
2.2	PRINCIPIOS DE DISEÑO.....	25
2.3	EL CONTROLADOR DIFUSO.....	27
2.4	EL MODELO.....	29
2.4.1	Ingestión de alimentos.....	30
2.4.2	Ejercicio diario.....	31
2.4.3	Insulina plasmática.....	31
2.4.4	Simulación inicial en bucle abierto.....	33
2.4.5	Determinación del valor K.....	34
3	VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE CONTROL.....	37
3.1	LAS SIMULACIONES.....	37
3.1.1	Simulación de un paciente nuevo en el tratamiento.....	38
3.1.2	Simulación de una sobreingestión.....	39
3.1.3	Simulación de una sobredosis de insulina.....	40
3.1.4	Simulación de un ingreso en hospital.....	41
3.1.5	Simulación de variaciones en la sensibilidad a la insulina.....	42
3.1.6	Adaptación al efecto circadiano de 24 horas.....	43
3.2	RESUMEN Y CONCLUSIONES DE LA VALIDACIÓN.....	44
4	CONCLUSIONES.....	45
	REFERENCIAS.....	46
	BIBLIOGRAFÍA.....	48
	ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS.....	49
	ANEXOS.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Glucosa plasmática tras una comida con inyección simultánea de insulina.....	18
Figura 2: Denominaciones y tiempos.....	24
Figura 3: Esquema básico del sistema de control.....	25
Figura 4: Estructura del sistema de control para cada ciclo diario.....	25
Figura 5: Entrada/salida del controlador difuso.....	28
Figura 6: Evolución de la insulina tras la inyección (Weyer 1979, fig 1-B).....	32
Figura 7: Resultado de una simulación en condiciones iniciales.....	33
Figura 8: Glucemia plasmática de una simulación en bucle abierto.....	34
Figura 9: Gráfica de la función coste.....	35
Figura 10: Gráficas de coste en función de K (a) y Gp en función de K (b).....	35
Figura 11: Glucemia plasmática de una simulación en bucle cerrado.....	38
Figura 12: Glucemia plasmática al final de cada ciclo durante 14 días.....	39
Figura 13: Glucemia plasmática con una sobreingestión puntual.....	40
Figura 14: Glucemia plasmática al final de cada ciclo con una sobreingestión puntual.....	40
Figura 15: Glucemia plasmática con una sobredosis de insulina en el desayuno.....	41
Figura 16: Glucemia plasmática al final de cada ciclo tras un ingreso hospitalario.....	42
Figura 17: Glucemia plasmática tras disminuir la sensibilidad a la insulina un 50%.....	42
Figura 18: Glucemia plasmática tras aumentar la sensibilidad a la insulina un 50%.....	43
Figura 19: Glucemia plasmática tras considerar el efecto circadiano de 24 h.....	44

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tipos de insulina más importantes.(NDIC 2014).....	18
Tabla 2: Tabla de definición del controlador difuso CONTROLADOR(Gp);.....	28
Tabla 3: Distribución de la ingesta diaria de glucosa.....	31
Tabla 4: Lista de parámetros.....	38
Tabla 5: Lista de variables.....	38
Tabla 6: Valores de las variables en la simulación de 14 días.....	40
Tabla 7: Valores de las variables para una sobreingestión puntual.....	41
Tabla 8: Valores de las variables para una sobredosis de insulina.....	42
Tabla 9: Valores de las variables tras un ingreso hospitalario.....	43
Tabla 10: Valores de las variables para una pérdida de sensibilidad a la insulina.....	43
Tabla 11: Valores de las variables para una sensibilidad aumentada a la insulina.....	44

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LA ENFERMEDAD

La pérdida del control metabólico sobre los mecanismos de aporte de energía basados en la disponibilidad de glucosa en los diversos órganos del cuerpo humano deriva en un grupo de enfermedades conocidas como Diabetes Mellitus (DM). Todas ellas se caracterizan por la existencia de cantidades excesivas de glucosa en la sangre (hiperglucemia), lo cual provoca complicaciones vasculares y neurológicas de un modo que afecta muy seriamente a la calidad y esperanza de vida de los pacientes afectados. Fuentes citadas (Danaei 2011) por la OMS (WHO 2013) estimaban en 347 millones de personas las afectadas por la enfermedad en el año 2008, un 21% más de lo previsto en 1997 para 2010.

En lo que respecta al estudio de la enfermedad, su prevención, tratamiento, investigación y difusión, la organización más respetada y citada es la American Diabetes Association (ADA), entidad privada sostenida por socios, empresas colaboradoras y donantes, que es tomada como referencia por las demás. Otras también importantes son la International Diabetes Federation (IDF), que es una organización paraguas que cubre a más de 230 asociaciones de 170 países, la European Association for the Study of Diabetes y la OMS.

Las variantes más importantes de la DM son la del tipo 1 (DM1) y la del tipo 2 (DM2). La incidencia de la DM2 suele ser del orden de 10 veces superior a la de la DM1. En todos los casos la causa está en una deficiencia (DM2) o ausencia (DM1) de producción y utilización de la insulina, hormona que es secretada de forma natural en el páncreas. La insulina es necesaria para que la glucosa pueda transformarse en glucógeno y almacenarse en el hígado y en los músculos y para que las células puedan usar la glucosa como fuente de energía. Las personas sanas suelen tener una glucemia basal (concentración de glucosa en ayunas, como al levantarse por la mañana) entre 70 y 110 mg/dl (ADA 2014). Más de 126 mg/dl se considera como un síntoma de DM.

Las dos formas más importantes de expresar la glucemia en el plasma sanguíneo son en mg/dl (como en el párrafo anterior) y en mmol/l. Como la masa molecular de la glucosa es de 180.1 gr/mol, basta con dividir por 18 la primera para tener la segunda. Las dos modalidades de glucemia más significativas son la concentración plasmática instantánea, que suele medirse desde una punción digital en un medidor electrónico y la de hemoglobina glucosilada (A1c) que se determina mediante un análisis de sangre en laboratorio y que indica el porcentaje de hemoglobina que está recubierta de glucosa. La glucemia plasmática es muy importante porque nos indica la disponibilidad inmediata de glucosa en la sangre, lo que nos permite conocer el riesgo de complicaciones agudas y la necesidad o exceso de glucosa a muy corto plazo. Es la usada en controles en lazo cerrado en modo continuo o en modo discreto con intervalos de control de pocos minutos. El porcentaje de hemoglobina glucosilada funciona como un integrador de la glucosa plasmática de los últimos dos o tres meses y es un buen indicador del riesgo de sufrir complicaciones crónicas.

La glucemia plasmática varía a lo largo del día, tanto en personas sanas como en pacientes de DM, aumenta después de comer y disminuye de acuerdo con el gasto energético del cuerpo.

1.1.1 Complicaciones agudas.

Las complicaciones agudas de la enfermedad surgen cuando la glucemia es excesivamente alta (hiperglucemia) o excesivamente baja (hipoglucemia). En ambos casos la situación se da de un

modo más o menos progresivo, de forma que el paciente suele tener tiempo para tomar medidas o para pedir ayuda, con una excepción importante: cuando está dormido. No existe un consenso entre los profesionales sanitarios sobre los niveles de glucemia en los que se deberían definir ambos problemas. Cada paciente es un mundo y la dispersión de sus condiciones metabólicas es parecida a la de los caracteres personales observables (estatura, peso, tamaño de las manos o talla de zapatos), de modo que a cada paciente los primeros síntomas de hiperglucemia o hipoglucemia le aparecen a unos niveles de glucemia distintos a los de los demás y que pueden cambiar de una ocasión a otra. Para la hiperglucemia se suele aceptar un nivel de 200 a 240 mg/dl como de urgencia médica y de 600 mg/dl como de riesgo vital. En la hipoglucemia los primeros síntomas aparecen entre 50 y 60 mg/dl y por debajo de 40 mg/dl está en riesgo la supervivencia. Los síntomas iniciales son parecidos, por lo que en caso de duda es preferible que el paciente sea tratado (o lo haga él mismo) para prevenir una hipoglucemia, tomando glucosa o azúcares por vía oral.

Las principales complicaciones agudas que produce la hiperglucemia (MedlinePlus 2014) (Kitabchi 2009) son la cetoacidosis y la hiperosmolaridad. La primera se produce como consecuencia de la metabolización de las grasas para conseguir energía, frente a la imposibilidad de hacerlo de la glucosa por ausencia o deficiencia de insulina. La segunda está asociada a la deshidratación celular como consecuencia del transporte osmótico de agua al riego sanguíneo y a la imposibilidad de los riñones de evacuar el exceso de glucosa. En cualquier caso, la hiperglucemia aguda es una emergencia médica y la vida del paciente está en riesgo a corto plazo.

La hipoglucemia aguda se produce por un exceso de insulina con relación al aporte de hidratos de carbono ingeridos (Carroll 2003) y al gasto energético producido por el de ejercicio físico. Puede complicarse por otros factores, pero el exceso de insulina es la clave; las personas sanas no tienen hipoglucemias. Su aparición es mucho más rápida que la hiperglucemia, por lo que a las consecuencias de la enfermedad hay que añadir el riesgo asociado a la conducción de vehículos y al manejo de máquinas peligrosas. Como se verá más adelante, el defecto de glucosa para llegar a niveles peligrosos o letales es inferior al exceso asociado a la hiperglucemia, con lo que merece un interés especial el prevenirla.

1.1.2 Complicaciones crónicas

Los primeros problemas aparecen como consecuencia de la hiperglucemia, ya que esta ocurre antes del primer diagnóstico y tratamiento. Las principales complicaciones son las microvasculares y microneurológicas, indetectables inicialmente porque no causan dolor, excepto en la retina, en donde son observables los primeros microderrames y microaneurismas en cuanto se diagnostica la enfermedad. Los posteriores problemas neurológicos y, sobre todo, vasculares y cardiovasculares tienen efectos devastadores sobre la calidad de vida y la supervivencia.

La hipoglucemia crónica no suele darse en pacientes de DM2, suele hacerlo en los pacientes de DM1 (Cryer 2003) ya que estos carecen totalmente de la capacidad de control con insulina propia y deben basar el control únicamente en la insulina inyectada. En ellos la hipoglucemia es peligrosa por su alta frecuencia, porque aumenta la probabilidad de que ocurra su consecuencia fatal, la muerte súbita por fibrilación.

1.2 EL TRATAMIENTO

El tratamiento inicial en la DM2 (Mata ca. 2000) consiste en un planteamiento higienicodietético destinado a controlar la glucemia mediante dieta y ejercicio. Si al cabo de unos 3 meses no se consiguen los objetivos terapéuticos (que suelen ser los de la ADA de A1c < 7% (ADA 2014 p. S26)), se empieza con medicación oral. Existen varias alternativas en función de la antigüedad del paciente, de la gravedad, de la existencia de sobrepeso, etc.

Cuando la enfermedad progresa y la medicación oral no es suficiente se recurre a complementarla o sustituirla con dosis periódicas de insulina, que en el caso de los pacientes de DM2 oscilan entre 1 y 4 al día.

La insulina se produce de forma natural en la mayor parte de los animales, aunque no tiene exactamente la misma composición, En la especie humana es una hormona pequeña de masa molecular 5734 dalton, formada por dos cadenas de 21 y 30 aminoácidos unidas por dos enlaces dobles de azufre que puede agruparse en presencia de Zinc de 6 en 6 unidades formando un exámero, lo que le da una cierta estabilidad (y lentitud). Las insulinas que se usan en terapia son de síntesis por ingeniería genética producidas por bacterias y levaduras como la *escherichia coli* y la *saccharomyces cerevisiae* (Novo-Nordisk 2008).

No existe una estabilidad en el mercado de insulinas. Continuamente se están desarrollando nuevas formulaciones, mezclas y presentaciones comerciales y también se están retirando, tanto por razones terapéuticas como, sobre todo, comerciales (Heinemann 2008).

La ausencia completa de secreción de insulina en los pacientes de DM1 impone un seguimiento más frecuente en ellos de su glucemia plasmática y un control más estricto y más frecuente sobre la cantidad y modalidad de insulina a inyectar, de ahí el interés en el desarrollo de controladores que trabajen en modo casi continuo (con intervalos de muestreo e inyección de muy pocos minutos) y que agrupen sensores transcutáneos de glucemia (el dispositivo de entrada), el controlador (el páncreas artificial) y la bomba de perfusión de insulina (el actuador). En el caso del tratamiento con insulina de la DM2, es admisible el control cada pocas horas coincidiendo con las comidas principales.

Las modalidades de insulina más importantes disponibles en el mercado son las siguientes:

Tabla 1: Tipos de insulina más importantes.(NDIC 2014)

tipo de insulina	nombre genérico	inicio	pico	duración
De acción rápida	aspart, glulisina, lispro	15 min	30 a 90 min	3 a 5 h
De acción corta	regular	30 a 60 min	2 a 4 h	5 a 8 h
De acción intermedia	NPH	1 a 3 h	8 h	12 a 16 h
De acción prolongada	detemir, glargina	1 h	Sin pico	20 a 26 h
Bifásica, NPH premezclada (de a. intermedia)y regular (de a. corta)	70% NPH y 30% regular 50% NPH y 50% regular	30 a 60 min	varía	10 a 16 h
Bifásica, mezcla de lispro con protamina (intermedia) y lispro (rápida)	75% lispro con protamina y 25% lispro	10 a 15 min	varía	10 a 16 h
Bifásica, mezcla de aspart con protamina (intermedia) y aspart (rápida)	70% aspart con protamina y 30% aspart	5 a 15 min	varía	10 a 16 h

Las más importantes para el tratamiento de la DM2 son las insulinas mezcla de rápida y lenta que aparecen en la tabla como “bifásicas”. Permiten tratar a corto plazo el aporte inmediato de hidratos de carbono en una comida gracias a la insulina rápida que contiene (corrección de la glucemia posprandial), mientras que usa la insulina lenta para controlar la glucemia durante varias horas. Lo habitual es la terapia de tres inyecciones diarias, aunque las mezclas pueden ser seleccionadas para tener otro patrón de tratamiento (una, dos o cuatro inyecciones diarias). Aparte de las insulinas más lentas por su composición química, los fabricantes consiguen modalidades más lentas mezclándolas con cloruro de Zinc (para formar hexámeros de insulina) y con sulfato de protamina (una proteína).

En el caso de la DM2 con tratamiento a base de metformina e insulina mezclada, es importante que el paciente mantenga una disciplina firme en cuanto a su régimen de comidas. La mezcla de insulinas está formulada para aportar una capacidad de uso de la glucosa que se ajuste a la aparición de esta después de las comidas principales y que contribuya a que se alcance el valor deseado de glucemia basal o preprandial al final de su ciclo y antes de la comida principal siguiente. Los márgenes de glucemia admisibles por el paciente en los estados intermedios es bastante amplio (en exceso) y el objetivo de control está en los valores quasi-asintóticos de la glucemia. En la siguiente figura puede verse el ritmo de aparición de la glucosa plasmática (curva “30/70/IA”) tras una comida con inyección simultánea de insulina aspart premezclada al 30/70 % (Weyer 1997, fig. 1A):

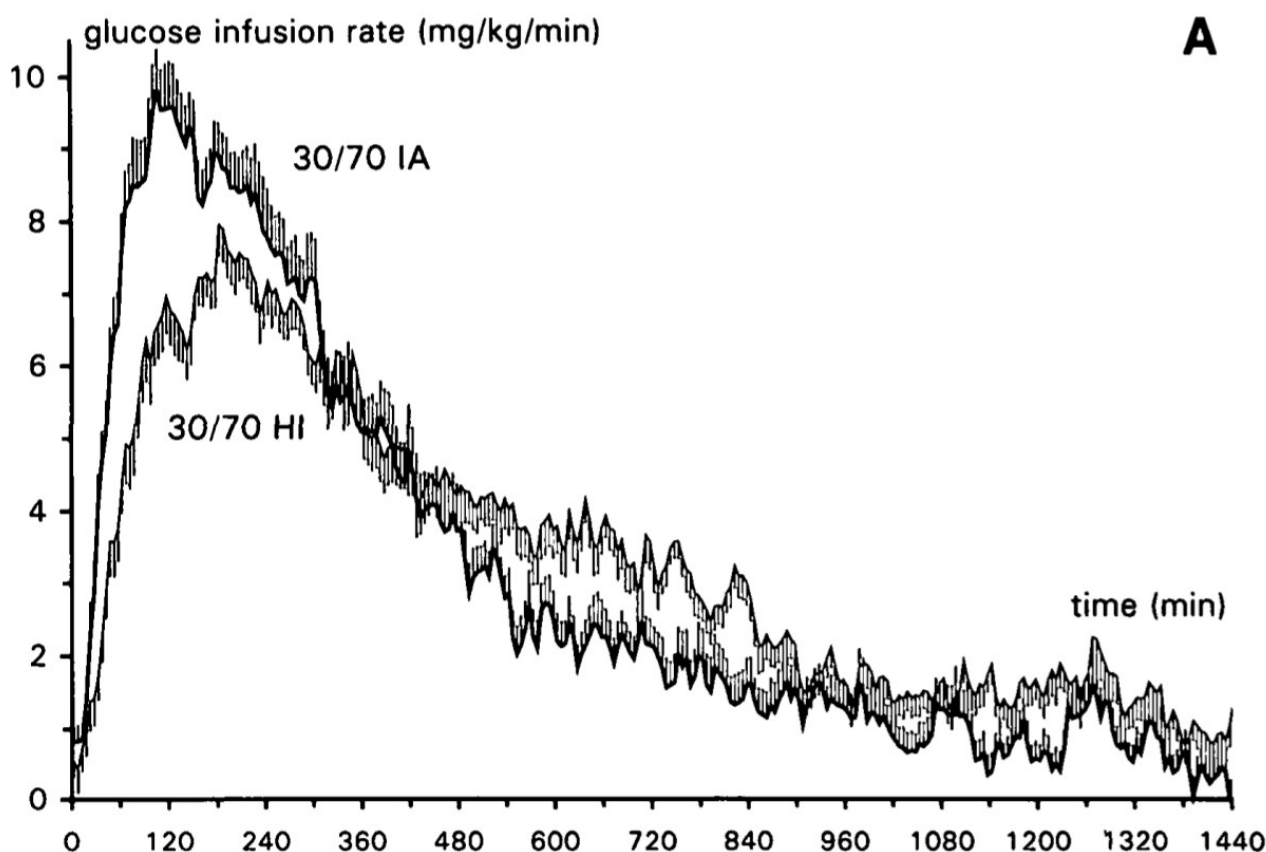


Figura 1: Glucosa plasmática tras una comida con inyección simultánea de insulina.

1.3 OBJETIVO DEL PROYECTO

El objetivo inmediato del proyecto es diseñar un procedimiento de dosificación de insulina para pacientes de DM2 insulino dependientes. El objetivo final es que la glucemia del paciente se mantenga dentro de los márgenes contemplados en el diseño.

Tradicionalmente se han tomado como objetivo terapéutico del control de glucemia el mantenerse dentro del intervalo aceptado como de normoglucemia de las personas sanas, entre 70 y 110 mg/dl de glucosa plasmática en ayunas, pero últimamente esos datos han sido redefinidos, estableciéndose en la última revisión por la ADA (2014, p. S26) un objetivo terapéutico de entre 70 y 130 mg/dl de glucosa plasmática y menos del 7% de hemoglobina glucosilada, A1c. La cercanía de una hipoglucemia al límite inferior de la glucemia objetivo hace que en algunos casos se aumente de 70 a 80 mg/dl (Novo Nordisk 2008) ese límite en las recomendaciones de dosificación de insulina.

En cualquier caso, se pretende facilitar el ajuste de las dosis de insulina en cada inyección atendiendo a dos horizontes temporales, muy condicionados a la frecuencia de muestreo de de la glucemia, tres medidas diarias de la glucemia basal o preprandial justo antes de cada comida principal del ciclo diario anterior y la medida justo antes, al salir del último periodo. Se pretende que en el ajuste de la dosis de insulina se tenga en cuenta el efecto de esta sobre el intervalo de tiempo hasta la siguiente comida principal.

Todas las acciones, cambios en la dieta o en la medicación deben hacerse bajo el control y la aprobación del personal sanitario competente. El procedimiento que se describe aquí no altera en nada la responsabilidad y la autoridad del médico de atención primaria ni del endocrino.

1.4 ESTADO DE LA TÉCNICA

Existen actualmente dos tendencias claras respecto al control de la DM por medio de la bioingeniería: el uso del páncreas artificial y todas las demás. Se conoce como páncreas artificial a la tecnología de control de glucemia basada en algoritmos en bucle cerrado que cuentan con sensores transdérmicos de glucosa como medidores de la salida y con bombas de perfusión de insulina como elementos de actuación. El algoritmo de control puede estar implementado tanto en el sensor de glucemia como en la bomba de perfusión. Su actuación es en modo casi continuo con un periodo de actuación de pocos minutos (de 1 a 15) y para que los resultados sean inmediatos se utilizan insulinas de acción rápida o ultrarápida. Gracias a su capacidad de reacción, son usados tanto en pacientes con poca o nula capacidad de control (DM1) como en pacientes bajo condiciones críticas, como son los sometidos a cirugía prolongada o los ingresados en unidades de vigilancia intensiva. En el primer caso se usan bombas de perfusión subcutánea y en el segundo las bombas perfunden indirectamente en el torrente sanguíneo. La capacidad de memorización de los sensores de glucosa está ayudando a comprender la enfermedad y sus efectos.

Están disponibles varios modelos de simuladores del metabolismo humano que ayudan al diseño de controladores cerrando el lazo entre los medidores y las bombas de perfusión, están centrados en la simulación de la DM1 y rara vez contempla marginalmente la DM2.

Actualmente, las líneas de desarrollo más importantes en el campo del páncreas artificial son (Peyser 2014) (Cobelli 2011):

- Uso de controles basados en dos hormonas antagonistas (insulina-glucagon).
- Efectos de la terapia bihormonal en la gestión del ejercicio de alta intensidad y duración.
- Bombas de insulina implantables.
- Gestión del efecto del ejercicio, comidas copiosas, enfermedades concomitantes.
- Investigación sobre los efectos del ejercicio sobre la estabilidad del control y sobre el incremento del riesgo de hipoglucemia.
- Efectos del cambio de la sensibilidad a la insulina debido a enfermedades concurrentes o a la medicación.
- Efectos de las comidas copiosas ricas en carbohidratos en la glucemia postprandial.
- Integración de dispositivos (sensores, bombas) de nuevo desarrollo. Compatibilidad entre sí, normalización e integración del software de control.
- Capacidad de adaptación a la fisiología del paciente y a su comportamiento.

Al tratar el estado de la técnica en DM2, conviene hacerlo desde los siguientes puntos de vista:

- Estado actual y novedades respecto a la enfermedad.
- Últimas tendencias respecto de su tratamiento.
- Curación definitiva de la enfermedad.

En el primer caso hay que destacar la explosión numérica de casos de DM en general y de DM2 en particular, hasta el punto de tener en consideración los casos cada vez más frecuentes de DM2 en personas jóvenes. Desde varias fuentes se está constatando la eficacia de la autogestión en la dosificación de insulina por los pacientes (Garber 2009) (Ligthelm 2009). También es de destacar la

ausencia de coordinación y protocolos a nivel nacional e internacional, a pesar de los esfuerzos de instituciones académicas y privadas (ADA, universidades). En España se suple esa carencia con la elaboración local de protocolos, a nivel de Comunidad Autónoma, hospital o incluso de centros de atención primaria (Romero 2008).

El tratamiento con insulina de la DM2 depende sobre todo de la insulina disponible. En cuanto a su composición y administración, la tendencia que anuncian los fabricantes es a intentar evitar las inyecciones mediante la reducción de estas (dejarlas en una diaria) y en el uso de vías de entrada alternativas (vía oral, aspiradas). En todos los casos dependerá de los resultados económicos, reales o previstos, de los fabricantes de insulina.

Las tres vías de investigación con la perspectiva de la curación total de la DM2 son: la posible terapia por trasplante de las células productoras de insulina, el intento de regeneración de esas células (las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas) mediante el uso de células madre y la remisión total mediante actuación sobre el estómago. Se sabe que varias terapias para tratar la obesidad son capaces de curar totalmente (aunque no siempre de forma definitiva) la DM2, con una esperanza de éxito del 85% (Kejdar 2011). La más efectiva parece ser la operación de reducción de estómago con bypass en Y mediante técnicas no invasivas (laparoscopia) (Weiss 2014).

2 EL SISTEMA DE CONTROL

2.1 NECESIDADES DE CONTROL

El sistema de control que se propone está destinado a mantener los niveles de glucemia plasmática dentro de unos objetivos terapéuticos conocidos. Como los pacientes de DM2 acostumbran a tomar medidas de glucemia al menos justo antes de las comidas principales, serán esos niveles de glucemia los que usemos para mantener su metabolismo bajo control. Las medidas son la de la glucemia basal (antes del desayuno) y de la glucemia preprandial (antes de la comida y de la cena). Estos niveles de glucemia se corresponden con los estados a largo plazo y como consecuencia de las alteraciones circadianas del metabolismo humano y de las diferencias entre las actividades habituales en función de la hora del día (estado vigilia/sueño, diferencia entre comidas, actividad laboral, siesta,...) y de la frecuencia de muestreo (una sola vez para cada periodo diario) su control se llevará a cabo atendiendo a dos valores de glucemia plasmática: la medida en el momento que corresponde a la de salida del ciclo inmediatamente anterior y la del ciclo homólogo del periodo diario de la víspera. Las actuaciones que lleve a cabo el sistema de control a esos efectos deberán ser específicas para el periodo diario de que se trate (desde el desayuno hasta la comida, desde esta hasta la cena y desde la cena hasta el siguiente desayuno), luego, deberemos triplicar todos los registros para llevar el control como si fueran metabolismos distintos. De hecho lo son, aunque lo que triplicamos son las variables y los registros, no el diseño.

Una vez conseguido el objetivo de control (glucemia basal y preprandial entre 70 y 130 mg/dl) el paciente no necesita seguir midiéndose la glucemia plasmática todos los días antes de cada comida, basta con que lo haga para verificar que sigue bajo control sólo cuando sea necesario.

Conviene acordar los siguientes significados:

- **periodo** o **periodo diario**, espacio de tiempo comprendido desde inmediatamente después de la medición de la glucosa plasmática antes del desayuno hasta la misma medición correspondiente al siguiente desayuno.
- $k \in \mathbf{Z}$, identificador del *periodo*.
- **Ciclo diario**, cada una de las tres fases genéricas de las que consta un *periodo*, contadas desde después de cada medición de glucosa plasmática hasta después de la siguiente. Se identifican con las letras m , t y n , que se corresponden con mañana, tarde y noche y que abarcan desde el cálculo de la dosis de insulina antes del desayuno (m), comida (t) y cena (n) hasta la medida de glucemia plasmática antes de la comida (t) y cena (n) del día en curso y el desayuno (m) del día siguiente, respectivamente.
- q , identificador del ciclo diario. $q \in \{m, t, n\}$
- **Ciclo**, el ciclo diario de un día determinado. Se identifica por su *periodo* (k) y su *ciclo diario* (m, n, t)
- **comida principal**, del ciclo, no del periodo. Desayuno, comida y cena.
- **comida secundaria**, una por ciclo, que sigue a la principal a las tres horas aproximadamente. Almuerzo, merienda y resopón.

Las glucemias plasmáticas (G_{pi}), las dosis de insulina a inyectar (I_i) con $i \in \{m, n, t\}$ y la secuencia de tiempos se muestran en la siguiente gráfica:

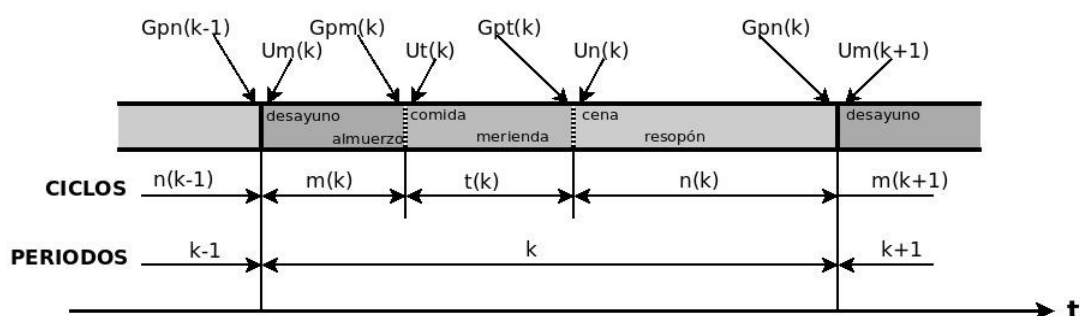


Figura 2: Denominaciones y tiempos.

La última información existente del comportamiento metabólico del ciclo diario a controlar proviene del mismo ciclo correspondiente al periodo anterior, de forma que para poder tener bajo control el comportamiento en régimen permanente del ciclo diario a controlar, necesitamos incorporar un elemento de memoria que nos recuerde la cantidad necesaria de insulina que ajuste la glucemia basal (o preprandial) en ese ciclo diario. Es decir, necesitamos incorporar un integrador para cada ciclo diario.

Con objeto de compensar la desviación de glucemia procedente del ciclo inmediatamente anterior, necesitamos corregir esta puntualmente mediante un control proporcional.

Los requerimientos de diseño que se han usado son:

- Deberá mantener en condiciones estables los niveles de glucemia considerados como objetivo terapéutico (de 70 a 130 mg/dl).
- Deberá compensar y estabilizar cambios significativos en la cantidad ingerida de alimentos (tras una sobreingestión, por ejemplo).
- Deberá compensar y estabilizar cambios significativos en la administración de insulina (tras una sobredosis, por ejemplo).
- Deberá compensar y estabilizar cambios múltiples en el régimen de comidas y de ejercicio, como los que se producen tras un ingreso hospitalario.
- Deberá compensar y estabilizar cambios en la sensibilidad a la insulina por razones patológicas agudas.
- Deberá compensar y estabilizar el efecto circadiano de 24 horas sobre el metabolismo.

El sistema de control será estable y se comportará adecuadamente dentro de los límites de glucemia en los que el paciente no necesite ayuda médica, fuera de ellos, debe ser el personal sanitario quien asuma la responsabilidad directa. Fuera de las cotas de control ocurren fenómenos distintos en el metabolismo que hacen que la glucemia respecto a la insulina o el gasto calórico sea creciente, por ejemplo. Esas cotas de control podemos considerarlas como las condiciones aceptadas de hipoglucemia (50 mg/dl) por abajo y de hiperglucemia (240 mg/dl) por arriba.

Para que los objetivos de glucemia en el diseño sean condición suficiente para alcanzar los objetivos marcados en los requerimientos anteriores, aquellos deberán ser más restrictivos. Adoptamos unos objetivos de glucemia de entre 90 y 110 mg/dl.

2.2 PRINCIPIOS DE DISEÑO

En principio, el sistema de control será diseñado de acuerdo con un esquema clásico realimentado:

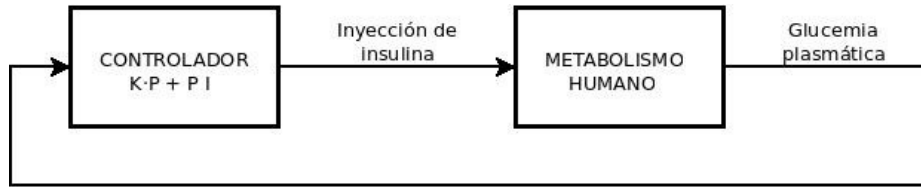


Figura 3: Esquema básico del sistema de control.

En el que el metabolismo humano será considerado como un procesador del que sabemos muy poco y del que sólo nos va a interesar el modo en que la salida está relacionada con la entrada. Es decir vamos a considerarlo como una “caja negra”. La variable controlada (glucosa plasmática) no será única, como en el dibujo, sino que se contemplará del del ciclo anterior y la del mismo ciclo diario del periodo anterior. Y esto para cada ciclo diario.

Durante cada uno de los ciclos y justo antes de la comida principal se llevará a cabo la siguiente secuencia de actividades:

- Medida de la glucemia capilar (salida del ciclo anterior).
- Cálculo de la dosis de insulina por el sistema de control.
- Inyección subcutánea de la dosis de insulina prevista por el sistema de control.

Es preciso notar que el material usado para las inyecciones de insulina viene graduado en unidades discretas de insulina, no por volumen, con lo que la salida del controlador deberá ser la misma.

El sistema de control que se propone se ha estructurado del siguiente modo:

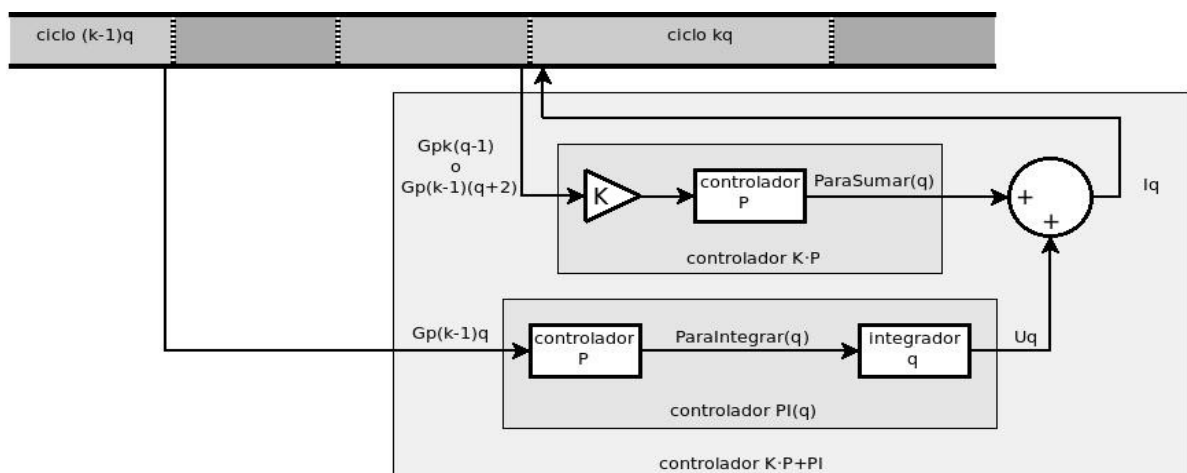


Figura 4: Estructura del sistema de control para cada ciclo diario.

Esto es para cada ciclo diario. Si fuera el de la mañana, la entrada al multiplicador K sería la última G_p del periodo anterior, es decir, $G_p(k-1)(q+2)$. En los otros casos sería $G_p(k-1)$.

En el caso del controlador que trata la glucemia del periodo (día) anterior (controlador PI), su salida es incremental y afecta al integrador de su ciclo diario, quien en el control *antiwindup* por inhibición del integrador (saturación en 60 U) incorpora además el control por cota mínima para evitar que la dosis de insulina pueda ser negativa. Como la salida del controlador de la glucemia del ciclo anterior (comida anterior, controlador K·P) también tiene carácter incremental y se añade o se resta a la salida del integrador, también existe un control que evita que la dosis a inyectar sea mayor de 60 U o menor de 0 U. Los integradores (uno por ciclo diario) se identifican como I_m , I_t e I_n .

La tabla que define la respuesta del controlador difuso se ha confeccionado respetando la proporcionalidad entre glucemia e insulina que establece el fabricante de insulina en sus recomendaciones de posología (Novo-Nordisk 2008, p. 2-3), por eso, en el controlador PI la parte proporcional se ha omitido ($K=1$), ya que corresponde a la sugerida por el fabricante. En el controlador P que trata la glucemia del ciclo anterior, la forma de respuesta a la glucemia se ha conservado porque se trata de compensar un fenómeno de la misma naturaleza con los mismos medios, pero aquí no podemos presuponerle ningún valor a la proporcionalidad glucemia/insulina, lo que nos va a obligar a llevar a cabo un estudio de optimización para determinar el valor del parámetro K . Es lo primero que haremos cuando, después de diseñado el sistema de control, dispongamos de un modelo metabólico operativo. Además, hay que tener en cuenta que estamos compensando una glucemia puntual con una insulina mixta de acción prolongada, cuando lo ideal sería hacerlo con una insulina rápida, así, debemos asumir un efecto no deseado a medio/largo plazo y para que el balance sea positivo deberemos diseñar y minimizar una función de coste para darle a K el valor óptimo.

2.3 EL CONTROLADOR DIFUSO

El sistema de control está configurado alrededor de un controlador difuso basado en tabla, como lo describe Jantzen (1998). La tabla es la siguiente:

Tabla 2: Tabla de definición del controlador difuso CONTROLADOR(G_p);

G_p (mg/dl)	Incremento de I (U)
más de 240	7
entre 180 y 240	6
entre 150 y 180	5
entre 140 y 140	4
entre 130 y 140	3
entre 120 y 140	2
entre 110 y 140	1
entre 90 y 110	0
entre 80 y 90	-1
entre 70 y 80	-2
entre 60 y 70	-3
entre 50 y 60	-4
menos de 50	-5

La salida entera tiene sentido porque los accesorios de inyección habituales solo permiten una selección discreta en unidades de insulina.

La tabla anterior queda descrita gráficamente del siguiente modo:

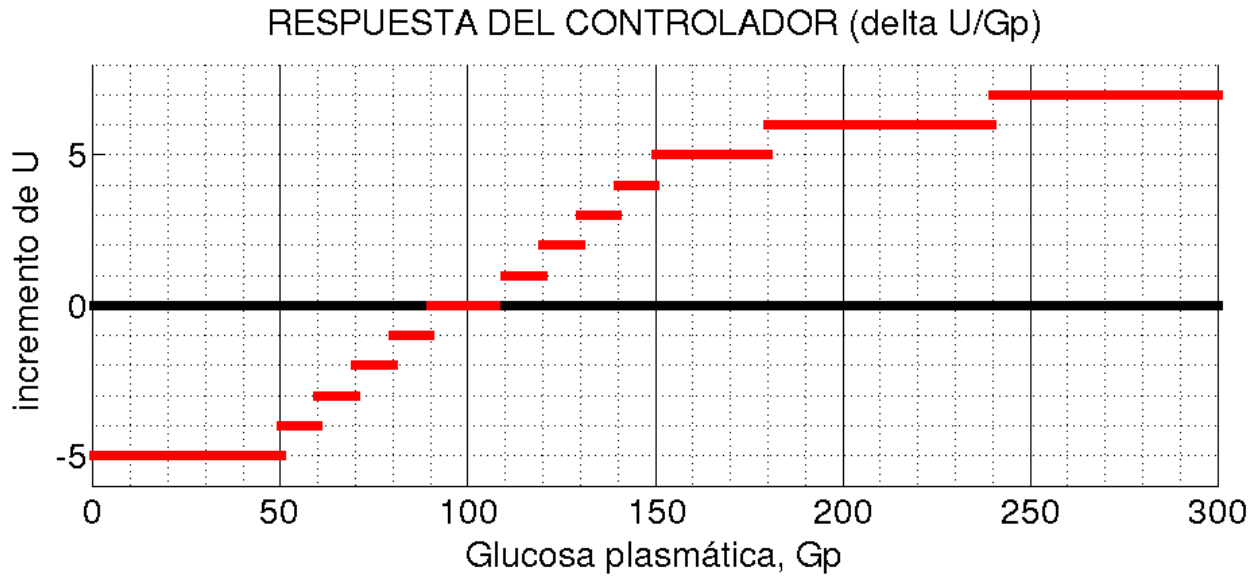


Figura 5: Entrada/salida del controlador difuso.

La codificación como una función en Matlab del controlador difuso y el código para trazar la gráfica anterior constituyen el anexo A.

La elección del controlador basado en tabla y la gestión de una sola variable manipulada facilita el diseño al no necesitar las fases de preprocesado, *fasificación* y cuantificación respecto a reglas difusas, para ello la tabla se ha diseñado para que la entrada sea directamente la glucosa plasmática y la salida se corresponda con la cantidad destinada a modificar o incrementar al integrador de insulina, de forma que no se precise una fase de postprocesado.

El controlador basado en tabla a pesar de su simplicidad (o gracias a ella) otorga robustez al diseño al minimizar las probabilidades de fallo, facilita el mantenimiento y supone una disminución notable de la carga computacional y del tiempo de ejecución.

2.4 EL MODELO

Al no disponer de un modelo exacto del metabolismo humano, necesitamos de algún recurso que nos permita por una parte un dimensionamiento óptimo de algún parámetro del sistema de control que lo necesita y por otra verificar el correcto funcionamiento del sistema de control mediante ensayos *in silico*.

Aparte de los modelos comerciales disponibles, existen en la literatura ejemplos de modelos que en distintas fases de desarrollo, se ajustan a los propósitos esperados por sus autores, normalmente relacionados con el control de DM1 en distintos escenarios. Por las necesidades de control del páncreas artificial es normal que los modelos publicados se ajusten cada vez mejor a las variaciones metabólicas instantáneas (por ejemplo, al mecanismo de digestión y disponibilidad de glucosa) y que cada vez sean más complicados.

Durante muchos años se han ido desarrollando modelos basados en esqueletos minimalistas como el modelo mínimo de Bergman (1979, 2005). Este último, aunque inicialmente desarrollado para la prueba IVGTT (Intravenous Glucose Tolerance Test), ha sido con diferencia el más usado desde su publicación inicial en 1979 gracias a su simplicidad y robustez. Es el modelo del que partiremos para diseñar los ensayos.

El modelo Bergman respeta unos principios fundamentales en los que se basa el metabolismo glucosa-insulina en el cuerpo humano:

- La tendencia de la glucosa plasmática a volver a su concentración basal tras una alteración como consecuencia de la acción regulatoria sobre sí misma.
- El efecto catalítico de la insulina en la autoregulación de la glucosa.
- El retraso en el efecto de la insulina sobre la desaparición neta de la glucosa como consecuencia de la necesidad de su actuación en un compartimento remoto (posteriormente identificado como el fluido intersticial).

Inicialmente fue formulado del siguiente modo (Bergman 1979, modelo VI):

$$\frac{dG}{dt} = (p_1 - X)G + p_4 X \quad (1)$$

$$\frac{dX}{dt} = p_2 X + p_3 I \quad (2)$$

en donde G es la glucemia plasmática, X es la concentración de insulina en el compartimento remoto y p_i son los parámetros dependientes del metabolismo que Bergman usó en el trabajo original para determinar la sensibilidad a la insulina.

Después de más de treinta años de vigencia y uso del modelo mínimo de Bergman, este ha derivado hacia la siguiente forma:

$$\dot{G} = -p_1(G_p - G_b) - X \cdot G_p \quad (3)$$

$$\dot{X} = -p_2 X + p_3(I_p - I_b) \quad (4)$$

en donde los parámetros p no se corresponden con los de las ec. (1) y (2).

Para implementar el modelo se ha usado Matlab como entorno de trabajo y como esqueleto inicial el código descrito por Gieschke (2013) e incorporado como anexo B.

Pero en el modelo no se contemplan diversas dinámicas que necesitamos considerar, como la ingestión de alimentos, el ejercicio y la insulina inyectada. Para ello se han incorporado las siguientes modificaciones:

2.4.1 Ingestión de alimentos.

Los requerimientos diarios normales de alimentos de un varón, atendiendo exclusivamente a sus necesidades energéticas basales están descritos en la ecuación de Harris-Benedict (Harris 1919): $TMB = 66 + 13,7 \cdot m + 500 \cdot h - 6,75 \cdot e$ en donde:

TMB	tasa metabólica basal (kcal/día).
m	masa corporal (kg).
h	estatura (m).
e	edad (años).

Para un paciente de 50 años, 80 kg y 1.75m su TMB sería de 1699 kcal/día en reposo. Si tiene una actividad física media-baja su necesidad energética sube un 55% (Latham 2002) quedando en 2,209 kcal/día. Ese aporte energético se lleva a cabo por la ingesta de macronutrientes (carbohidratos, proteínas y grasas). La principal forma de disponer de esa energía es mediante el metabolismo de la glucosa. Entre la transformación directa a glucosa por digestión de carbohidratos y la síntesis hepática de glucosa desde los aminoácidos (independientemente del glucógeno almacenado en el hígado y músculos), podemos considerar que de las 2,209 kcal/día ingeridas, aproximadamente 2,000 se metabolizarán finalmente como glucosa.

Teniendo en cuenta el calor de combustión de la glucosa, 3.73 kcal/g se reparten

$$\frac{2000 \text{ kcal/día}}{3.73 \text{ kcal/g}} = 536,19 \text{ kcal/día} \text{ del siguiente modo:}$$

Tabla 3: Distribución de la ingesta diaria de glucosa.

Comida diaria	t, min	hora	kcal	Glucosa ingerida, g	Ritmo ingestión, g/min	Tiempo final, min
desayuno	0	08:00	400	$400/3.73 = 107.23$	5	$0 + 107.23/5 = 21$
almuerzo	180	11:00	150	$150/3.73 = 40.21$	5	$180 + 40.21/5 = 188$
comida	360	14:00	750	$750/3.73 = 201.07$	5	$360 + 201.07/5 = 400$
merienda	540	17:00	150	$150/3.73 = 40.21$	5	$540 + 40.21/5 = 548$
cena	780	21:00	400	$400/3.73 = 107.23$	5	$780 + 107.23/5 = 801$
resopón	960	24:00	150	$150/3.73 = 40.21$	5	$960 + 40.21/5 = 968$

En todas las simulaciones se ha usado el minuto como unidad interna y el periodo diario empieza con la medida de la glucemia basal a las 08:00 hora oficial ($t = 0$).

La forma de incorporar esto al modelo utilizado es mediante el uso de una función en Matlab que a partir de los datos de tiempo y ritmo de ingestión (masa/tiempo) definidos en sendos vectores, extrae el valor interpolado para añadirlo en la ecuación diferencial (3). La función es: *comida.m* en el listado del anexo C.

Después de añadir el control de comidas el sistema de ecuaciones diferenciales queda:

$$\dot{G} = -p_1(G_p - G_b) - X \cdot G_p + \text{comida}(t) \quad (5)$$

$$\dot{X} = -p_2 X + p_3(I_p - I_b) \quad (6)$$

2.4.2 Ejercicio diario.

La forma escogida para incorporar el efecto del ejercicio diario es similar al usado para la ingestión de alimentos, pero esta vez las calorías (la glucosa equivalente) se restan. Se ha partido con un ejercicio de 90 minutos de paseo para un individuo con las características del apartado anterior ($m = 80$ kg) y un gasto energético de 4 kcal/min. La función en Matlab es *ejercicio.m* y el sistema de ecuaciones diferenciales queda:

$$\dot{G} = -p_1(G_p - G_b) - X \cdot G_p + \text{comida}(t) - \text{ejercicio}(t) \quad (7)$$

$$\dot{X} = -p_2 X + p_3(I_p - I_b) \quad (8)$$

2.4.3 Insulina plasmática.

Es muy difícil predecir el comportamiento de una mezcla de insulinas sin conocer la dinámica de cada una de ellas. Los fabricantes de insulina experimentan con las propiedades de las insulinas sintéticas y con sus mezclas, que suelen llevar compuestos que modifican el ritmo de utilización de cada una, logrando un perfil de concentración y efectividad en el tiempo parecido al buscado en función del tipo de terapia que proponen para el control de la DM2. Como los detalles de fabricación, mezcla y alteración del comportamiento de las insulinas es un secreto industrial, la única información disponible viene de los datos que los fabricantes suministran a las autoridades reguladoras o de los escasos artículos que describen la farmacodinámica de los productos comerciales, como es este caso. En el artículo de Weyer (1997) se publican los datos correspondientes a la velocidad de aparición plasmática de la presentación 30/70 % de insulina aspart “NovoMix 30” de Novo-Nordisk después de una administración subcutánea. Los valores medidos de la figura siguiente se han usado para confeccionar el vector de valores que se utiliza en la función *insulina.m* para establecer la contribución acumulativa de cada inyección diaria de insulina en su concentración plasmática.

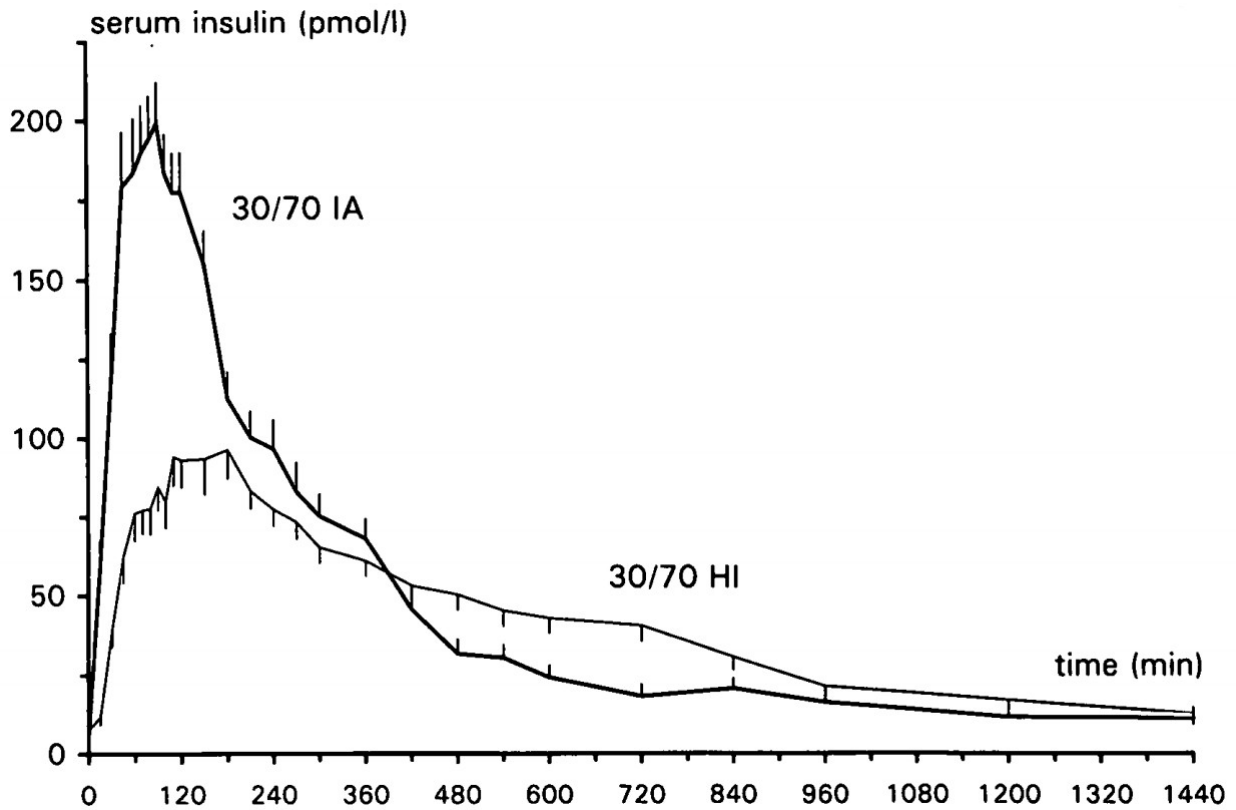


Figura 6: Evolución de la insulina tras la inyección (Weyer 1979, fig 1-B)

Los valores anteriores corresponden a inyecciones de 0.3 U/kg luego, para un paciente de 80 kg, la función *insulina.m* (incluida en el anexo C) divide el valor interpolado por $0.3 \text{ U/kg} \cdot 80 \text{ kg} = 24 \text{ U}$

El uso de las concentraciones derivadas de la inyección de insulina supone -como en la situación ensayada por Weyer- que quedan incluidos todos los factores que influyen sobre la concentración de insulina plasmática: inyección subcutánea, más producción endógena, más/menos difusión entre compartimento remoto y plasma y menos excreción por la orina. Para valores no exagerados de insulina, la excreción por la orina es despreciable y la producción endógena desde el páncreas suele admitir un modelado como éste: $PEI = \gamma(G_p - h)$ en donde *PEI* es la producción endógena de insulina, γ es un factor de sensibilidad, G_p es la glucosa plasmática y h es el nivel de glucemia mínimo para que el páncreas produzca insulina, que suele estar elevado (del orden de 140) en pacientes de DM2. Así, la generación endógena de insulina es nula en pacientes DM2 con una glucemia dentro del objetivo terapéutico, con lo que podemos despreciar la producción endógena.

Sustituyendo el término de insulina plasmática por la llamada a *insulina.m*, el sistema de ecuaciones diferenciales queda:

$$\dot{G} = -p_1(G_p - G_b) - X \cdot G_p + comida(t) - ejercicio(t) \quad (9)$$

$$\dot{X} = -p_2 X + p_3 Si * (insulina(t, Um, Ut, Un) - I_b) \quad (10)$$

en donde el parámetro p_3 ha sido indentificado con la sensibilidad a la insulina ($p.Si$), siendo:

Um dosis de insulina antes del desayuno (unidades de insulina).

Ut dosis de insulina antes de la comida (unidades de insulina).

Un dosis de insulina antes de la cena (unidades de insulina).

Para llevar a cabo su implementación en código de Matlab se ha usado una función (*ec_diferenciales.m*, en el anexo C). Los parámetros y variables usadas están incluidas en las tablas del apartado 3.1.

2.4.4 Simulación inicial en bucle abierto.

Antes que nada, conviene probar el modelo con unas condiciones iniciales de referencia. Para un paciente de DM2 con una glucemia plasmática basal de 140 mg/dl y administrando un total de $0.3 \cdot U/m/día$ unidades de insulina bifásica al 30/70 % (*m*: masa corporal, 80 kg) en tres inyecciones subcutáneas, para una simulación de 24 horas (1440 min) tenemos:

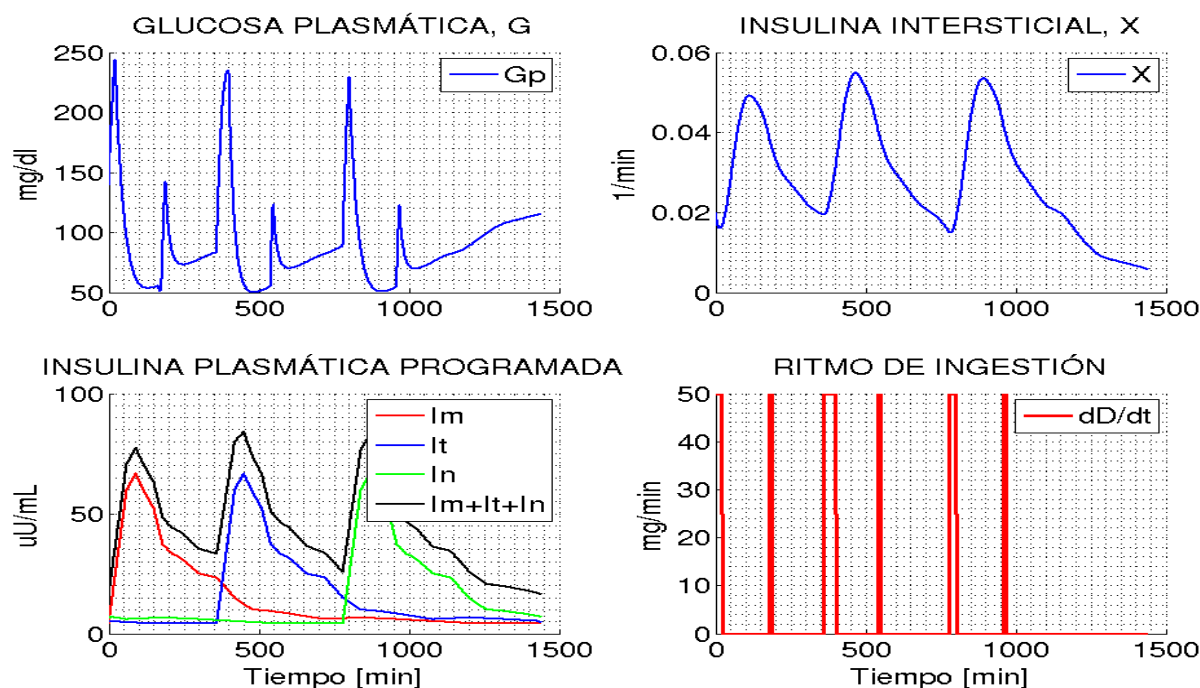


Figura 7: Resultado de una simulación en condiciones iniciales.

Vemos que el comportamiento de las variables principales es aproximadamente correcto y que la dosis inicial de insulina se acerca bastante a la ideal. Esta dosis es la recomendada como dosis inicial para pacientes de DM2 que empiezan con la terapia de insulina. El ritmo de aparición programado de glucosa en plasma para cada comida, aunque no es el real, es mejor que el usado en otros simuladores que lo suponen puntual. No se ha simulado la aparición exponencial de glucosa en el sistema digestivo y circulatorio, con lo que la curva inicial después de cada inyección de insulina y durante cada comida no es muy exacta; sin embargo, la forma y valor de glucemia al final de cada ciclo es bastante fiable. Hay que tener en cuenta que el valor que nos interesa es el de glucemia al final de cada ciclo (basal y preprandrial). Como la curva más interesante para nosotros es la de glucemia plasmática, esta es la siguiente:

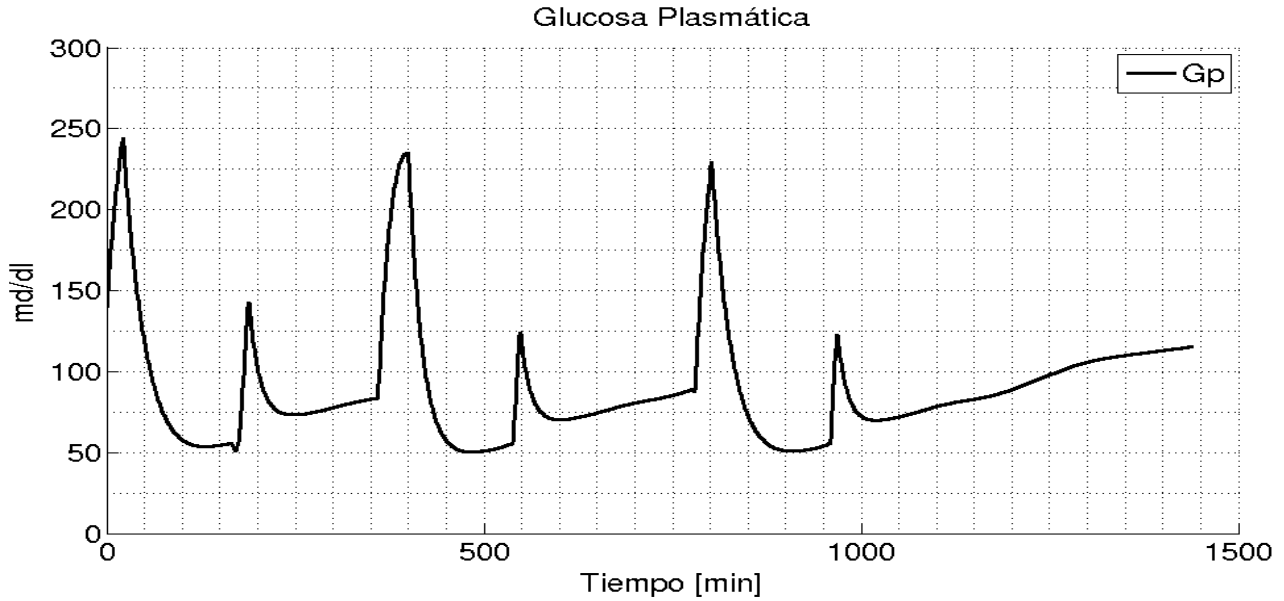


Figura 8: Glucemia plasmática de una simulación en bucle abierto.

2.4.5 Determinación del valor K

Por lo que se comentó al final del apartado 2.2, necesitamos comprobar que la compensación de la glucemia puntual inmediatamente anterior con insulina de acción prolongada no nos va a descompensar la glucemia al final del ciclo. También necesitamos conocer el valor óptimo del factor K para dimensionar el controlador.

Con objeto de disponer de una información útil sobre la calidad del control, vamos a diseñar una función de coste. Adoptamos una con crecimiento cuadrático al alejarse del valor central de referencia de la glucemia plasmática (100 mg/dl) y que tome los mismos valores al llegar a los niveles de glucemia en donde aparecen los primeros síntomas de hipoglucemia e hiperglucemia, 60 mg/dl y 180 mg/dl respectivamente. Así, tendremos:

$$\left\{ \begin{array}{l} K < 100 \Rightarrow \text{coste} = \frac{(Gp - 100)^2}{(60 - 100)^2} \\ K = 100 \Rightarrow \text{coste} = 0 \\ K > 100 \Rightarrow \text{coste} = \frac{(Gp - 100)^2}{(180 - 100)^2} \end{array} \right. \quad (9)$$

Con el programa *grafica_coste.m* del anexo D, obtenemos la gráfica de la función *coste*:

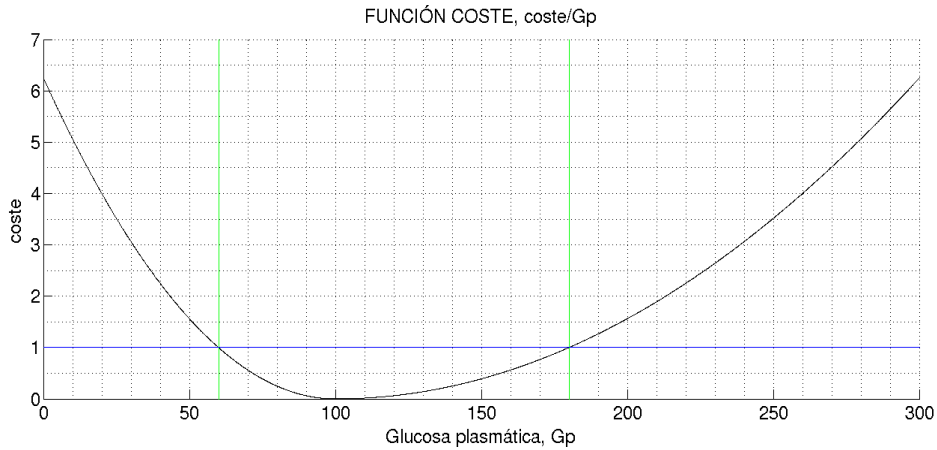


Figura 9: Gráfica de la función *coste*.

Ahora con el programa *fun.m* (en el anexo E) componemos la secuencia en bucle del controlador difuso, el modelo metabólico y la función de coste, de forma que obtenemos las curvas de coste en función de K (fig. 9a) y de glucosa plasmática en función de K (fig. 9b). Como puede verse en la fig 9a, el valor de K óptimo está entre 0 y 1, mejorando su presencia el funcionamiento del sistema de control (menor coste). En la fig. 9B se observa mejor que en la 9a que el valor de referencia ($G_p=100$, $\text{coste}=0$) se encuentra entre $K=0,3$ y $K=0,4$, siendo esos valores las cotas máxima y mínima que le pasaremos al optimizador.

Se ha modificado el modelo para llevar a cabo una simulación de un solo ciclo y obtener directamente el valor de G_p en función de K , el programa es *modelo_para_coste.m* y está incluido en el anexo E.

Las gráficas obtenidas al ejecutar *fun.m* son:

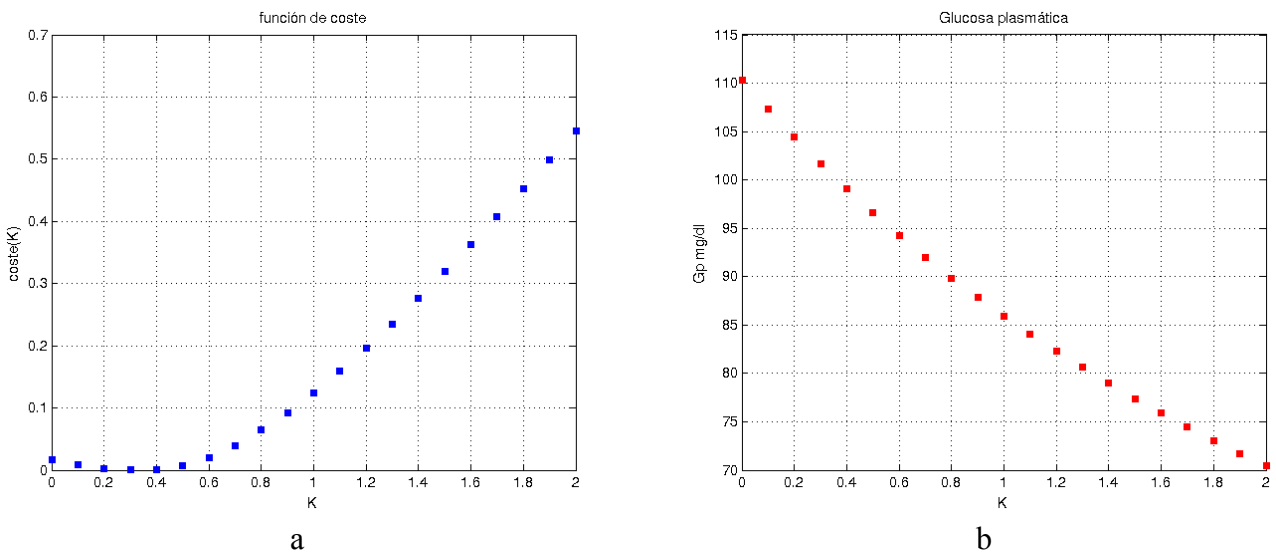


Figura 10: Gráficas de *coste* en función de K (a) y G_p en función de K (b)

Para afinar el valor de K se ha usado el algoritmo de simulación del recocido incluido en la *toolbox*

de optimización de *Matlab* (*optimtool*). Para ello se ha modificado el programa *fun.m* para convertirlo en una función, eliminando el bucle; los cambios están documentados en el código (en el anexo E). El comando de llamada al optimizador ha sido:

```
K=simulannealbnd(@fun,.3,.3,.4)
```

y la respuesta por consola:

```
Optimization terminated: change in best function value less than options.TolFun.
```

```
K =
```

```
0.3632
```

luego vamos a usar en el diseño el valor **$K=0,3632$**

3 VALIDACIÓN DEL SISTEMA DE CONTROL

Para conocer el comportamiento del sistema de control en circunstancias normales y anormales necesitamos llevar a cabo simulaciones *in silico* para verificar la respuesta y la estabilidad del sistema y para conocer la influencia de diversas circunstancias anómalas. Con ello podremos asegurarnos de que el sistema de control cumple con los requisitos para esas situaciones concretas.

Por su parecido con los términos biológicos *in vivo* (en latín: dentro de lo vivo) e *in vitro* (dentro del vidrio, en tubo de ensayo) para las simulaciones por ordenador de procesos biológicos se usa el término *in silico*, que no significa nada (lo suyo sería *in Silicium*, por el material con que se hacen los chips), pero que se usa ampliamente. Siguiendo esa nomenclatura, haremos ensayos *in silico* para llevar a cabo la validación del sistema de control.

3.1 LAS SIMULACIONES

Para llevar a cabo las simulaciones se ha elaborado el programa *minmod_05.m* en Matlab. Su característica más significativa es que lleva a cabo bucles de 24 horas y dentro de ellos una simulación completa por ciclo diario, de modo que el resultado de cada uno de ellos pueda ser usado por el controlador KP del ciclo siguiente. Se usan las mismas funciones auxiliares, parámetros y variables que en los programas anteriores, a los que se han añadido los necesarios. Estos son:

Tabla 4: Lista de parámetros

símbolo	dimensiones	valor	significado	origen
P_2 , p.p2	min^{-1}	0.04	Ritmo de la insulina remota	Gieschke (2013)
p_1 , p.SG	min^{-1}	0.03	Ritmo de la glucosa plasmática	Gieschke (2013)
p_3 , p.Si	$\text{min}^{-1} \cdot \text{mL} \cdot \mu\text{U}^{-1}$	0.0008	Sensibilidad a la insulina	Gieschke (2013)
p.Gb	Mg/dl	140	Glucemia plasmática de referencia	propio
p.Ib	$\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	10	Sensibilidad a la insulina	Gieschke (2013)
p.K	adimensional	0,3632	Ganancia controlador difuso KP	propio
p.Ac	adimensional	0.5	Amplitud circadiana	Fabietti (2006)
p.Pc	t, horas	5,2+8 h	Fase circadiana	Fabietti (2006)

Por otra parte, las principales variables usadas en los programas son:

Tabla 5: Lista de variables

símbolo	dimensiones	significado	usada por 1ª vez en
glu	mg/dl	Glucemia entrada al controlador difuso	CONTROLADOR.m
deltains	Unidades de insulina	Incremento de unidades de insulina, salida	CONTROLADOR.m
Gp	mg/dl	Glucemia plasmática	grafica_controlador.m
X	U/kg	Insulina en el compartimento remoto	ec_diferenciales.m
Ip	U/kg	Insulina plasmática	ec_diferenciales.m

Um	Unidades de insulina	Insulina inyectada por la mañana	minmod_01.m
Ut	Unidades de insulina	Insulina inyectada por la tarde	minmod_01.m
Un	Unidades de insulina	Insulina inyectada por la noche	minmod_01.m
cost	adimensional	Función de coste a minimizar por el optimizador	coste.m
K	adimensional	Factor de proporcionalidad del controlador KP	fun.m
y	Matriz de n·2	Matriz de salida del integrador de ec. diferenciales	fun.m
diafin	días	Periodos diarios de simulación (días = diafin-1)	minmod_05.m
Xm	U/kg	Insulina remota al final del ciclo <i>mañana</i>	minmod_05.m
Xt	U/kg	Insulina remota al final del ciclo <i>tarde</i>	minmod_05.m
Xn	U/kg	Insulina remota al final del ciclo <i>noche</i>	minmod_05.m
Gpm	mg/dl	Glucemia plasmática al final del ciclo <i>mañana</i>	minmod_05.m
Gpt	mg/dl	Glucemia plasmática al final del ciclo <i>tarde</i>	minmod_05.m
Gpn	mg/dl	Glucemia plasmática al final del ciclo <i>noche</i>	minmod_05.m
Im	Unidades de insulina	Valor del integrador de insulina del ciclo <i>mañana</i>	minmod_05.m
It	Unidades de insulina	Valor del integrador de insulina del ciclo <i>tarde</i>	minmod_05.m
In	Unidades de insulina	Valor del integrador de insulina del ciclo <i>noche</i>	minmod_05.m
k	días	Día del periodo diario de que se trate	minmod_05.m
ParaIntegrar	Unidades de insulina	Salida del controlador difuso PI	minmod_05.m
ParaSumar	Unidades de insulina	Salida del controlador difuso KP	minmod_05.m

3.1.1 Simulación de un paciente nuevo en el tratamiento.

Empezamos por simular el metabolismo de un paciente corriente ($m = 80$ kg, glucemia basal de 180 mg/dl, dieta de 2000 kcal de hidratos de carbono y 90 min diarios de ejercicio suave) y sin tratamiento previo con insulina. Los resultados, para una simulación de 7 días es el que se muestra:

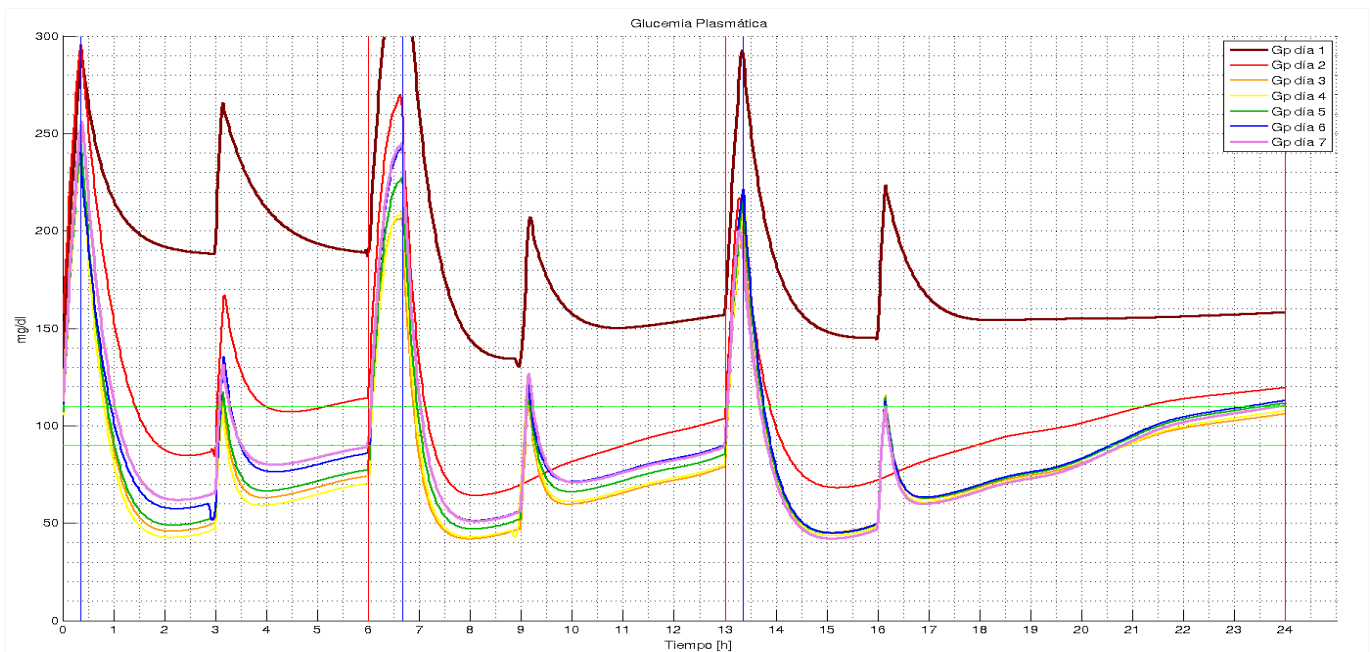


Figura 11: Glucemia plasmática de una simulación en bucle cerrado.

La glucemia plasmática al final de cada ciclo para una simulación de 14 días es:

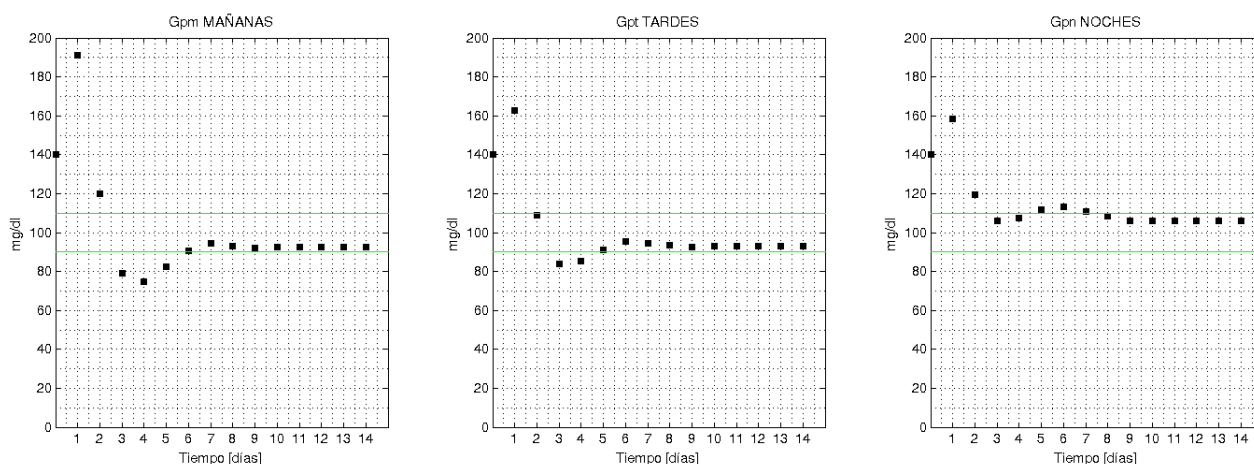


Figura 12: Glucemia plasmática al final de cada ciclo durante 14 días.

Y los valores que toman las variables X_m , X_t , X_n , G_{pm} , G_{pt} , G_{pn} , U_m , U_t , U_n , I_m , I_t e I_n durante toda la simulación son:

Tabla 6: Valores de las variables en la simulación de 14 días.

Día	X_m	X_t	X_n	G_{pm}	G_{pt}	G_{pn}	U_m	U_t	U_n	I_m	I_t	I_n
0	0.0052	1.0000	0.0052	140.0000	140.0000	140.0000	0	1.0000	0	1.0000	0	0
1.0000	0	0	0	190.8994	162.5326	158.3030	4.0000	5.0000	4.0000	5.4528	7.1792	5.8160
2.0000	0.0062	0.0091	0.0047	119.7139	108.9999	119.5308	10.0000	10.0000	9.0000	11.8160	10.3632	9.0000
3.0000	0.0257	0.0210	0.0090	79.2921	84.0503	106.1090	11.0000	10.0000	10.0000	11.3632	9.2736	9.6368
4.0000	0.0287	0.0202	0.0083	74.9868	85.4948	107.6506	9.0000	9.0000	10.0000	9.0000	8.2736	9.6368
5.0000	0.0235	0.0171	0.0069	82.2457	90.8801	111.6674	7.0000	8.0000	10.0000	7.0000	7.6368	10.0000
6.0000	0.0182	0.0147	0.0065	90.4194	95.6562	113.0326	6.0000	8.0000	11.0000	6.3632	8.0000	11.0000
7.0000	0.0163	0.0151	0.0073	94.3547	94.3409	110.6227	6.0000	8.0000	12.0000	6.3632	8.0000	12.0000
8.0000	0.0169	0.0155	0.0080	93.0463	93.6031	108.3720	6.0000	8.0000	13.0000	6.3632	8.0000	13.0000
9.0000	0.0175	0.0160	0.0088	92.0412	92.4691	106.1792	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
10.0000	0.0175	0.0160	0.0088	92.3895	92.9400	106.1694	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
11.0000	0.0175	0.0160	0.0088	92.4786	93.1494	106.1688	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
12.0000	0.0175	0.0160	0.0088	92.4815	93.1591	106.1508	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
13.0000	0.0175	0.0160	0.0088	92.4733	93.1318	106.1795	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
14.0000	0.0175	0.0160	0.0088	92.3708	92.9419	106.1690	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000

Como puede verse, la glucemia alta inicial se empieza a corregir desde el segundo ciclo, pasando la glucemia plasmática basal a estar dentro de objetivo terapéutico de 70~130 mg/dl en el segundo día. Esto ocurre porque en la simulación los controladores no actúan hasta el final del primer ciclo simulado. En el segundo ciclo del primer periodo ya entran en funcionamiento y la corrección ya es observable. Desde el segundo día, la glucemia permanece dentro del margen central del sistema de control (90~110 mg/dl, el que no modifica la dosis de insulina) de forma que mantiene estables los niveles de glucemia considerados como objetivo terapéutico (de 70 a 130 mg/dl).

El disponer de los valores de las variables en una situación de equilibrio estable como a la que se llega en la anterior simulación nos es muy útil para el resto de ellas porque podemos usar sus valores finales como valores iniciales, alterando las que sean necesarias para reproducir las situaciones anormales que se consideren oportunas.

3.1.2 Simulación de una sobreingestión.

Una vez alcanzado y mantenido el equilibrio glucémico en el metabolismo del paciente simulado podemos ensayar varias situaciones marginales para verificar si el sistema es capaz de volver a la estabilidad y cómo lo hace. Por ejemplo, un aumento de la dieta equivalente a una glucemia de 500

mg/dl antes del desayuno produce un aumento significativo de la glucemia puntual, pero no de la glucemia basal ni preprandrial, probablemente debido a la inyección simultánea de insulina:

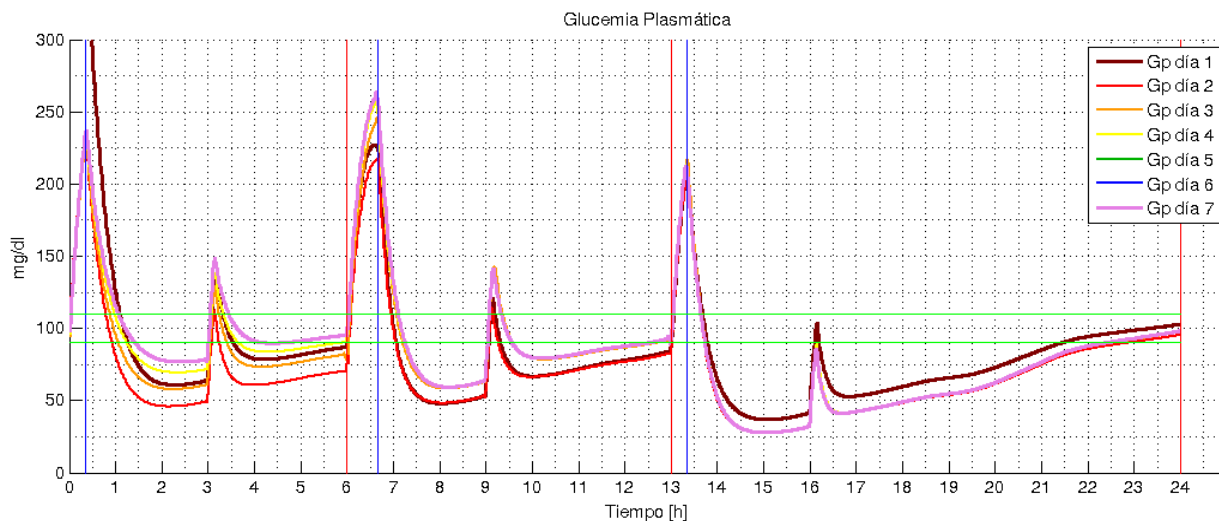


Figura 13: Glucemia plasmática con una sobreingestión puntual.

La evolución de las variables durante la simulación es la siguiente:

Tabla 7: Valores de las variables para una sobreingestión puntual.

Día	Xm	Xt	Xn	Gpm	Gpt	Gpn	Um	Ut	Un	Im	It	In
0	0.0175	0.0160	0.0088	92.3708	92.9419	500.0000	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
1.0000	0.0175	0.0178	0.0101	92.0266	89.9032	102.8572	9.0000	8.0000	20.0000	6.0000	8.0000	20.0000
2.0000	0.0288	0.0190	0.0131	75.6831	88.1832	95.3916	6.0000	6.0000	20.0000	6.0000	7.0000	20.0000
3.0000	0.0206	0.0141	0.0122	82.5061	97.2316	97.2713	4.0000	6.0000	20.0000	4.0000	6.0000	20.0000
4.0000	0.0158	0.0135	0.0118	95.8342	94.3630	98.2354	3.0000	6.0000	20.0000	3.0000	6.0000	20.0000
5.0000	0.0134	0.0135	0.0118	100.3913	94.0201	98.2268	3.0000	6.0000	20.0000	3.0000	6.0000	20.0000
6.0000	0.0134	0.0135	0.0118	100.4030	94.0221	98.2197	3.0000	6.0000	20.0000	3.0000	6.0000	20.0000
7.0000	0.0134	0.0135	0.0118	100.4139	94.0240	98.2105	3.0000	6.0000	20.0000	3.0000	6.0000	20.0000

y los estados finales de cada ciclo:

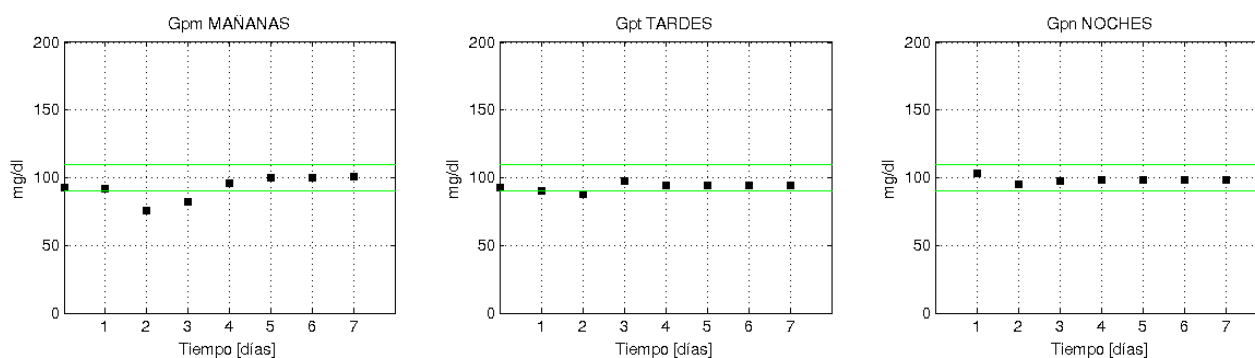


Figura 14: Glucemia plasmática al final de cada ciclo con una sobreingestión puntual.

Vemos por tanto que el sistema es capaz de compensar y estabilizar cambios significativos en la cantidad ingerida de alimentos.

3.1.3 Simulación de una sobredosis de insulina.

Veamos ahora el comportamiento frente a una sobredosis de insulina en el desayuno de 5 veces más (60 U):

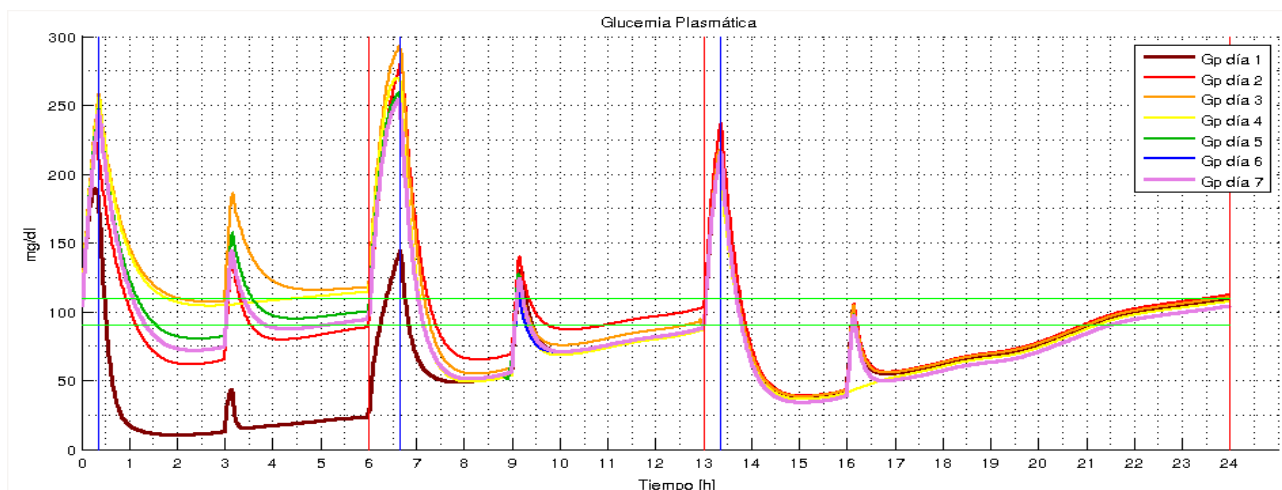


Figura 15: Glucemia plasmática con una sobredosis de insulina en el desayuno.

El sistema de control es capaz de sacar al paciente de la hipoglucemia del ciclo mañana en el primer cálculo de insulina inmediatamente posterior. Los valores de las variables son:

Tabla 8: Valores de las variables para una sobredosis de insulina.

Día	X_m	X_t	X_n	G_{pm}	G_{pt}	G_{pn}	U_m	U_t	U_n	I_m	I_t	I_n
0	0.0175	0.0160	0.0088	92.3708	92.9419	106.1690	60.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
1.0000	0.1482	0.0160	0.0077	28.5881	92.4914	109.1585	6.0000	6.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
2.0000	0.0166	0.0092	0.0066	93.4883	107.6213	112.2065	1.0000	8.0000	13.0000	1.0000	8.0000	13.0000
3.0000	0.0054	0.0129	0.0072	122.5961	94.7074	110.6111	1.0000	9.0000	14.0000	1.0000	8.0000	14.0000
4.0000	0.0064	0.0164	0.0083	119.5061	91.7284	107.4794	3.0000	8.0000	15.0000	3.0000	8.0000	15.0000
5.0000	0.0114	0.0156	0.0095	105.3255	93.7012	104.2483	4.0000	8.0000	15.0000	4.0000	8.0000	15.0000
6.0000	0.0138	0.0156	0.0095	99.4951	93.3096	104.2224	4.0000	8.0000	15.0000	4.0000	8.0000	15.0000
7.0000	0.0138	0.0156	0.0095	99.4940	93.4844	104.2272	4.0000	8.0000	15.0000	4.0000	8.0000	15.0000

Nótese que para esta simulación se ha aumentado el valor U_m a 60 U.

3.1.4 Simulación de un ingreso en hospital.

Veamos ahora cómo reaccionaría ante una hospitalización, caracterizada por no hacer ningún tipo de ejercicio y por una dieta hipocalórica, del orden de un 40% inferior a la habitual: Para ello, en el programa *ec_diferenciales.m* se ha inhibido la llamada a *ejercicio.m* y se ha multiplicado la llamada a *comida.m* por el factor 0,6. Los niveles de glucemia al final de cada ciclo son:

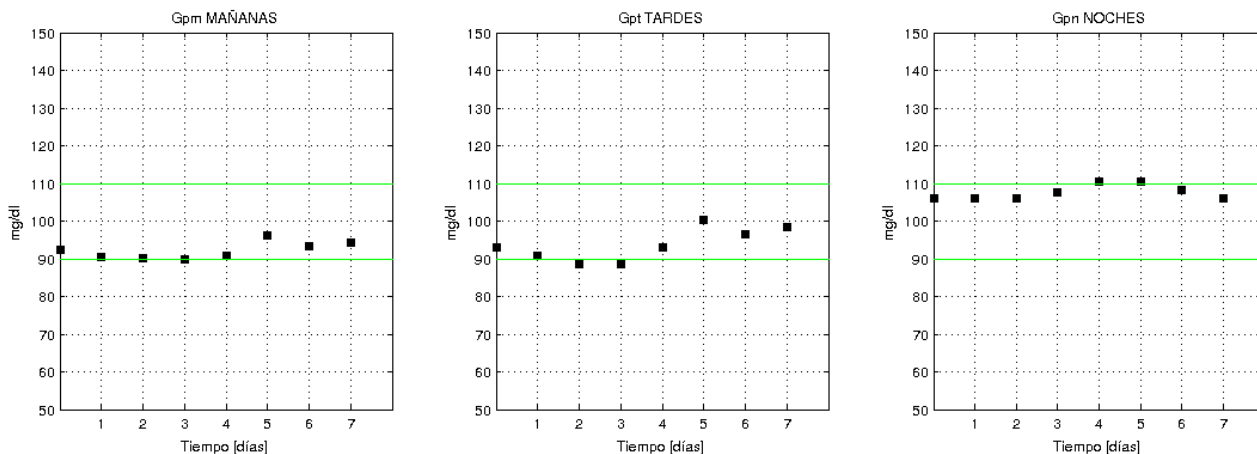


Figura 16: Glucemia plasmática al final de cada ciclo tras un ingreso hospitalario.

Los valores de las variables durante la simulación han sido los siguientes:

Tabla 9: Valores de las variables tras un ingreso hospitalario.

Día	Xm	Xt	Xn	Gpm	Gpt	Gpn	Um	Ut	Un	Im	It	In
0	0.0175	0.0160	0.0088	92.3708	92.9419	106.1690	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
1.0000	0.0175	0.0160	0.0088	90.3638	90.8093	106.1759	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
2.0000	0.0175	0.0160	0.0088	90.0552	88.5634	106.1510	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
3.0000	0.0175	0.0160	0.0083	89.9885	88.5501	107.6641	6.0000	7.0000	13.0000	6.0000	7.0000	13.0000
4.0000	0.0170	0.0135	0.0073	90.9129	93.0268	110.3809	5.0000	6.0000	13.0000	5.0000	6.0000	13.0000
5.0000	0.0142	0.0117	0.0073	96.1802	100.1760	110.4106	5.0000	6.0000	14.0000	5.0000	6.0000	14.0000
6.0000	0.0148	0.0121	0.0081	93.4769	96.4172	108.1204	5.0000	6.0000	15.0000	5.0000	6.0000	15.0000
7.0000	0.0153	0.0126	0.0088	94.4416	98.5006	105.9455	5.0000	6.0000	15.0000	5.0000	6.0000	15.0000

3.1.5 Simulación de variaciones en la sensibilidad a la insulina.

El efecto de la insulina en el cuerpo humano puede variar suavemente (como efecto de los cambios climáticos o estacionales, por ejemplo) o de un modo brusco, por efecto de un estado febril o de una enfermedad. Para simular esta última situación se van a estudiar los efectos de variar en un +/- 50 % la sensibilidad a la insulina, multiplicando el parámetro $p.Si$ por 0.5 y 1.5 en la función *ec_diferenciales.m*, los resultados son:

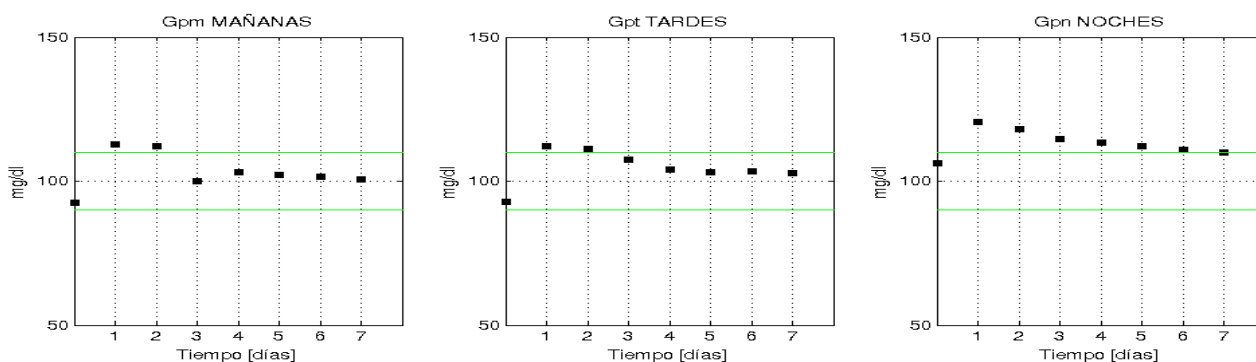


Figura 17: Glucemia plasmática tras disminuir la sensibilidad a la insulina un 50%

y los valores de las variables son:

Tabla 10: Valores de las variables para una pérdida de sensibilidad a la insulina.

Día	Xm	Xt	Xn	Gpm	Gpt	Gpn	Um	Ut	Un	Im	It	In
0	0.0175	0.0160	0.0088	92.3708	92.9419	106.1690	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
1.0000	0.0087	0.0080	0.0044	112.6773	112.2913	120.5787	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
2.0000	0.0087	0.0086	0.0051	112.1508	111.2516	118.1945	8.0000	9.0000	15.0000	7.0000	9.0000	15.0000
3.0000	0.0120	0.0100	0.0061	99.8794	107.4922	114.7174	8.0000	10.0000	16.0000	8.0000	10.0000	16.0000
4.0000	0.0125	0.0111	0.0065	103.0176	104.0375	113.4728	8.0000	10.0000	17.0000	8.0000	10.0000	17.0000
5.0000	0.0127	0.0113	0.0069	102.0926	103.1801	112.2478	8.0000	10.0000	18.0000	8.0000	10.0000	18.0000
6.0000	0.0130	0.0115	0.0073	101.6139	103.4575	110.9809	8.0000	10.0000	19.0000	8.0000	10.0000	19.0000
7.0000	0.0133	0.0117	0.0077	100.6313	102.8385	109.8941	8.0000	10.0000	20.0000	8.0000	10.0000	20.0000

si aumentamos la sensibilidad un 50% sobre el valor normal obtenemos:

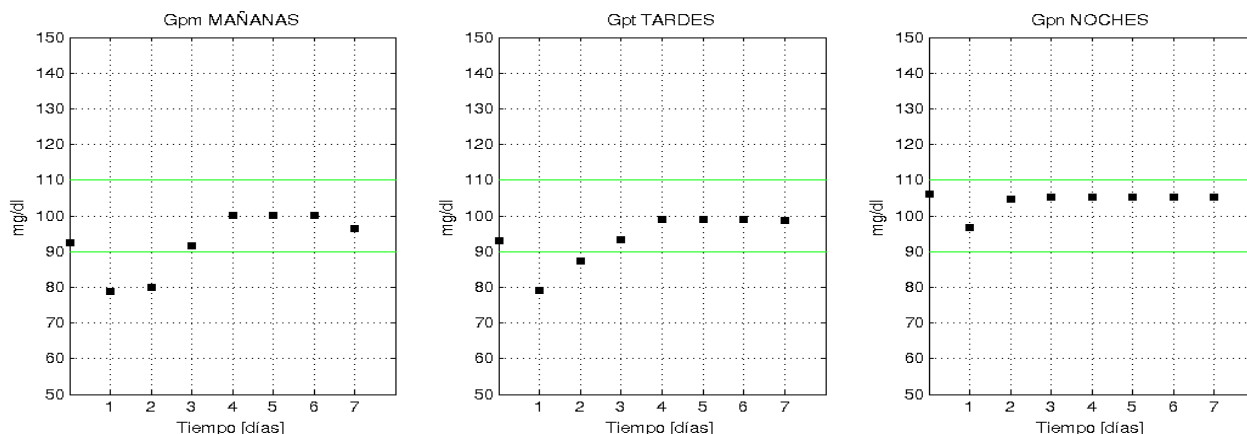


Figura 18: Glucemia plasmática tras aumentar la sensibilidad a la insulina un 50%

las variables toman los valores:

Tabla 11: Valores de las variables para una sensibilidad aumentada a la insulina.

Día	Xm	Xt	Xn	Gpm	Gpt	Gpn	Um	Ut	Un	Im	It	In
0	0.0175	0.0160	0.0088	92.3708	92.9419	106.1690	6.0000	8.0000	13.0000	6.0000	8.0000	13.0000
1.0000	0.0262	0.0240	0.0124	78.7123	79.1625	96.7546	6.0000	7.0000	12.0000	6.0000	8.0000	13.0000
2.0000	0.0247	0.0187	0.0092	80.0780	87.3552	104.6222	4.0000	6.0000	13.0000	4.0000	6.0000	13.0000
3.0000	0.0176	0.0157	0.0089	91.5417	93.3677	105.2922	3.0000	5.0000	13.0000	3.0000	5.0000	13.0000
4.0000	0.0134	0.0129	0.0089	100.1146	99.0625	105.2901	3.0000	5.0000	13.0000	3.0000	5.0000	13.0000
5.0000	0.0134	0.0129	0.0089	100.1248	99.1260	105.2899	3.0000	5.0000	13.0000	3.0000	5.0000	13.0000
6.0000	0.0134	0.0129	0.0089	100.0904	98.8832	105.2980	3.0000	5.0000	13.0000	3.0000	5.0000	13.0000
7.0000	0.0134	0.0129	0.0089	96.3212	98.7776	105.2948	3.0000	5.0000	13.0000	3.0000	5.0000	13.0000

Vemos que en ambos casos el sistema de control tarda unos pocos días en estabilizar y mantener controlada la glucemia.

3.1.6 Adaptación al efecto circadiano de 24 horas.

Hasta ahora hemos incluido el efecto circadiano de 24 horas implícitamente dentro de la “caja negra”. Vamos a estudiar el comportamiento del simulador considerando explícitamente el efecto circadiano de 24 horas y modelándolo sobre la sensibilidad a la insulina como una modificación senoidal de esta, tal y como hacen varios autores (Fabiatti 2006). El *factor circadiano* se expresa como:

$$\text{factor circadiano} = 1 + p.Ac \sin\left(2\pi \frac{t}{24} + p.Pc\right) \quad (10)$$

en donde:

factor circadiano Adimensional que afecta a la sensibilidad a la insulina, $p.Si$

$p.Ac$ Amplitud de la senoide.

t Tiempo en fracciones de 24 h desde las 0:00 hora oficial.

$p.Pc$ Fase circadiana

y se incluye en el código de *ec_diferenciales.m*, en el anexo C. La salida de la glucemia plasmática de los diversos ciclos es:

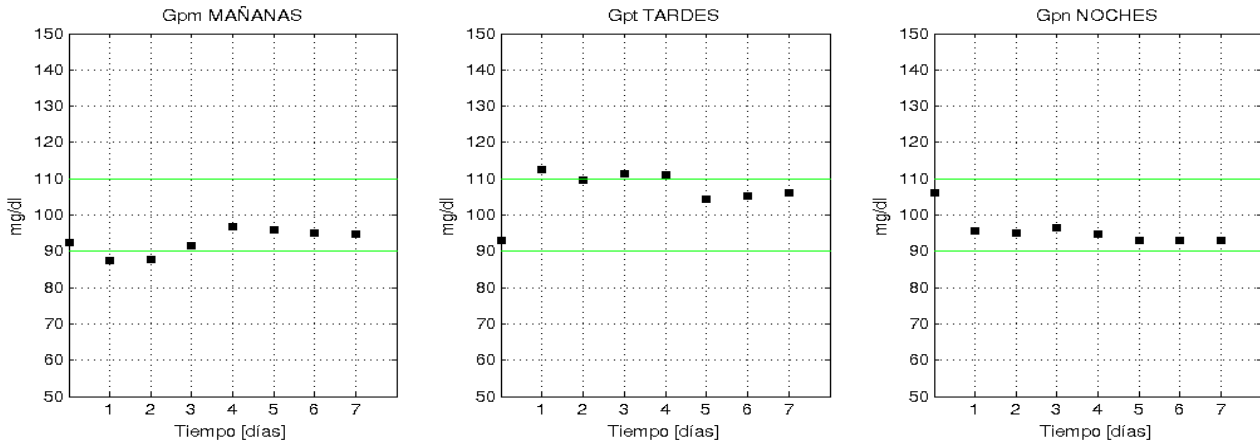


Figura 19: Glucemia plasmática tras considerar el efecto circadiano de 24 h.

Como puede verse, al ser el efecto circadiano una modificación permanente, el uso de un integrador anula su efecto en pocos días.

3.2 RESUMEN Y CONCLUSIONES DE LA VALIDACIÓN.

Las normas internacionales de gestión de la calidad definen “validación” (ISO 9000:2005) como “Confirmación mediante la aportación de evidencia objetiva de que se han cumplido los requisitos para una utilización o aplicación específica prevista”. Como hemos visto en los anteriores apartados, tras hacer un ensayo para cada uno de ellos, los requisitos especificados en el apartado 2.1 (Necesidades de control) se han cumplido sobradamente y se han aportado los registros de la simulación como pruebas objetivas, luego el sistema de control propuesto en este trabajo ha quedado validado.

4 CONCLUSIONES

Para un enfermo diabético es muy importante mantener bajo control sus niveles de glucemia y de hemoglobina glucosilada, la degradación de las condiciones físicas de los diabéticos pueden frenarse si se alcanzan y mantienen los objetivos terapéuticos. En pacientes recién diagnosticados, sus condiciones de vida normales pueden mantenerse si se cumplen los objetivos de glucemia y de A1c.

Para los pacientes de DM2 con una terapia que incluye la inyección periódica de insulina, seguir un control como el descrito en el presente proyecto supone conseguir los objetivos terapéuticos y eso significa mantener la calidad de vida y asegurar la supervivencia.

El sistema de control de dosificación de insulina descrito aquí, no solo es factible, sino que hay precedente de que el principio en que se basa, funciona. Su escasa complejidad computacional permite su implementación con pocos recursos. Por una parte, la potencia y capacidad de almacenamiento de cualquier *smartphone* permite instalar una aplicación muy ligera basada en el presente diseño, pero probablemente, la solución más interesante sea la de incorporar el control de insulina a los medidores de glucemia, por las siguientes razones:

- Se elimina la necesidad de la introducción manual de la glucemia. Y sus errores.
- Se elimina la necesidad de comunicaciones medidor-sistema de control.
- Se elimina la necesidad de normalizar interfaces o de poner de acuerdo a fabricantes distintos de aparatos diversos.
- El controlador está disponible siempre que se use el medidor.
- El sobre coste del medidor es prácticamente nulo.
- Se elimina la necesidad de un aparato específico.
- Algunas de las labores previas del paciente estarían hechas por el medidor (mantenimiento de fecha y hora,...).

Una evolución previsible es la integración de todos los elementos (medidor, controlador y sistema de inyección) en uno solo y conseguir una autonomía y tamaño adecuado. Esto facilitaría las cosas a los pacientes y mejoraría su calidad de vida.

Los parámetros asociados a la gestión de la glucemia basal son compatibles con las pautas publicadas por fabricantes de insulina y con los protocolos médicos.

REFERENCIAS

- ABAD, D., et al. 2010 “*PROTOCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2*” © 2010 Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España. ISBN: 978-84-692-6661-8
- ADA, American Diabetes Association, 2014 “*Standards of Medical Care in Diabetes-2014*” Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014
- BERGMAN, F. N. 2005 “*Minimal Model: Perspective from 2005*” Horm Res 2005;64(suppl 3):8–15
- BERGMAN, F. N., et al. 1979 “*Quantitative estimation of insuline sesitivity*” Amer. J. Physiol. 236 (1979) E667–E677, o Endocrinol. Metab. Gastrointest. Physiol. 5 (1979) E667–E677.
- CARROLL, M. F., et al. 2003 “*Severe Hypoglycemia in Adults*” Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2003;4:149–157 © 2003 Kluwer Academic Publishers.
- COBELLI, C., et al. 2011 “*Artificial Pancreas: Past, Present, Future*” DIABETES, VOL. 60, NOVEMBER 2011 pp2672-2682
- CRYER, P. E., et al. 2003 “*Hypoglycemia in Diabetes*” Diabetes Care, volume 26, number 6, June 2003 pp 1902-1912
- DANAEI, G., et al. 2011 “*National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants.*” Lancet, 2011, 378(9785):31–40.
- FABIETTI, P. G., et al. 2006 “*Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics*” Med Biol Eng Comput (2006) 44: 69-78
- GARBER, A. J., 2009 “*The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes*” Diabetes, Obesity and Metabolism, 11 (Suppl. 5), 2009, 10–13
- GIESCHKE, R., Serafin, D., 2003 “*Development of Innovative Drugs via Modeling with MATLAB - Practical Guide*”, ISBN 978-3-642-39764-6; Springer, December 2013.
- HARRIS, J.A., Benedict, F.G. 1919. “*A Biometric Study of Human Basal Metabolism*”. Washington, DC: Carnegie Institution.
- HEINEMANN, L. 2008 “*The Failure of Exubera: Are We Beating a Dead Horse?*” Journal of Diabetes Science and Technology . Volume 2, Issue 3, May 2008 © Diabetes Technology Society
- JANTZEN, J., 1998 “*Design Of Fuzzy Controllers*” Technical University of Denmark, Department of Automation, Bldg 326, DK-2800 Lyngby, DENMARK. Tech. report no 98-E 864 (design), 19 Aug 1998.
- KEIDAR, A., 2011 “*Bariatric Surgery for Type 2 Diabetes Reversal: The Risks*” DIABETES CARE, VOLUME 34, SUPPLEMENT 2, MAY 2011 S361-S366
- KITABCHI, A., Umpierrez, G., 2009 “*Hyperglycemic Crises in Adult Patients Whith Diabetes*” Diabetes Care, volume 32, number 7, July 2009 pp 1335-1343
- KOVATCHEV, B.P., et al. 2009 “*In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Close-Loop*

Control of Type 1 Diabetes” Journal of Diabetes Science and Technology. Volume 3, Issue 1, January 2009 © Diabetes Technology Society

LATHAM, M. C. 2002 “*Human nutrition in the developing world*” FAO Food and Nutrition Series No. 29. Traducido por FAO-Departamento de Agricultura 2002 <http://www.fao.org/docrep/006/W0073S/W0073S00.HTM>

LIGTHELM, R. J., 2009 “*Self-titration of biphasic insulin aspart 30/70 improves glycaemic control and allows easy intensification in a Dutch clinical practice*” PRIMARY CARE DIABETES 3 (2009) 97-102

MATA, M., et al., ca. 2000 “*Diabetes mellitus tipo 2: Protocolo de actuación*” Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària. ca. 2000

MEDLINEPLUS, 2014 “*Síndrome diabético hiperosmolar hiperglucémico*”. Revisado por Topiwala. S., traducido por DrTango, Inc. U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 U.S. Department of Health and Human Services 2014-05-16 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000304.htm>

NIH, 2014 “*The A1c Test and Diabetes*”. NIH Publication No. 14–7816 March 2014

NDIC, National Diabetes Information Clearinghouse 2014 “*Tipos de insulina*” National Institutes of Health (NIH), NDIC, 1 Information Way Bethesda, MD 20892–3560 http://diabetes.niddk.nih.gov/spanish/pubs/medicines_ez/insert_C_sp.aspx

NOVO NORDISK, 2008 “Ficha técnica o resumen de las características del producto”. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf 2008 pp 34-45

PEYSER, T., 2014 “*The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes*” ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES Ann. N.Y. Acad. Sci. 1311 (2014) 102–123 C 2014 New York Academy of Sciences#

ROMERO, J., 2010 “*PROTOCOLO DIABETES MELLITUS*” Centro de Salud de Rafalafena. 2010

SUTTON, R. S., 1988 “*Learning to Predict by the Methods of Temporal Differences*” Machine Learning 3: 9-44,1988 © 1988 Kluwer Academic Publishers, Boston

WEISS, R., “*Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass on β -Cell Function*” Diabetes 2014;63:1171–1173 | DOI: 10.2337/db13-1897

WEYER, C. 1997 “*Insulin Aspart in a 30/70 Premixed Formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture*” Diabetes Care, volume 20, number 10, October 1997

WHO, 2013 “*Diabetes Fact sheet N°312 Reviewed October 2013*”. World Health Organization Media centre. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>

BIBLIOGRAFÍA

Norma Española UNE 50-104-94, 1994 “*Referencias Bibliográficas. Contenido, forma y estructura.*” AENOR, Madrid

Norma Española UNE 50-132-94 , 1994 “*Documentación. Numeración de las divisiones y subdivisiones en los documentos escritos*” AENOR, Madrid

Norma Española UNE 50136, Noviembre 1997 “*Documentación, tesis, presentación*” AENOR, Madrid

Norma Española UNE-EN-ISO 9000, 2005 “*Sistemas de gestión de la calidad. Fundamentos y vocabulario (ISO 9000:2005)*” AENOR, Madrid

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

A1c	Hemoglobina glucosilada, en %
ADA	American Diabetes Association
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo I
DM2	Diabetes Mellitus tipo II
EUA	Estados Unidos de América
FDA	Food and Drug Administration
G	Glucemia plasmática, mg/dl
k	número de periodo.
m,t,n	sufijos indicadores del ciclo a considerar (mañana, tarde, noche).
NDIC	National Diabetes Information Clearinghouse
NIDDK	National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
NIH	National Institute of Health.
NPH	Neutral Protamine Hagedorn, un tipo de insulina de acción intermedia
OMS	Organización Mundial de la Salud.
P-PI	control proporcional proporcional-integral
S	Sensibilidad a la insulina, mg/dl/U
T1DM	Type I Diabetes Mellitus
T2DM	Type II Diabetes Mellitus
U	Unidad de insulina, \equiv 45.5 μ g
WHO	World Health Organization, Organización Mundial de la Salud

ANEXOS

ANEXO A

Código como función *Matlab* del controlador difuso (*DIFUSO.m*) y del programa que dibuja su respuesta (*grafica_controlador.m*).

```
% Controlador difuso basado en tabla
```

```
function deltains=CONTROLADOR(glu)
    if glu <= 50 deltains = -5;
    elseif glu < 60 deltains = -4;
    elseif glu < 70 deltains = -3;
    elseif glu < 80 deltains = -2;
    elseif glu < 90 deltains = -1;
    elseif glu < 110 deltains = 0;
    elseif glu < 120 deltains = 1;
    elseif glu < 130 deltains = 2;
    elseif glu < 140 deltains = 3;
    elseif glu < 150 deltains = 4;
    elseif glu < 180 deltains = 5;
    elseif glu < 240 deltains = 6;
    else deltains = 7;
    end
end
```

```
% grafica_controlador.m saca la gráfica delta U/Gp del controlador difuso CONTROLADOR.m
```

```
% antes del bucle
clear all
figure(42); hold on
ylabel('incremento de U'); xlabel('Glucosa plasmática, Gp');title('RESPUESTA DEL CONTROLADOR (delta U/Gp)')
grid(gca,'minor');grid on;

% en el bucle
for Gp= 0:1:300
    plot(Gp,0,'sk');plot(Gp,CONTROLADOR(Gp),'sr');
end
```

ANEXO B

Código Matlab del programa *minmod* de Gieschke (2013). Actualizado el 2014-04-23

```

function minmod
%MINMOD Implement the glucose-insulin minimal model
% MINMOD solves the glucose-insulin minimal model that assesses
% insulin sensitivity based on observed insulin concentrations
% and using a forcing function.

p.ib = 10; % uU/mL
p.gb = 100; % mg/dL
p.SG = 0.03; % 1/min
p.SI = 0.0008; % 1/min * mL/uU
p.p2 = 0.04; % 1/min
p.doseIV = 21000; % mg
p.V = 70; % Vd glucose dL
[t,y] = ode15s(@derivatives,[0 180],[p.doseIV/p.V 0],[],p);
subplot(3,1,1)
plot(t,y(:,1),'LineWidth',2);
legend('glucose')
ylabel('Glucose [mg/dL]'); % xlabel('Time [min]');
subplot(3,1,2)
plot(t,y(:,2),'LineWidth',2);
legend('X')
ylabel('Insulin Action [1/min]'); % xlabel('Time [min]');
subplot(3,1,3,'LineWidth',2)
plot(t,i(t),'r')
legend('insulin')
ylabel('Insulin [uU/mL]'); xlabel('Time [min]');
print('-dtiff','-r900','minmod')

end

function dydt = derivatives(t, y, p)
%DERIVATIVES Compute the right-hand side of the ODE.
% DYDT = DERIVATIVES(T, Y, P) calculates |DYDT|, the right-hand
% side of the ODE model, at points defined by the vector of
% dependent variables |Y|, time |T|, and with parameters |P|.

glu = y(1); % glucose
x = y(2); % insulin action as forcing function
dglu = -(p.SG+x)*glu + p.SG*p.gb;
dx = - p.p2*(x - p.SI*(i(t)-p.ib));
dydt = [dglu; dx];

end

function ins = i(t)
%I interpolate an insulin value
% INS = I(T) computes an insulin value |INS| at time |T|,
% using the linear interpolation given observation times and
% values.

tObs = [ 0 1 2 5 10 20 29 30 31 35 40 50 100 180]';
insObs = [10 25 100 50 50 50 50 450 200 50 30 10 10 10]';
interpolation = fit(tObs, insObs, 'linearinterp');
ins = feval(interpolation, t);

end

```

ANEXO C

Código Matlab del modelo metabólico utilizado (*minmod_01.m*). Incluye las funciones *ec_diferenciales.m*, *insulina.m*, *comida.m* y *ejercicio.m*

```
% PROGRAMA minmod_01
% Modelo mínimo de Bergman con algunas modificaciones
% Esqueleto tomado de http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/40813-rgds-practical-guide/content/minmod.m
% simulación inicial
%
clear

% PARÁMETROS
% GLUCOSA PLASMÁTICA
p.SG = 0.03; %0.03; % 1/min
p.Gb = 140; % mg/dlc

% INSULINA REMOTA
p.p2 = 0.04; %0.04; % 1/min
p.SI = 0.0008 %0.0008; % 1/min * ml/uU
p.Ib = 10; %10 uU/ml

% VARIABLES
% INSULINA INTERSTICIAL
X=0.02;
% INSULINA PLASMÁTICA
Ip=0;
% INSULINA INYECTADA
Um=8; % insulina inyectada por la mañana, unidades
Ut=8; % insulina inyectada por la tarde, unidades
Un=8; % insulina inyectada por la noche, unidades

[t,y] = ode45(@ec_diferenciales,[0:1439],[p.Gb X],[],p,Um,Ut,Un);

figure(10)
subplot(2,2,1);hold on;
plot(t,y(:,1),'b','LineWidth',2);title('GLUCOSA PLASMÁTICA, G');legend('Gp');ylabel('mg/dl');
grid on;grid(gca, 'minor');

subplot(2,2,2);hold on;
plot(t,y(:,2),'b','LineWidth',2);title('INSULINA INTERSTICIAL, X');legend('X');ylabel('1/min');
grid on;grid(gca, 'minor');

subplot(2,2,3);hold on; title('INSULINA PLASMÁTICA PROGRAMADA'); ylabel('uU/mL'); xlabel('Tiempo [min]');
plot(t,insulina(t, Um, 0, 0),'r','LineWidth',2); grid on;grid(gca, 'minor');
plot(t,insulina(t, 0, Ut, 0),'b','LineWidth',2); grid on;grid(gca, 'minor');
plot(t,insulina(t, 0, 0, Un),'g','LineWidth',2); grid on;grid(gca, 'minor');
plot(t,insulina(t,Um,Ut,Un),'k','LineWidth',2); grid on;grid(gca, 'minor'); hleg1=legend('Im','It','In','Im+It+In');grid on;grid(gca, 'minor');

subplot(2,2,4); hold on;
plot(t,comida(t),'R','LineWidth',3);title('RITMO DE INGESTIÓN');legend('dD/dt');ylabel('mg/min'); xlabel('Tiempo [min]');
grid on;grid(gca, 'minor');

figure (11)
subplot(1,1,1);hold on;
plot(t,y(:,1),'k','LineWidth',3);title('Glucosa Plasmática');legend('Gp');ylabel('md/dl'); xlabel('Tiempo [min]');ylim([0 300]);
grid on;grid(gca, 'minor');

function dydt = ec_diferenciales(t, y, p, Um,Ut,Un)
% calcula el término derecho de las ec. diferenciales

Gp = y(1); % glucosa plasmática
X = y(2); % insulina en el fluido intersticial

dGp = - p.SG * (Gp - p.Gb) - X * Gp + 0.2*comida(t) - 0.2*ejercicio(t);
% dGp = - exceso G plasmática - posible efecto circadiano * efecto insulina remota + comida - ejercicio

dX = - p.p2 * (X - p.SI * (insulina(t,Um,Ut,Un) - p.Ib));
% dX = - exceso ins. remota + exceso ins. plasmática

dydt = [dGp; dX];

t

end

function ins = insulina(t,U1,U2,U3)

tiempo = [ 0 60 90 120 150 180 210 240 270 300 360 420 480 540 600 720 840 960 1200 1440]';
insulina = [ 13 180 200 177 157 112 100 95 85 75 70 45 30 28 25 18 20 18 13 13]';

retardo = 0;

t1 = t - retardo;
t2 = t - 360 - retardo;
t3 = t - 780 - retardo;

t1 = t1 + (t1 < 0) * 1440;
```

```

t2 = t2 + (t2 < 0) * 1440 ;
t3 = t3 + (t3 < 0) * 1440 ;

int = fit(tiempo, insulina, 'linearinterp');
ins = (U1 * feval(int, t1) + U2 * feval(int, t2) + U3 * feval(int, t3)) / 24; % 0.3 U/kg * 80 kg = 24
end

function dD = comida(t)

tiempo = [ 0 21 22 179 180 188 189 359 360 400 401 539 540 548 549 779 780 801 802 959 960 968 969 1439]';
glucosa = [ 5 5 0 0 5 5 0 0 5 5 0 0 5 5 0 0 5 5 0 0 5 5 0 0]';

retardado = t - 0;
retardado = retardado + (retardado < 0) * 1440;

glu = fit(tiempo, glucosa, 'linearinterp');

dD = feval(glu, retardado)*1000*.4/40; % g/min * 1000 mg/g / 40 dl/plasma
end

function dD = ejercicio(t)

tiempo = [ 0 21 22 112 113 539 540 610 611 1439]';
kcalorias = [ 0 0 4 4 0 0 0 0 0 0]';

calor = fit(tiempo, kcalorias, 'linearinterp');

dD = feval(calor, t)/40/3.73; % kcal/min 1000 mg/g / 40 dl/plasma /3.73 kcal/gr * 1000 mg/g
end

```

ANEXO D

Función de coste (*coste.m*) y programa que traza su gráfica (*grafica_coste.m*)

```
% función de coste que penaliza el desvío de la Gp respecto del objetivo de referencia Gp=100

function cost = coste(Gp)

    if      Gp < 100 cost = (Gp- 100)*(Gp- 100)/(60-100)/(60-100);    % rama izquierda
    elseif  Gp > 100 cost = (Gp-100)*(Gp-100)/(100-180)/(100-180);  % rama derecha
    else    cost = 0;                                               % dentro de objetivo
    end
end

% PROGRAMA grafica_coste.m saca la gráfica de la función de coste

% antes del bucle
clear all
figure(43); hold on
ylabel('coste'); xlabel('Glucosa plasmática, Gp');title('FUNCIÓN COSTE, coste/Gp')
grid(gca,'minor');grid on;
% en el bucle
for Gp= 0:.1:300
    plot(Gp,coste(Gp),'--k','LineWidth',4);
end
% dibuja las líneas verticales y la horizontal de 100
plot(60,0:.01:7,'g');plot(180,0:.01:7,'g');plot(0:.1:300,1,'b');
```

ANEXO E

Código *Matlab* del programa *fun.m* y del *modelo_para_coste.m*.

```

% función "fun.m", la misma nomenclatura que el help de Matlab. Esta es la función
% a minimizar que se le pasa al algoritmo de simulación del recocido o se
% usa tal cual para trazar la gráfica coste/K

%function x=fun(K)      % descomentar para la optimización por simulación del recocido
%                      % llamar con
%                      % x=simulannealbnd(@fun,K-ini,K-inf,K-sup)

clear all              % comentar para la optimización
for K=0:1:2            % comentar para la optimización

Um=4+K*CONTROLADOR(160)
Gp=modelo_para_coste(Um)
x=coste(Gp);

figure(7);hold on
subplot 121;plot(K,x,'bs','MarkerFaceColor','b');title('función de coste');grid(gca,'minor');grid on;
ylabel('coste(K)'); xlabel('K');grid(gca,'minor');grid on;

figure(7);hold on
subplot 122;plot(K,Gp,'rs','MarkerFaceColor','r');title('Glucosa plasmática');grid(gca,'minor');grid on;
ylabel('Gp mg/dl'); xlabel('K');grid(gca,'minor');grid on;

end

% función "modelo_para_coste.m"
% modelo metabólico usado para alimentar al simulador de recocido con
% objeto de calcular la ganancia K minimizando la función de coste
% simula hasta el minuto 359 (fin del ciclo "m")
% entrada: Um, insulina inyectada por la mañana
% salida: Gp, glucosa plasmática basal o preprandial al final del ciclo
% llama a: ode45 de ec_diferenciales

function Gp=modelo_para_coste(Um)

% PARÁMETROS
% GLUCOSA PLASMÁTICA
p.SG = 0.03; % 1/min
p.Gb = 160; % mg/dl glucosa basal de referencia

% INSULINA REMOTA
p.p2 = 0.04; % 1/min
p.SI = 0.0008 % 1/min * ml/uU sensibilidad a la insulina plasmática por parte de la X
p.Ib = 10; % 10 uU/ml

% VALORES INICIALES DE LAS VARIABLES
% INSULINA INTERSTICIAL
X=0.052; %

% INSULINA PLASMÁTICA
Ip=0; % se determina en todo momento desde la función "insulina.m"

% INSULINA INYECTADA (U = unidad normalizada de insulina)
Um=3; % U, integrador insulina inyectada por la mañana, ENTRADA EXTERNA
Ut=7; % U, integrador insulina inyectada por la tarde, aquí es constante
Un=14; % U, integrador insulina inyectada por la noche, aquí es constante

% PROCESA EL MODELO
% llama al integrador
[t,y] = ode45(@ec_diferenciales,[0:359],[p.Gb X],[],p,Um,Ut,Un);

Gp=(y(359,1));

end

```

ANEXO F

Código *Matlab* del simulador en bucle cerrado (*minmod_05.m*).

```
% PROGRAMA minmod_05.m
% Modelo mínimo de Bergman con algunas modificaciones
% Esqueleto tomado de http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/40813-rgds-practical-
guide/content/minmod.m
% incorpora los controladores difusos KP+PI para la simulación en bucle cerrado.
% simulación en tres fases, una para cada ciclo

clear all
% PARÁMETROS

% GLUCOSA PLASMÁTICA
p.SG = 0.03; % 0.03 1/min
p.Gb = 140; % 100 mg/dl glucosa basal de referencia

% INSULINA REMOTA%
p.p2 = 0.04; % 1/min
p.SI = 0.0008 % 1/min * ml/uU sensibilidad a la insulina plasmática por parte de la X
p.Ib = 10; % 10 uU/ml

% OTROS
p.K=0.3632; % factor de proporcionalidad "K" del controlador difuso
p.Ac=0.5; % Amplitud de la senoide que describe la alteración circadiana
p.Pc=5.2+8; % h Fase de la senoide anterior

% VARIABLES, VALORES INICIALES

% SETUP BUCLE
diafin=7; % periodos diarios de simulación, días=diafin-1
v=(1:diafin+1); % vector auxiliar para crear variables vectoriales

% INSULINA INTERSTICIAL
Xm=v;Xm(1)= 0.0175; % Xm, insulina remota al final de ciclo "mañana"
Xt=v;Xt(1)= 0.0160; % Xt, insulina remota al final de ciclo "tarde"
Xn=v;Xn(1)= 0.0088; % Xn, insulina remota al final de ciclo "noche"

% GLUCOSA PLASMÁTICA
Gpm=v;Gpm(1)= 92.3708; % Gpm, glucosa plasmática al final del ciclo "mañana"
Gpt=v;Gpt(1)= 92.9419; % Gpt, glucosa plasmática al final del ciclo "tarde"
Gpn=v;Gpn(1)= 106.1690; % Gpn, glucosa plasmática al final del ciclo "noche"

% INTEGRADORES DE INSULINA
Im=v;Im(1)= 6; % Im, integrador insulina del ciclo "mañana"
It=v;It(1)= 8; % It, integrados insulina del ciclo "tarde"
In=v;In(1)= 13; % In, integrador insulina del ciclo "noche"
ParaIntegrar=0;

% DOSIS DE INSULINA A INYECTAR
Um=v;Um(1)= 6; % Um, dosis de insulina para inyectar al principio del ciclo "mañana"
Ut=v;Ut(1)= 8; % Uc, dosis de insulina para inyectar al principio del ciclo "tarde"
Un=v;Un(1)= 13; % Un, dosis de insulina para inyectar al principio del ciclo "noche"
ParaSumar=0;

% BUCLE
for k = 1:diafin % k+1 es el día actual

% CICLO DIARIO: MAÑANA
% PROCESA EL MODELO
% el formato de llamada es: [t,y] = ode45(@ec_diferenciales,[t_in:t_fin],[Gp X]).[,],p,Um,Ut,Un);
[t,z] = ode45(@ec_diferenciales,[1:360],[Gpn(k) Xn(k)],[,],p,Um(k),Ut(k),Un(k));
y(1:360,1:2)=z(1:360,1:2);
if z(360,2)<0 Xn(k+1)=0; % impone que X >= 0
else Xn(k+1)=z(360,2); end % X insulina intersticial al final del día
Gpm(k+1)=z(360,1); % Gpm glucemia al final del periodo mañana

% PROCESA EL CONTROLADOR
ParaIntegrar=CONTROLADOR(Gpm(k)); % procesa la Gp del periodo anterior
ParaSumar=p.K*CONTROLADOR(Gpn(k)); % procesa la Gp del ciclo anterior
Im(k+1)=Im(k)+ParaIntegrar; % actualiza el integrador
Um(k+1)=(Im(k+1)+ParaSumar); % calcula la dosis a inyectar

% CICLO DIARIO: TARDE
% PROCESA EL MODELO
[t,z] = ode45(@ec_diferenciales,[361:780],[Gpm(k+1) Xm(k+1)],[,],p,Um(k+1),Ut(k),Un(k));
y(361:780,1:2)=z(361-360:780-360,1:2)
if z(780-360,2)<0 Xt(k+1)=0; % RESTA 360 DEL CICLO ANTERIOR impone que X >= 0
else Xt(k+1)=z(780-360,2); end % X insulina intersticial al final del día
Gpt(k+1)=z(780-360,1); % Gpt glucemia al final del periodo tarde

% PROCESA EL CONTROLADOR
ParaIntegrar=CONTROLADOR(Gpt(k));
ParaSumar=p.K*CONTROLADOR(Gpm(k+1));
```

```

It(k+1)=It(k)+ParaIntegrar;
Ut(k+1)=(It(k+1)+ParaSumar);

% CICLO DIARIO: NOCHE
% PROCESA EL MODELO
[t,z] = ode45(@ec_diferenciales,[781:1440],[Gpt(k+1) Xt(k+1)],[],p,Um(k+1),Ut(k+1),Un(k));
y(781:1440,1:2)=z(781-780:1440-780,1:2)
if z(1440-780,2)<0 Xn(k+1)=0;
    else Xn(k+1)=z(1440-780,2); end
Gpn(k+1)=z(1440-780,1);

% PROCESA EL CONTROLADOR
ParaIntegrar=CONTROLADOR(Gpn(k));
ParaSumar=p.*CONTROLADOR(Gpt(k+1));
In(k+1)=In(k)+ParaIntegrar;
Un(k+1)=(In(k+1)+ParaSumar);

% ANTIWINDUP
if Im(k+1) < 0 Um(k+1) = 0; end % se limitan los integradores
if It(k+1) < 0 Ut(k+1) = 0; end % entre 0 y 60 U
if In(k+1) < 0 Un(k+1) = 0; end % si no, se inhibe el
if Im(k+1) >60 Um(k+1) = 60; end % integrador
if It(k+1) >60 Ut(k+1) = 60; end
if In(k+1) >60 Un(k+1) = 60; end

if Um(k+1) < 0 Im(k+1) = 0; end % sólo se permiten dosis
if Ut(k+1) < 0 It(k+1) = 0; end % entre 0 y 60 U
if Un(k+1) < 0 In(k+1) = 0; end % si no, se limita la
if Um(k+1) >60 Im(k+1) = 60; end % dosis
if Ut(k+1) >60 It(k+1) = 60; end
if Un(k+1) >60 In(k+1) = 60; end

% COLORES Y ANCHOS DE LÍNEA DE LOS GRÁFICOS, usa el código para resistores
color=[.3 .3 .3]; ancho=2; % color por defecto (gris oscuro)
if k==1 color=[.5 0 0]; ancho=3; end % marrón
if k==2 color=[ 1 0 0]; ancho=2; end % rojo
if k==3 color=[ 1 .6 0]; ancho=2; end % naranja
if k==4 color=[ 1 1 0]; ancho=2; end % amarillo
if k==5 color=[ 0 .7 0]; ancho=2; end % verde
if k==6 color=[ 0 0 1]; ancho=2; end % azul
if k==7 color=[.9 .5 .9]; ancho=3; end % violeta

%DIBUJA LAS GRÁFICAS DE DENTRO DEL BUCLE,
t=1:1440
figure(35); hold on;
plot(t/60,y(t,1),'Color',color,'LineWidth',ancho);title('Glucemia Plasmática'); % dibuja la curva que
corresponda

% FÍN DEL BUCLE
end

% TERMINA LAS GRÁFICAS DIARIAS FUERA DEL BUCLE
figure(35);hold on
legend('Gp día 1','Gp día 2','Gp día 3','Gp día 4','Gp día 5','Gp día 6','Gp día 7'); % dibuja la leyenda
ylabel('mg/dl'); xlabel('Tiempo [h]');ylim([0 300]); % leyendas de los ejes
set(gca,'XTick',0:1:24,'XTickMode','manual');grid(gca,'minor');grid on; % marcado del eje x y
cuadrícula
plot(21/60,0:.1:300,'--b','LineWidth',2);plot(360/60,0:.1:300,'--r','LineWidth',2);plot(400/60,0:.1:300,'--
b','LineWidth',2);
plot(780/60,0:.1:300,'--r','LineWidth',2);plot(801/60,0:.1:300,'--b','LineWidth',2);plot(1440/60,0:.1:300,'--
r','LineWidth',2);
plot(0:.02:24,90,'--g','LineWidth',2);plot(0:.02:24,110,'--g','LineWidth',2);% dibuja las líneas verticales y la
horizontal de 100

% GRÁFICAS DE LAS GLUCEMIAS DE REFERENCIA Gpm, Gpt y Gpn
for k = 0:diafin
figure(37);hold on; title('sin ciclo circadiano') % Gpm del día (k-1)
subplot 131;plot(k,Gpm(k+1),'ks','MarkerFaceColor','k');
ylabel('mg/dl'); xlabel('Tiempo [días]');ylim([50 150]);
set(gca,'XTick',1:1:diafin,'XTickMode','manual');grid(gca,'minor');grid on;

figure(37);hold on; % Gpt del día (k-1)
subplot 132;plot(k,Gpt(k+1),'ks','MarkerFaceColor','k');
ylabel('mg/dl'); xlabel('Tiempo [días]');ylim([50 150]);
set(gca,'XTick',1:1:diafin,'XTickMode','manual');grid(gca,'minor');grid on;

figure(37);hold on; % Gpn del día (k-1)
subplot 133;plot(k,Gpn(k+1),'ks','MarkerFaceColor','k');
ylabel('mg/dl'); xlabel('Tiempo [días]');ylim([50 150]);
set(gca,'XTick',1:1:diafin,'XTickMode','manual');grid(gca,'minor');grid on;
end

%fuera del bucle
subplot 131;plot (0:.01:k+1,90,'g');plot(0:.01:k+1,110,'g');title('Gpm MAÑANAS');
subplot 132;plot (0:.01:k+1,90,'g');plot(0:.01:k+1,110,'g');title('Gpt TARDES');
subplot 133;plot (0:.01:k+1,90,'g');plot(0:.01:k+1,110,'g');title('Gpn NOCHES');

```