



Universidad Nacional de Rosario (UNR)
Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y
Agrimensura (FCEIA)
Departamento de Control

Tesis Doctoral

Manejo Eficiente de Tecnologías para Pacientes Diabéticos

Lucas Griva

Directora: Dra. Marta S. Basualdo
Co-Director: Dr. Marc D. Breton

Miembros del jurado: Dr. Pablo Arias
Dr. Ernesto Martínez
Dr. Alejandro González

Tesis presentada en la Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura,
en cumplimiento parcial de los requisitos para optar al título de:

Doctor en Ingeniería

FECHA 2021

Prefacio

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Doctor en Ingeniería, de la Universidad Nacional de Rosario (UNR), y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otras. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo, en un principio, en el Centro Franco Argentino de Ciencias de la Información y Sistemas (CIFASIS) y, posteriormente, en el Departamento de Control de la Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura (FCEIA) de la UNR, bajo la dirección de la Dra. Marta Basualdo y la co-dirección del Dr. Marc Breton.

Lucas Griva
lgriva@fceia.unr.edu.ar
Departamento de Control-Escuela de Ing. Electrónica- FCEIA-UNR
Rosario, Marzo de 2021.

“Cuando la mente está completamente silenciosa, tanto en los niveles superficiales como en los profundos; lo desconocido, lo inconmensurable puede revelarse”

Jiddu Krishnamurti

Agradecimientos

En un principio, me gustaría agradecer a mi familia que estuvo apoyándome a lo largo de los cinco años que duró la carrera, instándome a seguir en momentos en que mi situación emocional me llevaba a alejarme de la misma.

A la directora de mi Tesis, Dra. Marta Basualdo, por haberme dado la oportunidad de realizar el Proyecto Final de mi carrera de Grado, y posteriormente la de realizar el Doctorado bajo su dirección, dándome una segunda oportunidad de continuar en el mismo cuando mis pensamientos me llevaban a dejarlo.

Al co-director de mi Tesis, Dr. Marc Breton, por permitirme realizar una estadía en el prestigioso Centro de Tecnologías para Diabetes de la Universidad de Virginia, Estados Unidos, donde trabaja, dándome la oportunidad de estar en contacto con personas de diferentes nacionalidades abocadas a la misma investigación que yo llevaba a cabo, y de estar en contacto con las formas de trabajo de un espacio que se encuentra a la vanguardia en el tema que me competió durante el Doctorado. En este punto no puedo dejar de agradecer al Dr. Daniel Cherñavvsky por haberme facilitado el vínculo con el Centro de Tecnologías para Diabetes y aportarme información médica valiosa de sus experimentos de páncreas artificial con pacientes diabéticos.

A la Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura (FCEIA) de la Universidad Nacional de Rosario por haberme aceptado para la realización de mi Doctorado, al Departamento de Control de la FCEIA y al Centro Franco Argentino de Ciencias de la Información y Sistemas (CIFASIS) por haberme brindado sus instalaciones como lugar de trabajo para completar el Doctorado.

Al Estado Nacional Argentino por darle la posibilidad a sus ciudadanos de tener una formación tan rica, al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por el financiamiento económico durante el desarrollo de esta Tesis.

Por último, a todas las personas con que me he cruzado a lo largo de mi vida, generando los momentos que han dado pie a mi situación actual y a quien soy hoy.

Lucas

Resumen

La Diabetes Mellitus (DM) es una condición autoinmune que se ha convertido en epidemia en los últimos tiempos y que en 20 años ha visto triplicado el número de personas que la padecen. Este hecho y las características mismas de la enfermedad redundan en decreciente calidad de vida de aquellas personas que la sufren si es que no se realiza un tratamiento acorde a cada una de ellas, y también en grandes gastos en materia de salud para las personas y los países que la sustentan. Esto ha generado un creciente interés sobre todo en las áreas de investigación de química, ingeniería de procesos, biomédico, entre otras, además del trabajo conjunto entre dichas áreas, que ha llevado a un considerable aumento de publicaciones y de implementación de las mismas, con objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes diabéticos y de automatizarle el complejo proceso de auto-aplicación de la medicina correspondiente. Lo que se ha buscado y aún se busca es la regulación de la glucosa en sangre en base principalmente a la manipulación de una de las principales hormonas que en una persona sana controlaría sin excitación interna la variable en cuestión: se trata de la insulina. Numerosas pruebas realizadas, sobre todo en los últimos 5 años, en entornos controlados por personal de la salud han mostrado los beneficios de la automatización del cálculo y posterior inyección de las dosis de insulina; no obstante, aún resulta un desafío el desarrollo de mecanismos de seguridad adecuados para evitar la supra- y sobredosis de insulina (esta última de principal importancia, pues puede llevar a episodios de hipoglucemia y a la muerte) y el testeo de los controladores que realizan el cálculo de las dosis en condiciones de vida del paciente menos controladas (condiciones de vida libre).

Teniendo esto en cuenta, unido a la dificultad de conseguir simuladores comerciales de la dinámica de la glucosa y que puedan ser utilizados para el testeo de los controladores como paso previo a la implementación en pacientes reales, o bien para ofrecer una alternativa a dichos simuladores. Buscando además aprovechar la gran cantidad de datos de pacientes reales que pueden ser almacenados incluso en un mes por sensores de glucosa en sangre (glucosa en el intersticio celular precisamente en estos casos) y bombas de insulina. Por todo esto es que se pensó llevar a cabo este trabajo, el cual se dividirá principalmente en dos ramas.

La tarea de investigación comenzó con un relevamiento de los modelos matemáticos estudiados hasta el momento para predicción de glucosa en sangre a partir de dosis de insulina e ingestas de carbohidratos como variables de entrada, tanto para su uso como predictores asociados o no a un controlador de glucemia. Esta búsqueda teórica prosiguió con la propuesta de diversos modelos entre los que se destaca el modelo no orientado a bloques de tipo Wiener que, con una estructura final

lineal, y con el uso de una entrada extra relacionada al ritmo circadiano (uno de los principales factores que puede variar el efecto de la insulina sobre la glucosa en sangre). Las predicciones de este modelo hasta 2 hs. en adelante registraron, de acuerdo a la raíz cuadrada del error cuadrático medio, una métrica de 13.6 mg/dl para un horizonte de predicción de 1 h. y de 18.5 mg/dl para un horizonte de predicción de 2hs.. Estos valores reflejan la mayor precisión lograda en comparación con gran parte de los reportados en la literatura (ver [Introducción](#)). Por lo tanto, la estructura final del modelo conjuntamente con las entradas propuestas constituye una de las contribuciones a destacar en esta Tesis.

La disponibilidad de datos reales de pacientes permitió advertir la gran variabilidad en el comportamiento glucémico concluyendo que existía una necesidad concreta de focalizar la investigación hacia una nueva propuesta de modelado. En este contexto, surge la novedosa idea de capturar la dinámica glucémica a través del ajuste de un modelo lineal orientado a control, considerado de largo término, en combinación con un modelo de corto término basado en filtro de Kalman (KF). Las predicciones de este modelo global mejoraron en hasta un 30% para un horizonte futuro de 1 h. (evaluado en términos de la raíz cuadrada de error cuadrático medio), con respecto a las obtenidas con el resto de los modelos aquí implementados. Además, se utilizan las estimaciones de dicho modelo de corto término para la creación de un paciente *virtual* que pudiera copiar ciertas dinámicas inesperadas o relacionadas a variaciones circadianas, que dan una medida de glucosa en sangre de características más reales. Sobre la base de este nuevo paradigma de modelado se profundizó la investigación considerando utilizar información acerca de un modelo adicional de largo término, identificado como modelo de intervalo. Éste se obtiene a partir del modelo de largo término mencionado previamente, denominado Modelo Promedio ya que se encuentra circunscripto entre un límite superior y otro inferior. Por lo tanto, propusimos focalizarnos especialmente en las predicciones de dicho límite inferior para definir con mayor precisión el dosificado final de la insulina. Esta propuesta derivó en una mejora sustancial en el manejo de los valores mínimos de glucosa en sangre que se encontraban por debajo del rango saludable para el paciente y que no pudieron evitarse en algunos períodos cuando se utilizaba la primera propuesta de modelo combinado. Por tanto, las alternativas propuestas en torno al uso de un modelo combinado corresponden uno de los principales aportes de esta Tesis en relación a lo encontrado en la literatura existente.

La generación del nuevo paradigma de modelado aquí propuesto derivó naturalmente a proponer modificaciones en dos algoritmos de control predictivo basado en modelos con el objetivo de implementarse en la tecnología de páncreas artificial. Concretamente se desarrollaron nuevas variantes en dos algoritmos de control, uno de características predictivas, y el otro de características adaptiva-predictivo-robustas. Estas dos variantes en los algoritmos de control mencionados constituyen otras de las contribuciones importantes de la Tesis conjuntamente con las técnicas de comisionado de los mismos mediante el uso de un paciente *virtual*. El paciente virtual se obtiene a partir de la implementación computacional del modelo combinado aquí propuesto.

Las modificaciones en el caso del control predictivo funcional es el agregado de un módulo para la adaptación de los parámetros del modelo interno a fin de minimizar el error planta-modelo de la dinámica glucosa-insulina. En el caso del control predictivo-adaptivo-robusto, se implementó un switcheo entre un modelo no lineal orientado a bloques tipo Wiener y un modelo de Respuesta al Impulso Finita. Esta modificación del algoritmo permitió mejorar la política de ajuste de dosis de insulina y mantener al paciente en el rango saludable de glucemia. Las evaluaciones de los desempeños de los dos algoritmos de control se realizaron empleando la Grilla de Análisis de la Variabilidad del Control (CVGA, por su nombre en inglés). En ambos casos el CVGA reflejó las mejoras introducidas con el empleo de los algoritmos modificados, el más destacables de ambos fue el Control Predictivo-Adaptivo con Filtro Robusto (PACwRF). Las pruebas se realizaron empleando el paciente *virtual* desarrollado en esta Tesis.

Finalmente, del análisis de los datos de 50 pacientes reales con DMT1 cuya dosis de insulina se calcula mediante la aplicación de algoritmos de control, surge la pregunta de cómo se puede cuantificar la capacidad de cada individuo de regular adecuadamente los niveles de glucosa en sangre. Esta pregunta condujo a proponer una clasificación de los pacientes empleando técnicas de árbol de

decisión (DT) teniendo en cuenta las características de las variaciones temporales de la glucemia que se capturan mediante la modelización matemática de las mismas. Para ello se obtienen modelos tipo ARX y funciones de transferencia que vinculan a las dosis de insulina con los valores glucémicos. Encontramos que los rangos de los parámetros de dichas funciones constituyen una valiosa fuente de información para aplicar la técnica de los árboles de decisión. Como resultado se mostrará en el Capítulo 8 el estudio de las variables que presentan mayor incidencia para la determinación a priori de la capacidad de regulación que presentan los pacientes diabéticos. Los 50 pacientes estudiados reciben las dosis de insulina calculadas empleando el algoritmo de control predictivo funcional. Por lo tanto, en el Capítulo 8 de esta Tesis se detalla una propuesta novedosa que radica en la clasificación de pacientes diabéticos a través de la definición de las variables que hemos considerado más relevantes y su tratamiento mediante técnicas de arboles de decisión.

La Tesis se divide principalmente en: una introducción, donde se presentará un estado del arte (principalmente en control de glucosa y modelado matemático de su dinámica) y motivación del problema en cuestión. El estudio del modelado de pacientes diabéticos, primeramente representados por datos obtenidos de simuladores comerciales, y luego utilizando datos de pacientes reales; de aquí se obtendrán las conclusiones acerca del beneficio de probar las metodologías con datos reales en lugar de simulados. El modelado abarcó tanto modelos de predicción a corto como a largo plazo. Posteriormente se utilizaron ambos tipos de modelos predictivos para las pruebas de controladores de glucemia a partir de la estimación de dosis de insulina adecuadas. Los dos tipos de controladores utilizados (mencionados anteriormente) se probaron tanto en su forma nominal (como aparecieron previamente en la literatura) como con mejoras en los mismos para contar con una adaptación de los modelos internos, que redunde en una representación más precisa del paciente virtual a medida que pasa el tiempo en lazo cerrado. Se muestra, previo a las conclusiones finales, los beneficios del testeo de los algoritmos de control en pacientes virtuales con una representación más realista en comparación al uso de los primeros predictores a corto plazo estimados. Finalmente se establecerán las conclusiones de este trabajo y algunas propuestas vinculadas a trabajos futuros.

0.1. Objetivos de la tesis

Los objetivos que se plantearon y alcanzaron con esta Tesis son:

- Presentar un profundo análisis del estado del arte en torno al modelado del comportamiento glucémico de pacientes diabéticos y aplicaciones de técnicas de control para calcular las dosis de insulina que permitirán la regulación de la misma, destacando los temas en los cuales se pueden realizar nuevos aportes.
- Destacar las ventajas de modelado con datos de pacientes reales y las mejoras que se producen al tener en cuenta diversas fuentes que afectan la evolución de glucemia, en comparación al uso de datos provenientes de simuladores del comportamiento glucémico basados en primeros principios.
- Proponer técnicas novedosas de modelado e implementarlo computacionalmente para disponer de un paciente *in silico* a partir de datos de pacientes reales para asistir en la toma de decisiones en la aplicación de diferentes algoritmos de control.
- Proponer modificaciones a algoritmos de control predictivo para adaptarlos mejor a las complejas dinámicas que presenta el comportamiento glucémico de pacientes diabéticos.
- Aplicar diferentes métodos para control de glucemia sobre estos últimos modelos considerados como una representación eficiente de la dinámica de la glucemia con respecto a la insulina inyectada, los carbohidratos ingeridos y la variación debido a la incidencia del ritmo circadiano. Se busca constatar los beneficios de aplicar los algoritmos de control sobre modelos de corto y largo plazo como representantes de la dinámica glucémica del paciente real.

- Disponer de una metodología capaz de clasificar a los pacientes diabéticos según su capacidad de regular su comportamiento glucémico.

0.2. Contribución de la tesis

Se presentan a continuación diversas publicaciones en las que se fueron mostrando resultados parciales de la investigación detallada en esta tesis, así como reconocimientos obtenidos:

Reconocimientos:

- Beneficiario **Beca JPT 2014 C2 FONSOFT-ANPCyT**-Ministerio de Ciencia y Técnica, Argentina, Idea Proyecto Nº NA 041/14, por proyecto final de carrera de Ingeniería Electrónica titulado: "Obtención de modelos matemáticos 'a medida' derivados de datos históricos de pacientes diabéticos", Año 2015.
- **DIPLOMA DE HONOR**, otorgado por el Concejo Municipal de la ciudad de Rosario. Decreto Nº 43.627 del 30 de Julio de 2015, y aprobado por unanimidad de todos los miembros del Concejo Municipal, en reconocimiento a la iniciativa de nuestra labor en investigación en el área de Manejo eficiente de Tecnologías para Diabetes. El reconocimiento fue otorgado a la Dra. Marta Basualdo como coordinadora y al equipo involucrado en esta temática (entre ellos quien redacta esta tesis). Julio 2015.
- **Proyecto Internacional ERA- NET LAC ELAC 2015/T09-1038 ELCAP** seleccionado en la Segunda Convocatoria de Proyectos ERA NET LAC 2016 cuyo coordinador general es el Dr. Avogaro perteneciente a la Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Italia. Coordinador en Argentina: Dr. Ricardo Sanchez Peña. Financiado por el Ministerio de Ciencia y Tecnología. Investigadora Responsable y representante de FCEIA-UNR: Dra. Marta Basualdo. Becario representante de FCEIA-UNR: Lucas Griva. Período 2017-2020.

En publicaciones internacionales:

- Griva, L., Breton, M., Cherñavsky, D. y Basualdo, M., "Commissioning procedure for predictive control based on ARX models of Type 1 Diabetes Mellitus patients", IFAC papers online: <https://doi.org/10.1016/j.ifacol.2017.08.2482>, 2017.
- Griva, L. y Basualdo, M., "Evaluating clinical accuracy of models for predicting glycemic behaviour for diabetes care", IEEExplore: <https://doi.org/10.23919/ADECA.2018.8577323>, Diciembre de 2018.
- Griva, L., Martínez, R. y Basualdo, M., "Combining short and long term models for predicting blood glucose concentration on diabetic patients", IEEExplore: <https://doi.org/10.1109/RPIC.2019.8882152>, Octubre de 2019.

En congresos internacionales:

- Griva, L., Breton, M., Cherñavsky, D. y Basualdo, M., "Commissioning procedure for predictive control based on ARX models of Type 1 Diabetes Mellitus patients", 20th IFAC (International Federation of Automatic Control) World Congress, Toulouse, Francia, vol. 50, nº 1, pp. 11023-11028, Julio 2017.

En congresos nacionales:

- Griva, L., Breton, M. y Basualdo, M., "Análisis del método Wiener para modelado del sistema endocrino de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1", 5º Simposio Argentino de Informática Industrial (SII), 45º Jornadas Argentinas de Informática (JAIIO), Buenos Aires, Argentina, pp. 155-166, Septiembre 2016.
- Griva, L. y Basualdo, M., "Clasificación de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 mediante técnicas de Árboles de Decisión", IX Congreso Argentino de Informática y Salud (CAIS), 47º JAIIO, Buenos Aires, Argentina, pp. 49-62, Septiembre 2018.

- Griva, L. y Basualdo, M., “Evaluating clinical accuracy of models for predicting glycemic behaviour for diabetes care”, 26º Congreso de Asociación Argentina de Control Automático (AADECA), pp. 481-486, Diciembre de 2018.
- Griva, L., Martínez, R. y Basualdo, M., “Combining short and long term models for predicting blood glucose concentration on diabetic patients”, XVIII Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control (RPIC), pp. 123-128, Septiembre 2019.
- Griva, L., Basualdo, M., “Modelos obtenidos a partir de datos de pacientes diabéticos para predecir la evolución de su glucosa en sangre”, Publicación en libro de resúmenes ISBN: 978-987-702-379-4, página 212, Presentación de póster en XIII Jornada de Ciencia y Tecnología 2019, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina, Octubre de 2019.

0.3. Organización de la tesis

Este trabajo se compone de 9 capítulos dispuestos de la siguiente manera: el **Capítulo 1** corresponde a la introducción al problema que se abordará, el **Capítulo 2** muestra los resultados alcanzados en torno a una profunda revisión y experimentación con modelos empleados para la predicción de glucosa en sangre utilizando datos obtenidos de simuladores comerciales, y las evaluaciones de las diferentes técnicas de modelado con datos de 3 pacientes simulados (un adulto, un adolescente y un niño) con simulador UVa/Padova, del que se da una descripción en el mismo capítulo. El **Capítulo 3** y **Capítulo 4** completan el estudio en torno a modelado y predicción de glucemia; el primero de estos se refiere a predictores con horizontes de 60- y 120 min. empleando datos de pacientes reales provenientes de tres estudios diferentes (uno de ellos corresponde a 5 meses de datos) aplicando modelos ARX, modelo orientado a bloques tipo Wiener con función de salida polinómica lineal y con función de salida basada en Redes Neuronales; estos últimos modelos resultaron del estudio de la capacidad predictiva de las estructuras no-lineales tipo Wiener. Se observará allí también la importancia de aplicar diferentes combinaciones de las variables de entrada de los modelos y del agregado de una entrada correspondiente al ritmo circadiano. El **Capítulo 4** muestra los resultados de proponer modelos simples a largo plazo (modelo promedio y modelo de intervalo) y las mejoras obtenidas para 60 min. al combinarse estos resultados con modelos de corto término basado en Filtro de Kalman. En el **Capítulo 5** se presentan las primeras pruebas con controladores, específicamente con PFC, sobre un modelo ARX simple basado en datos de pacientes reales con ganancias de glucemia con respecto a insulina y carbohidratos basadas en datos clínicos de los pacientes (datos de 50 pacientes reales); se comparan los resultados de esta metodología con los resultados de aplicar PID y de no aplicar ningún controlador; esta metodología de control incluso con ciertas modificaciones se implementó también sobre un nuevo paciente virtual derivado de los resultados de **Capítulo 4**. En el **Capítulo 6** se utiliza un paciente *in silico* basado en los modelos estudiados en el **Capítulo 4**, al cual se le aplican dos controladores diferentes basados en la metodología de control adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF); las mejoras propuestas e implementadas en la estructura interna de uno de estos controladores derivaron en una mejora significativa en la capacidad de control del PACwRF. El **Capítulo 7** constituye un resumen de lo obtenido en los dos Capítulos anteriores al aplicarse control sobre el paciente virtual derivado del **Capítulo 4**. En el **Capítulo 8** se presenta una aplicación de clasificación de pacientes con Árboles de decisión tomando como entradas datos de los modelos ARX que se utilizaron en el **Capítulo 5** que permitiría conocer, sin utilizar un controlador, la calidad de la regulación de la glucemia del paciente en cuestión. En el **Capítulo 9** se hará un resumen de las conclusiones obtenidas a lo largo de la tesis y de los posibles trabajos futuros.

Índice General

Prefacio	I
Agradecimientos	III
Resumen	V
0.1. Objetivos de la tesis	VII
0.2. Contribución de la tesis.....	VIII
0.3. Organización de la tesis.....	IX
Índice General	XI
Índice de Figuras	XV
Índice de Tablas	XIX
Abreviaciones	XXI
Introducción	1
1.1. Motivación	2
1.1.1. Descripción diabetes y complicaciones.....	2
1.1.2. Cifras relacionadas a la enfermedad a nivel mundial	2
1.1.3. Homeostasis de la glucosa	3
1.2. Páncreas Artificial. Tecnología.	3
1.2.1. Sensores	5
1.2.2. Bombas de insulina	6
1.2.3. Breve descripción temporal de los avances en tecnología para diabetes	6
1.3. Estado del arte en modelado y control para terapia en DMT1.....	7
1.3.1. Modelado matemático en diabetes	7
1.3.2. Algoritmos de control para regulación de glucosa en sangre.....	11
1.4. Conclusiones y lugar al que pretende llegar el trabajo delineado en esta tesis.....	13
Identificación de modelos matemáticos con datos de simulador UVa/Padova	15
2.1. Introducción	15
2.2. Plataforma de simulación UVa/Padova.....	16
2.2.1. Modelo de absorción de glucosa intestinal	16
2.2.2. Subsistema de glucosa	16
2.2.3. Subsistema de Insulina.....	17
2.2.4. Subsistema de Glucosa subcutánea y modelado de los efectos del glucagón	18

2.3. Estimación de modelos matemáticos a partir de datos generados por simuladores de pacientes diabéticos	20
2.3.1. Datos utilizados para la identificación de modelos con datos de simulador UVa/Padova .	22
2.3.2. Funciones de Matlab utilizadas para la estimación de modelos	24
2.3.3. Modelos utilizados para predicción de glucosa con individuos simulados con simulador UVa/Padova.....	25
2.4. Resultados	32
2.5. Conclusiones.....	32
2.6. Nomenclatura	38
2.6.1. Plataforma de simulación UVa/Padova	38
2.6.2. Modelo del sensor de glucosa	40
2.6.3. Modelos utilizados para predicción de glucosa con individuos simulados con simulador UVa/Padova.....	40
Evaluando la precisión clínica de modelos para predecir comportamiento glicémico para el cuidado de diabetes	43
3.1. Introducción	43
3.2. Conjuntos de datos utilizados	43
3.3. Modelos utilizados.....	45
3.3.1. Modelo no-lineal orientado a bloques de tipo Wiener	45
3.3.2. ARX.....	46
3.3.3. Redes Neuronales FeedForward multicapa FFNN	46
3.4 Resultados	47
3.5. Discusión.....	48
3.6. Conclusión	51
3.7. Filtros para pulsos de insulina y CH.....	54
3.8. Nomenclatura.....	56
3.8.1. Modelos para predicción y Resultados.....	56
3.8.2. Filtros para pulsos de Insulina y CH.....	57
Predicción de la concentración de glucosa en sangre con una familia de modelos de corto y largo término	59
4.1. Introducción	59
4.2. Modelo global para pacientes diabéticos.....	61
4.2.1. Datos experimentales para la generación de modelos	61
4.2.2. Obtención de largo término (ALTPM)	61
4.2.3. Obtención del modelo de intervalos (ILTPM).....	62

4.2.4. Obtención de modelos de corto término.....	63
4.3. Resultados	68
4.4. Discusión de los resultados	70
4.5. Conclusiones.....	73
4.6. Nomenclatura.....	78
Proceso de Comisionado para Control Predictivo basado en Modelos ARX y ALTPM de Pacientes con DMT1.....	81
5.1. Introducción	81
5.2. Datos históricos de los pacientes con DMT1	82
5.3. Construcción de modelos ARX	82
5.3.1. Filtrado de pulsos de insulina y CH	83
5.4. Descripción del paciente virtual.....	83
5.5. Modelos simplicados para uso en la estructura interna del PFC.....	84
5.6. Breve descripción del PFC: conceptos y diseño	85
5.7. Resultados.....	90
5.7.1. Testeos previos.....	90
5.7.2. Testeo de PFC con datos reales de pacientes	91
5.7.3 Testeos con único paciente virtual a partir de combinación de modelos de corto y largo término.....	95
5.8. Conclusiones.....	98
5.9. Nomenclatura.....	100
5.9.1. Modelo ARX y Filtrado de pulsos de insulina y CH.....	100
5.9.2. Control Predictivo Funcional.....	101
Regulación de glucosa en sangre en pacientes con DMT1 mediante el uso de Control Adaptivo Predictivo con Filtro Robusto	103
6.1. Introducción	103
6.2. Modelado del paciente	104
6.3. Descripción del PACwRF.....	105
6.3.1. Enfoque predictivo adaptivo	105
6.3.2. Enfoque predictivo adaptivo con Filtro Robusto	107
6.3.3. Control Predictivo Adaptivo con Filtro Robusto (PACwRF).....	108
6.3.4. Filtro de Kalman para estimación recursiva.....	109
6.4. Resultados	110
6.4.1. Desarrollo de lo propuesto en el presente capítulo	110
6.5. Conclusiones.....	113

6.6. Nomenclatura.....	114
Análisis comparativo del desempeño de las estrategias de control presentadas, sobre el nuevo paciente virtual.....	117
7.1. Introducción	117
7.2. Paciente virtual y características de los días utilizados.....	118
7.3. Corte del suministro de insulina.....	118
7.4. Resultados	118
7.5. Conclusiones.....	120
Clasificación de pacientes con DMT1 mediante técnicas de Árboles de Decisión	125
8.1. Introducción	125
8.2. Pre-procesamiento	126
8.3. Caracterización del paciente con DMT1.....	126
8.4. Árbol de Decisión.....	127
8.5. Resultados	128
8.6. Conclusiones.....	130
8.7. Nomenclatura.....	131
Conclusiones y Trabajos Futuros.....	133
BIBLIOGRAFÍA	137

Índice de Figuras

1.1. Representación de la homeostasis de la glucosa	4
1.2. Conjunto de técnicas y tecnologías que conforman el Páncreas Artificial y disposición de las mismas para su utilización.....	45
2.1. Esquema del modelo de absorción de glucosa intestinal.....	17
2.2. Esquema del subsistema de glucose.....	18
2.3. Esquema del subsistema de insulina.....	19
2.4. Diagrama del simulador UVa/Padova.....	21
2.5. Diagrama en bloques del Simulador Uva/Padova, tal como se utiliza en Matlab, para la obtención de los datos de entrada-salida para las estimaciones y validaciones de modelos matemáticos.....	22
2.6. Set de datos número 3 del adolescente correspondiente a glucosa con ruido del sensor como salida, y tasa de aparición de glucosa en plasma en lugar de CH como primer entrada.....	24
2.7. Representación de la estructura de un modelo ARX.....	31
2.8. Estructura de un modelo Wiener donde $Gw(q)$ es el bloque lineal, $f(\cdot)$ la no linealidad estática, $u(t)$ e $yw(t)$ las entradas y salidas (medibles) respectivamente y $w(t)$ ruido de tipo blanco, representadas para el tiempo continuo t ; luego se considerarán discretizaciones de dicho tiempo representadas por el índice k	31
2.9. Adulto; de arriba hacia abajo, modelado con ARX para sets 1-3.....	33
2.10. Adulto; de arriba hacia abajo, modelado con método de sub-espacios (línea azul tipo MOESP, verde tipo CVA) para sets 1-3.....	34
2.11. Adulto; de arriba hacia abajo, modelado con Wiener para sets 1-2.....	34
2.12. Adolescente; de arriba hacia abajo, modelado con ARX para sets 1-3.....	35
2.13. Adolescente; de arriba hacia abajo, modelado con método de sub-espacios (línea azul tipo MOESP, verde tipo CVA) para sets 1-3.....	36
2.14. Adolescente; de arriba hacia abajo, modelado con Wiener para sets 1-2.....	36
2.15. Niño; de arriba hacia abajo, modelado con ARX para sets 1-2.....	37
2.16. Niño; de arriba hacia abajo, modelado con método de sub-espacios (línea azul tipo MOESP, verde tipo CVA) para sets 1-3.....	37
2.17. Niño; de arriba hacia abajo, modelado con Wiener para sets 1-2.....	38
3.1. Diagrama en bloques representativo de modelo no-lineal orientado a bloques tipo Wiener, con las entradas consideradas para este caso particular.....	46
3.2. Diagrama de conexiones desde las entradas a las salidas en una Red Neuronal.....	47

3.3. División del plano de la Concentración de glucosa Predicha vs. la Concentración de glucosa de Referencia de la glucosa [mg/dl] para el Análisis de la Grilla de Error de Clarke.....	48
3.4. Paciente de grupo Phase 1; predicción a 1- y 2 hs. en adelante. El mayor predictor para este grupo fue el tipo Wiener.....	49
3.5. Paciente de grupo GV2B; predicción a 1- y 2 hs. en adelante. El mayor predictor para este grupo fue el ARX.....	49
3.6. Paciente N° 6000; predicción a 1- y 2 hs. en adelante, tomando conjuntos de validación al principio, en el medio y en el final de los 5 meses. El mejor predictor para este paciente fue el ARX.....	50
4.1. Diagrama en bloques de la metodología de obtención de GM a partir de las predicciones del modelo de intervalo (de largo término) y la aplicación de un filtro de Kalman*.....	65
4.2. Diagrama en bloques de la metodología árboles de decision y modelos Wiener o ARX. (k representa abreviadamente a k-Ts, en [min.].....	68
4.3. Peso estimado, w_2	69
4.4. Límites inferior y superior tal como se obtienen del LTAPM y evolución real de la glucemia para 5 días de datos.....	74
4.5. Límites obtenidos usando e-MOGA toolbox para la estimación de dos nuevos modelos.....	75
4.6. (Superior) Predicción a 60 min. en adelante dada por el modelo promedio, modelo de tipo Wiener y aplicación basada en filtro de Kalman. (Inferior) Predicción a 60 min. en adelante para ambos modelos globales, el obtenido del switcheo entre modelos Wiener y promedio mediante DT, y el obtenido de la aplicación basada en filtro de Kalman.....	76
4.7. En la parte superior: la comparación entre la salida del AD2 (azul), y la señal de switcheo utilizada para propósitos de validación. Luego, las cinco entradas utilizadas. Estas entradas en un cierto tiempo t dan la señal de switcheo útil para la predicción de t+60 min.....	77
4.8. En la parte superior: la comparación entre la salida de AD (azul), y la señal switcheada usada para propósitos de validación. Luego, las cinco entradas usadas. Estas entradas en un dado tiempo t dan la señal de switcheo necesaria para la construcción del modelo de interval que se usará para t+60 min.....	77
5.1. Comparación de la performance del modelo ARX para diferentes horizontes de predicción para un paciente (ID paciente 5004).....	84
5.2. Evolución del peso para concepción del paciente in silico, teniendo en cuenta las evoluciones post- prandiales promedios a lo largo de un mes de datos del paciente 5041.....	86
5.3. Principios de diseño del PFC para un punto de coincidencia (n=k).....	86
5.4. Predicción de la respuesta retrasada (n=k).....	89
5.5. Comparación entre días 24 a 26 con el paciente con estilo de vida libre y con la misma dieta pero usando PFC y PID para regulación de glucose en sangre (paciente ID 5004, considerado el de mejor performance).....	93
5.6. Comparación entre días 15 a 17 con el paciente con estilo de vida libre y con la misma dieta pero usando PFC y PID para regulación de glucose en sangre (paciente ID 5054, considerado el de peor performance).....	94

5.7. CVGA para los resultados con PFC, PID (ambos con parámetros personalizados para cada paciente) y sin control. Los círculos azules corresponden a los resultados con PFC, los círculos rojos al PID y los círculos negros al paciente sin control.....	94
5.8. CVGA para los resultados con PFC y PID (ambos con parámetros promedios del total de pacientes, para cada paciente). Los círculos azules corresponden al PFC y los círculos rojos al PID..	94
5.9a. Evoluciones glucémicas para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores predictivo funcional (PFC), paciente virtual basado en modelos de Capítulo 4.....	97
5.9b. Evoluciones de dosis de insulina para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores predictivo funcional (PFC), paciente virtual basado en modelos de Capítulo 4.....	98
5.10. Evoluciones de IOB para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores predictivo funcional (PFC), paciente virtual basado en modelos de Capítulo 4.....	98
5.11. CVGA resultante de aplicación de las 2 metodologías de control mencionadas, y el resultado de los días correspondientes del paciente sin control. Los rombos rellenos con negro corresponden al paciente sin control, los rombos rellenos en azul al PACwRF, los rombos en rojo PACwRF complete.....	99
6.1. Estructura del Control Predictivo Adaptivo con Filtro Robusto (PACwRF).....	105
6.2. Esquema de variación de α_j	106
6.3. Diagrama en bloques de operación conjunta de algoritmos predictivo-adaptivo, y predictivo-adaptivo con filtro robusto.....	109
6.4a. Evoluciones glucémicas para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).....	111
6.4b. Evoluciones de dosis de insulina para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).....	111
6.5. Evoluciones de IOB para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).....	112
6.6. CVGA resultante de aplicación de las 2 metodologías de control mencionadas, y el resultado de los días correspondientes del paciente sin control. Los rombos rellenos con negro corresponden al paciente sin control, los rombos rellenos en azul al PACwRF, los rombos en rojo PACwRF complete.....	113
7.1a. Evoluciones glucémicas para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los diferentes tipos de controladores predictivo funcional (PFC), y adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).....	120
7.1b. Evoluciones de dosis de insulina para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los diferentes tipos de controladores predictivo funcional (PFC), y adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).....	121
7.2. Evoluciones de IOB para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los diferentes tipos de controladores predictivo funcional (PFC), y adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).....	121
7.3. CVGA resultante de aplicación de las 4 metodologías de control mencionadas, y el resultado de los días correspondientes del paciente sin control. Los rombos rellenos con blanco corresponden al paciente sin control, los rombos rellenos en azul al PACwRF, los rombos en cyan PFC, los rombos en negro PACwRF completo y los rombos en rojo PFC complete.....	122
7.4. CVGA resultante de aplicación de las 4 metodologías de control mencionadas, con la consideración de la predicción del límite inferior del modelo de intervalo para ajuste final de insulina. Los rombos rellenos con blanco corresponden al paciente sin control, los rombos rellenos	

en azul al PACwRF, los rombos en cyan PFC, los rombos en negro PACwRF completo y los rombos en rojo PFC complete.....	122
8.1. Árbol de decisión obtenido para el caso trabajado (50 pacientes reales).....	128
8.2. CVGA obtenido luego de aplicación de PFC.....	128
8.3. Resultados de la clasificación con árboles de decisión. Las zonas delimitadas caracterizadas con el número 1, son aquellos en las que el algoritmo interpretó que correspondían a zona B. El grupo 2 predice que el paciente estará en zona A.....	130
8.4. Ganancia a carbohidratos vs. Ganancia a insulina. Puntos rojos, aquellos cuya severidad es mayor o igual a 36 pmol·kg/mg; puntos azules lo contrario. Círculos negros en puntos rojos, severidad mayor o igual a 60 pmol·kg/mg. Flechas al lado de puntos rojos, severidad mayor o igual a 36 pmol·kg/mg y zona B en CVGA.....	130

Índice de Tablas

2.1. Variables y parámetros del modelo de absorción de glucosa intestinal.....	18
2.2. Variables y parámetros de los subsistemas de glucosa y de insulina.....	19
3.1. Porcentaje promedio de tiempo en rango saludable para cada grupo de estudio (y los mínimos y máximos alcanzados para cada grupo).....	45
3.2. Valores promedios de RMSE para ambos horizontes de predicción, para cada grupo y para cada predictor. También se muestran los máximos y mínimos obtenidos.....	52
3.3. Resultados de p-CGA para ambos horizontes de predicción, para cada grupo, y para cada predictor.....	53
3.4. Promedio de los resultados para RMSE y porcentajes en zonas de grilla de Clarke, de los obtenidos entre los nueve pacientes del grupo Phase 1, para cada consideración diferente (6 diferentes) de las entradas o características del modelo, y para cada horizonte de predicción. Con uno y dos asteriscos en los resultados de RMSE se busca destacar aquellas condiciones que dieron el mejor y el segundo mejor resultado para cada horizonte de predicción.....	54
3.5. Valores de los parámetros considerados para los filtros.....	55
4.1. Estadísticas de los pacientes.....	62
4.2a. Sumario de resultados de RMSE (mg/dl) para una predicción a 60 min.. Validación con 3 días de datos.....	72
4.2b. Sumario de resultados. Mejora con DT para predicción a 60 min. de límites entre los que variará la glucemia. Validación con 3 días de datos.....	72
4.2c. Sumario de resultados de las consignas de Tablas 4.2a-b, pero validando en el total de días de cada paciente.....	73
4.3. Resultados para modelo de intervalo obtenido con estimación de parámetros θ_j con e-MOGA optimización. 3 días de validación.....	75
4.4. Parámetros obtenidos para le modelo promedio.....	76
5.1. Características de los 50 pacientes analizados.....	82
5.2. Valores de los parámetros utilizados en los filtros.....	83
5.3. Calidad de los modelos ARX para diferentes horizontes de predicción (valores promediados con los resultados de los 50 pacientes).....	84
5.4. Parámetros promedios de ajuste del PFC (valor mínimo valor máximo), cuando corresponde...	93
5.5. Parámetros promedios de ajuste del PID (valor míniom valor máximo).....	93
5.6. Análisis comparativo (parámetros personalizados).....	95
5.7. Análisis comparativo (parámetros promedios).....	95
5.8. Parámetros correspondientes al PFC.....	96

5.9a. Valores de IAE obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control basadas en PFC, con parámetros internos obtenidos a partir de modelo ARX vs. los obtenidos a partir del modelo de paciente virtual basado en combinación de modelos de corto y largo término.....	100
5.9b. Porcentajes de tiempo (%) en rango saludable (70-180 mg/dl) obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control basadas en PFC, con parámetros internos obtenidos a partir de modelo ARX vs. los obtenidos a partir del modelo de paciente virtual basado en combinación de modelos de corto y largo término.....	100
6.1. Parámetros correspondientes al PACwRF.....	112
6.2a. Valores de IAE obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control.....	113
6.2b. Porcentajes de tiempo (%) en rango saludable (70-180 mg/dl) obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control.....	113
7.1a. Valores de IAE obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control.....	119
7.1b. Porcentajes de tiempo (%) en rango saludable (70-180 mg/dl) obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control.....	119
7.2a. Valores de IAE obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control, contemplándose además el agregado de corte de suministro de insulina con información dada por modelo de intervalo ILTPM.....	119
7.2b. Porcentajes de tiempo (%) en rango saludable (70-180 mg/dl) obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control, contemplándose además el agregado de corte de suministro de insulina con información dada por modelo de intervalo ILTPM.....	120

Abreviaciones

AD	Árbol de Decisión
ALTPM	Modelo de Predicción Promedio de Largo Término (Average Long-Term Prediction Model, en inglés)
AR	Autoregresivo
ARMAX	Autoregresivo con Media Móvil y Entradas Exógenas (Autoregressive with Moving Average and eXogenous inputs, en inglés)
ARX	Autoregresivo con entradas eXógenas (Autoregressive with eXogenous inputs, en inglés)
BW	Peso Corporal (Body Weight, en inglés)
CGM	Medición Continua de Glucosa (Continuous Glucose Measurement)
CH	Carbohidratos
CVGA	Análisis de la Grilla de Variabilidad de Control (Control Variability Grid Analysis, en inglés)
DM	Diabetes Mellitus
DMT1	Diabetes Mellitus Tipo 1
FIR	Respuesta al Impulso Finita (Finite Impulse Response, en inglés)
GM	Modelo Global (Global Model)
HP	Horizonte de Predicción
IAE	Integral del Error Absoluto (Integral of Absolut Error, en inglés)
ILTPM	Modelo de Predicción de Intervalo de Largo Término (Interval Long-Term Prediction Model, en inglés)
IOB	Insulina a Bordo (Insulin on Board, en inglés)
KF	Filtro de Kalman (Kalman Filter, en inglés)
LPV	Variación Lineal de los Parámetros (Linear Parameter Variation, en inglés)
MPC	Control Predictivo basado en Modelo (Model Predictive Control, en inglés)
p-CGA	Análisis de la Grilla de Clarke (Clarke Grid Analysis, en inglés)
PA	Páncreas Artificial
PAC	Control Adaptivo Predictivo (Predictive Adaptive Control, en inglés)
PACwRF	Control Adaptivo Predictivo con Filtro Robusto (Predictive Adaptive Control with Robust Filter, en inglés)
PFC	Control Predictivo Funcional (Predictive Functional Control, en inglés)
PID	Proporcional Integral Derivativo
RF	Filtro Robusto (Robust Filter)
RMSE	Raíz Cuadrada del Error Cuadrático Medio (Root Mean Square Error, en inglés)
SWAM	Switcheadado entre Modelo Wiener y Promedio (Switched Wiener and Average Model, en inglés)
ZOH	Zero-Order-Hold

CAPÍTULO 1

Introducción

En este capítulo se presenta el problema que motivó la investigación y los resultados de la misma que se abordan en los capítulos siguientes. Se darán a conocer las características de la Diabetes Mellitus tipo 1 y cómo impacta en el organismo humano. Esto da lugar a que desde el área de la ingeniería electrónica y de procesos se pueda contribuir en el desarrollo de tecnologías y métodos tendientes a mitigar los efectos que produce dicha enfermedad, con miras a la mejora en la calidad de vida de las personas que la padecen.

Se presenta primeramente una descripción de las principales características de la Diabetes Mellitus tipo 1, focalizándose en la tecnología vinculada al páncreas artificial como una de las herramientas que permite el abordaje instrumental de esta enfermedad. En este contexto, se discuten varios de los elementos necesarios para su implementación presentando un panorama amplio del estado del arte en esta temática. En tal sentido se aborda el estudio de las técnicas de construcción modelos matemáticos para la predicción de glucosa en sangre (o glucosa en el intersticio celular). Otro de los aspectos analizados corresponde al desarrollo de algoritmos de control que se utilizaron tanto en entornos de simulación como en pruebas clínicas con pacientes reales para tratar la regulación de glucosa en sangre a partir de la insulina. El análisis del estado del arte conduce naturalmente a destacar las áreas donde se pueden introducir nuevos aportes en esta temática constituyendo la principal motivación de esta tesis. Esta tesis aborda los dos primeros ítems que se mencionaron que constituirían un PA. Por último se presenta el aporte de la investigación realizada y detallada en los capítulos siguientes, el conjunto de trabajos que se han publicado o están en proceso de revisión al momento de la escritura de la tesis, y la organización de la misma.

1.1. Motivación

1.1.1. Descripción diabetes y complicaciones

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas ya no puede producir la insulina necesaria para la regulación de los niveles de glucosa en sangre (glucemia), o también cuando el organismo no hace el uso correcto de la insulina producida para tal fin. Los carbohidratos (CH) ingeridos con los alimentos son transformados en glucosa la cual necesita pasar del torrente sanguíneo a las células para la generación de energía útil al organismo. Esto es realizado por la hormona insulina, y es lo que se ve primeramente afectado en pacientes diabéticos. La no producción o buen uso de esta hormona por parte del organismo lleva a un aumento significativo y perjudicial de los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemia), que a la larga puede generar falla en diversos órganos y tejidos. A su vez el no control de la insulina inyectada exteriormente puede provocar un exceso de dicha hormona que conlleva a una baja significativa del nivel de glucosa en sangre conocida como hipoglucemia, la cual puede ocasionar la muerte.

Las principales complicaciones que surgen de la no correcta regulación de los niveles de glucemia son: enfermedades de las arterias coronarias (que pueden derivar en infarto), falla en los riñones, daños en los nervios (afectándose principalmente las extremidades de las personas con DM), reducción en la visión o ceguera, complicaciones en el parto, inflamaciones en las encías entre otras. A la larga el tratamiento no adecuado de la DM puede ocasionar la muerte.

Existen cuatro tipos principales de diabetes por ejemplo, [American Diabetes Association \(2021\)](#):

Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1): aparecida frecuentemente en la niñez o adolescencia. En este caso el organismo produce muy poca o nula insulina lo que conlleva a la necesidad de aplicación de inyecciones de dicha hormona para la correcta regulación de la glucemia.

Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2): contempla el 90% de los casos de diabetes en todo el mundo y aparece más frecuentemente en adultos. En estos casos el organismo no hace un buen uso de la insulina que produce y puede paliarse en gran número de casos mediante una dieta cuidada y actividad física. En algunos casos puede requerir de uso de medicamentos y/o insulina para ayudar a la correcta regulación de la glucemia.

Diabetes Gestacional (DG): se presenta únicamente en personas no diabéticas durante el embarazo y puede traer complicaciones a la madre y al bebé. Tanto la madre como el niño presentan a la larga mayor probabilidad de contraer DMT2.

Diabetes debido a otras causas: síndromes de diabetes monogénica como diabetes neonatal o diabetes del joven en el inicio de la madurez; debida a pancreatitis o fibrosis quística en el páncreas; inducida por medicamentos o químicamente como en el tratamiento del SIDA o posterior a un trasplante de órganos.

Los síntomas de esta complicación autoinmune son: excesiva sed, hambre y sequedad en la boca; urinación frecuente; falta de energía o cansancio; visión borrosa; infecciones frecuentes en la piel; adormecimiento en las extremidades; transpiración nocturna frecuente.

1.1.2. Cifras relacionadas a la enfermedad a nivel mundial

El número de casos de diabetes se encuentra creciendo a nivel mundial, habiéndose triplicado en 20 años. El número de personas diagnosticadas con algún tipo de diabetes en el mundo es de 463 millones, cuando en 2000 fue de 151 millones. Se estima que para el 2030 ese número alcance los 578 millones de afectados. En 2010 se preveía que para 2025 el número de afectado fuera 438 millones, de lo cual se puede concluir que mucho antes de lo previsto se alcanzó tal cifra y la necesidad urgente de encontrar tanto terapias más efectivas como hacer conocer a la mayor parte de la población posible las medidas de prevención de tal enfermedad, sobre todo de la DMT2 muchos de cuyos factores de riesgo pueden preverse. De los afectados se estima que en 2019 han fallecido cerca de 4.2 millones, lo que equivale al 11.3% de los decesos a nivel mundial. De este último número se estima además que la

mitad se corresponde con personas por debajo de los 60 años. La necesidad de temprano diagnóstico de esta enfermedad es alta, debido a las severas complicaciones ya mencionadas que pueden ocurrir incluso en el corto plazo de no estarse bajo el tratamiento adecuado.

El costo de salud estimado en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones es de 760 mil millones de dólares, de los cuales la mitad tienen que ver con gastos en el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad. La muerte prematura, la discapacidad y otras complicaciones de la salud debidas a la diabetes son causantes de “costos indirectos” de aproximadamente un 35% del costo directo mencionado.

El 72% de los diagnosticados tienen entre 20 y 64 años, siendo el porcentaje restante casi en su totalidad correspondiente a personas mayores de 64 años. Los países con mayor porcentaje de diabéticos del total de la población adulta se encuentran en Norteamérica y el Caribe, norte de África, sur de Asia y zona del Pacífico oeste, con porcentajes mayores a 11%. Todos estos datos son estimados por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), www.idf.org. De acuerdo a https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf el porcentaje de prevalencia de glucemia elevada/diabetes en Argentina, obtenido por autorreporte en la población mayor a 18 años y residente en localidades de más de 5000 habitantes, se estima en 12.8% de la población total.

1.1.3. Homeostasis de la glucosa

Se considera normal que el nivel de glucemia varíe entre 70-110 mg/dl en ayuno y sea menor a 140 mg/dl en condiciones de no-ayuno [Gannon \(2000\)](#). La glucemia se regula a partir de la presencia en el torrente sanguíneo de dos hormonas generadas por el páncreas: insulina y glucagón. Los niveles de la primera aumentan con el aumento de la glucosa en las células beta de los islotes de Langerhans, mientras que la segunda aumenta con el descenso de glucosa en dichas células. El hígado es el principal órgano responsable de la regulación de la concentración de glucosa en la sangre.

La insulina tiene como efectos: aumentar el transporte de glucosa de la sangre a las células; en las células aumentar la tasa de utilización de glucosa como fuente de energía; acelerar la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa en el hígado y en las fibras del músculo esquelético; estimular la síntesis de lípidos a partir de la glucosa en las células del hígado y en los tejidos lípidos. Esto lleva en conjunto a una disminución de los niveles de glucemia. Esta disminución lleva al páncreas a la secreción de glucagón cuyos efectos principales son: acelerar la degradación de glucógeno en glucosa en las células del hígado y del músculo esquelético que es liberada al torrente sanguíneo; aumentar la tasa de degradación de grasas a ácidos grasos y glicerol en el tejido adiposo para volcarla a la sangre; estimular la síntesis de glucosa a partir de glicerol en el hígado y liberarla en el torrente sanguíneo. Este proceso se encuentra representado en [Figura 1.1](#). Otras hormonas que utiliza el organismo en la síntesis de glucosa son la epinefrina, la hormona de crecimiento y la amilina, entre otras, ésta última de importancia significativa, tanto que se suele dar a pacientes diabéticos bajo terapia un análogo de la misma conocido como Pramlintide.

La presencia de insulina exógena en pacientes con DMT1 es la principal causa de aparición de hipoglucemia que puede inducir al coma y llevar a la muerte, por lo que es de vital importancia la adecuada dosificación de esta y la no excesiva acumulación de la misma en el organismo, en vistas de que solo se dispone de la ingesta como variable que ayude al crecimiento de los niveles de glucosa en sangre. Vale aclarar a su vez que la ingesta de CH posee una dinámica lenta.

1.2. Páncreas Artificial. Tecnología.

En la [Figura 1.2](#) se muestran las partes constitutivas de un Páncreas Artificial (PA) que consta de la conexión en lazo cerrado de: un dispositivo de sensado continuo de glucosa (en el intersticio celular, es lo disponible en el mercado actualmente), un algoritmo de control que prevea las dosis de insulina

necesarias para llevar al paciente a la normogluemia en la mayor parte del tiempo posible, y una bomba de insulina que inyecte las dosis recomendadas por el algoritmo. El suministro de insulina a lazo cerrado ha demostrado ser más eficiente que las terapias de sensor más bomba de insulina, o las de infusión subcutánea continua de insulina, en pacientes tanto hospitalizados como en los que no lo están; reduciéndose principalmente los eventos hipoglucémicos.

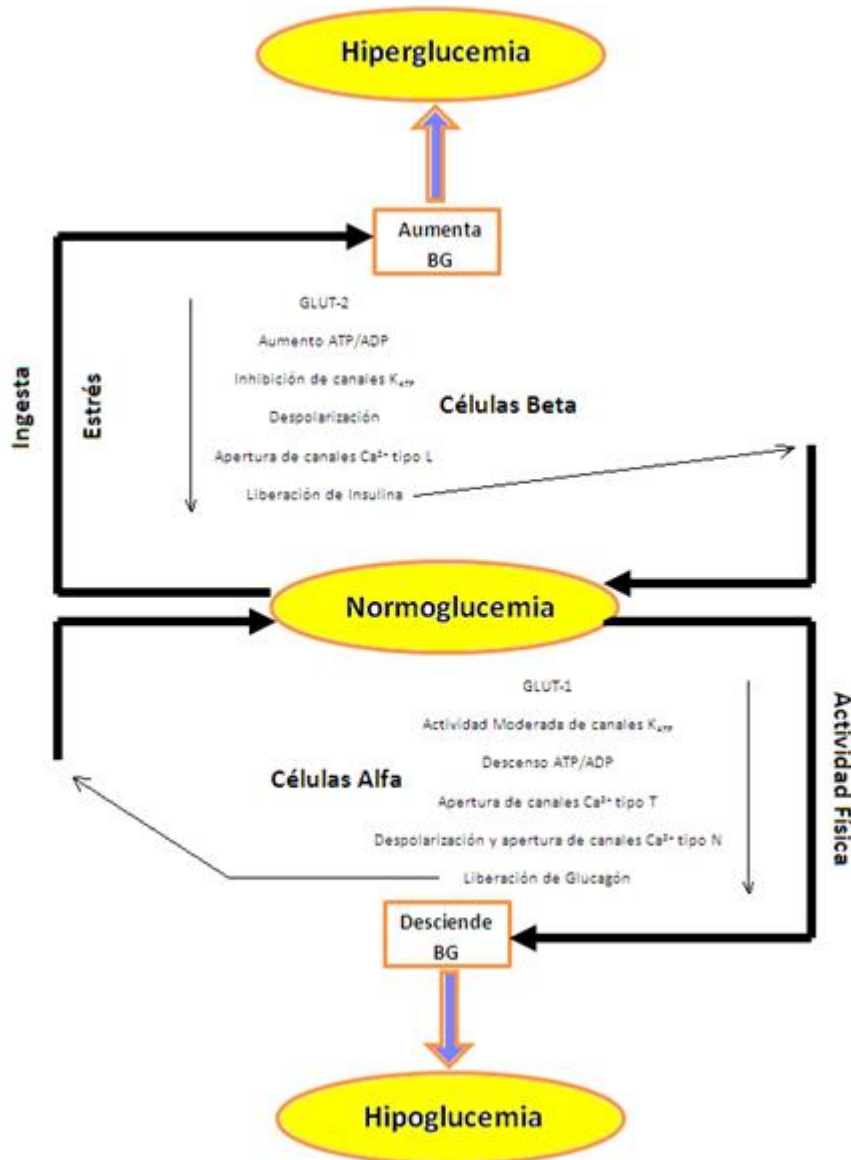


Figura 1.1: Representación de la homeostasis de la glucosa.

Se observó también un aumento en el porcentaje de tiempo en rango saludable de glucosa de estos pacientes utilizándose un sistema de suministro de insulina a lazo cerrado -Weisman et al. (2017), Bekiari et al. (2018)-, así como una mejora del valor medio de la misma -Kovatchev (2019)-. No obstante, estas mejoras fueron más significativas durante el control nocturno que durante el día. Esto se debe principalmente a que durante el día influyen factores tales como la actividad física o la insidencia de las distintas ingestas, o del ritmo circadiano, en la capacidad del organismo de digerir las diferentes comidas de forma similar; esto afecta la capacidad de los modelos predictivos de dar con una predicción más acertada.

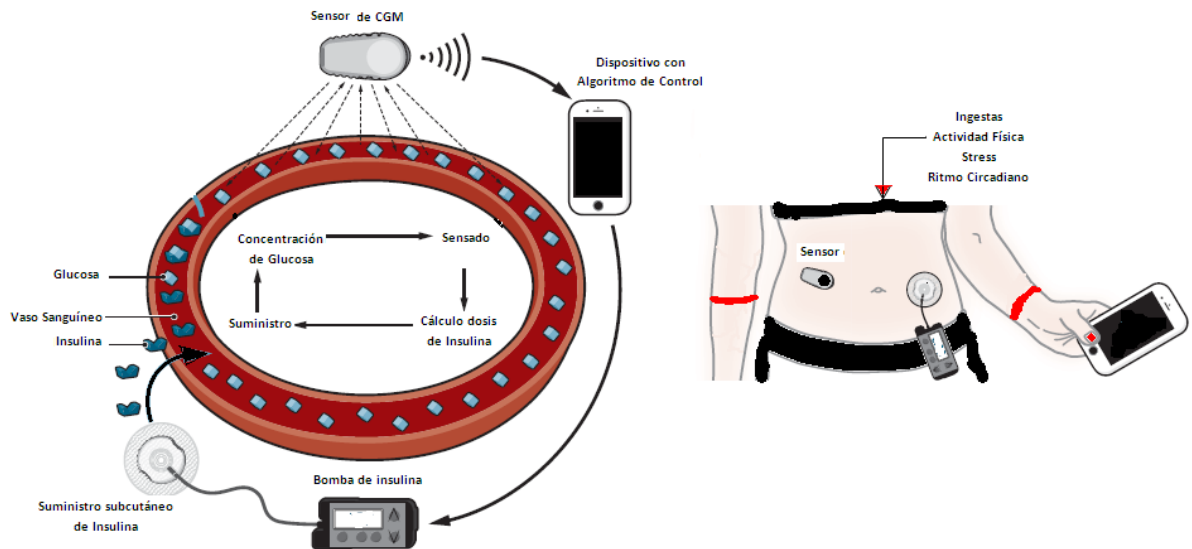


Figura 1.2: Conjunto de técnicas y tecnologías que conforman el Páncreas Artificial y disposición de las mismas para su utilización.

Los sistemas de control a lazo cerrado han demostrado ser beneficiosos al proporcionar también una menor variabilidad de la glucosa. Han demostrado su utilidad en el control de glucosa bajo actividad física del paciente, si bien estos estudios se han realizado en una menor cantidad de pacientes -Weisman et al. (2017), Bekiari et al. (2018)-. En muchas de las consideraciones mencionadas, los sistemas a lazo cerrado que utilizan tanto insulina como glucagón, han demostrado ser levemente más eficaces que aquellos que solo utilizan insulina (que son además los más comunes).

Desde 2016 se encuentra aprobado por la Federación de Drogas y Alimentos de E.E.U.U. (FDA por sus siglas en inglés) un sistema de páncreas artificial desarrollado por Medtronic (Northridge, California, E.E.U.U.) basado en un controlador Proporcional-Integral-Derivativo, que si bien no ha sido probado en una gran cantidad de estudios, ha demostrado ser eficiente en prevenir episodios de hipoglucemia y ketoacidosis severa.

Existen a su vez ciertas implementaciones de páncreas artificial denominados Hazlo tú mismo (DIY, del inglés Do It Yourself, ver Lewis y Leibrand (2016)), como por ejemplo LOOP y OpenAPS que han construido sus propios sistemas híbridos a lazo cerrado, utilizando bombas de insulina, sensores continuos de glucosa, software de código libre y pequeños dispositivos de hardware (Smartphones o placas Raspberry Pi3, por ejemplo). Las comunidades que lo utilizan no han reportado episodios severos de hipo- o hiperglucemia, y entre sus funciones, que lo llevan a ser un sistema híbrido y no uno completamente automatizado, se encuentran: asistencia para las comidas y cálculo dinámico de absorción de CH, comidas sin anuncio, alertas cuando se requiere una acción extra por parte del usuario, habilitar la detección de cambios en la sensibilidad a la insulina, entre otras.

1.2.1. Sensores

A comienzos de los '60 Clark y Lyons desarrollan un sensor utilizado posteriormente en el equipo comercial de Yellow Spring 23a YSI Analyzer -Clark y Lyons (1962)-. En los '70 Clemens desarrolló un sensor amperométrico mediante el cual se realizaban mediciones continuas de glucosa en el compartimento vascular, tecnología que fue empleada en el primer páncreas artificial comercial -Fogt et al. (1978)-. Los primeros dispositivos de sensado continuo producidos principalmente por Medtronic, Dexcom y Abbott comenzaron a salir en 1999 -Allen y Gupta (2019)-. Estos últimos sensores toman la medida de la glucosa en el intersticio celular y necesitan ser calibrados por sensores de digitopunción para mitigar la diferencia de aptitudes y de retraso temporal existentes entre la glucosa en sangre y la glucosa en el intersticio celular -Wentholt et al. (2004)-, principalmente durante cambios

rápidos de la glucemia. No obstante, desde la aparición de los sensores Dexcom G4 Platinum hasta los G6 (año 2018), las calibraciones fueron haciéndose cada vez menos necesaria hasta no necesitarse en absoluto para los sensores G6. Pese a las diferencias en cuanto a precisión con respecto a los dispositivos de dígito-punción, presentan la ventaja de ser mínimamente invasores y de poder brindar una representación continua de la evolución de la glucosa. Generalmente el tiempo de muestreo de estos sensores varía entre 1 y 5 minutos, siendo este último el más común.

Dentro de los sensores de medición continua se destacan aquellos que permiten un seguimiento en tiempo real de la misma produciendo por ejemplo alarmas de posibles hipoglucemias en caso de ser necesario, y aquellos que solo permiten ver la evolución de la señal de glucosa retrospectivamente en el momento del chequeo médico.

Un dispositivo de monitoreo de glucosa continuo consta básicamente de un electrodo electroquímico insertado en el espacio subcutáneo que sensa la glucemia en el fluido intersticial situado entre los capilares y la piel; un transmisor que envía los datos a un dispositivo receptor con un previo procesamiento de la señal; y el dispositivo receptor que es el encargado, en caso de tratarse de sensores en tiempo real, de mostrar las medidas, configurar alarmas de hipoglucemia o almacenar los datos registrados.

1.2.2. Bombas de insulina

La bomba de insulina es un dispositivo que consta de un contenedor de insulina, una cánula que conecta al lugar de inserción y el conjunto de controles, módulo de procesamiento, motor y baterías. Permiten el suministro de insulina instante a instante, configurada como insulina basal, para paliar las variaciones de la sensibilidad a la insulina del individuo, y el suministro de bolos de insulina comúnmente utilizados previo y durante la etapa post-prandial.

Las primeras bombas de insulina del tamaño de una mochila y difíciles de manejar aparecieron a principios de 1960 y eran capaces de suministrar tanto insulina como glucagón. Hoy en día las bombas más avanzadas contienen algoritmos de detección de posibles eventos hipoglucémicos 30 min. antes de que puedan ocurrir.

1.2.3. Breve descripción temporal de los avances en tecnología para diabetes

Comenzando desde el principio del siglo XX a la actualidad, los principales avances para la mejora de los tratamientos de la diabetes pueden enumerarse como:

1921: Descubrimiento de la insulina por Frederic Banting y Charles Best.

1923: Primera insulina comercial, Iletin, Eli Lilly & Co.

1960, principios: Mochila portadora de bomba de insulina y glucagón.

1970, principios: Primer dispositivo de monitoreo propio de glucosa, desarrollado por Ames.

1970, principios: Desarrollo de la primer bomba de insulina subcutánea (D. Kamen).

1972, 1974: Diseños de control de glucosa intravenosa -[Albisser et al. \(1974\)](#), [Pfeiffer et al. \(1974\)](#)-.

1977: Biostator: primer páncreas artificial comercial. Utilizado para investigación principalmente.

1978: Primer uso de bomba subcutánea de insulina -[Tamborlane et al. \(1978\)](#)-.

1979: Desarrollo del modelo mínimo de cinética de la glucosa -[Bergman et al. \(1979\)](#)-.

1999: Primer dispositivo de monitoreo continuo de glucosa, Minimed.

2008: Modelo *in silico* del metabolismo humano aceptado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) como sustituto de experimentos en animales (Dalla Man, Cobelli, Breton, Kovatchev).

2012: Desarrollo de DiAs, primer sistema a lazo cerrado utilizable -[Keith-Heynes et al. \(2013\)](#)-.

2017: Primer sistema comercial a lazo-cerrado híbrido, con suministro basal automático y administración manual de bolos, Medtronic 670G.

2018-2019: Prueba pivote de Tandem Control IQ usando sensor Dexcom G6 y el algoritmo del DiAs para automatizar ración basal y bolos de corrección sin calibración mediante sensor de dígito-punción.

1.3. Estado del arte en modelado y control para terapia en DMT1

A continuación, se detallará extensamente las diferentes publicaciones que han surgido, sobre todo desde el año 2000 en adelante, en materia de modelado para predicción u obtención de simuladores de glucosa en plasma, y el uso de diferentes algoritmos de control para testear la eficacia en la regulación de dicha glucosa. En este capítulo se presentará modelado solo con datos de pacientes reales (ver **Capítulo 2** para una breve bibliografía de modelado con datos obtenidos de simulador), mientras que se presentarán diferentes tipos de metodologías de control tanto para pacientes *in silico* como para pacientes reales (minoría con respecto a los últimos). Al final de esta sección podremos estar en condiciones de esbozar hacia donde apunta este trabajo y lo que se obtuvo con él. Un análisis de los avances hasta la fecha contando todas las técnicas y tecnologías que conforman un PA (incluyendo sensores de glucemia y pruebas clínicas llevadas a cabo con éxito) se puede observar en [Cinar y Turksoy \(2019\)](#), [Sánchez-Peña y Cherňavsky \(2019\)](#) -donde se muestran los resultados de la primer prueba clínica de páncreas artificial en Latinoamérica con algoritmo propio-, [Condren et al. \(2019\)](#) y [Boughton y Hovorka \(2019\)](#).

1.3.1. Modelado matemático en diabetes

Se abordará en esta parte un breve estado del arte sobre identificación y característica de los modelos para predicción a corto y largo plazo de glucosa en sangre en pacientes con DMT1, basados en datos de pacientes reales. No pretendiendo ahondar en todas las publicaciones sobre este tema, esta sección busca retratar los diferentes tipos de métodos que se han utilizado en la literatura disponible.

1.3.1.1. Modelos fisiológicos

Los primeros modelos propuestos pretendían relacionar la glucosa y la utilización de insulina [Bolie \(1961\)](#) y [Ackerman et al. \(1965\)](#). Posteriormente [Bergman y Cobelli \(1981\)](#) proponen un modelo mínimo como un medio de estimar la sensibilidad a la insulina desde el test de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT en inglés). A partir de [Lehmann y Deutsch \(1992\)](#) se comienzan a incluir otros factores en el modelado como separación de utilización de la glucosa dependiente de la insulina y la no dependiente, incorporación de modelos de balance hepático, despacho renal y síntesis y liberación pancreática de insulina. [Sorensen \(1985\)](#) propone un modelo con 19 parámetros modificables que se encuentra entre los tres más utilizados a la hora de probar técnicas de identificación de modelos o algoritmos de control [Colmegna \(2014\)](#). El modelo más utilizado en este aspecto y aprobado por la Administración Federal de Drogas de EEUU (FDA en inglés) como sustituto de pruebas en animales, es el descrito en [Dalla Man et al. \(2007a,b\)](#) que cuenta con parámetros estimados de 300 pacientes con DMT1 adultos, adolescentes y niños; fue desarrollado en conjunto por las Universidades de Virginia y Padova. Un modelo más simple con 5 parámetros modificables y también muy utilizado para testeo de controladores es el descrito en [Hovorka et al. \(2004\)](#), [\(2008\)](#) cuyos parámetros fueron estimados con una aplicación Bayesiana y con un RMSE a 15 min. de 3.6 mg/dl en 15 pacientes.

Se han propuesto también modelos basados en la fisiología que resultan de una simplificación de los modelos mencionados anteriormente y que a su vez sus parámetros son estimados directamente de los datos disponibles de CGM, insulina e ingestas. Estos modelos buscan representar las dinámicas glucosa-insulina y glucosa-ingestas en términos de las ganancias y constantes de tiempo intervinientes consideradas como los factores principales que alteran la dinámica de glucosa en un paciente no expuesto a actividades físicas complejas o extensas. Se puede citar por ejemplo a [Percival et al. \(2010\)](#) que propone dos funciones transferencias de primer orden con retardo más integrador para ambas dinámicas y los evalúa en hasta 8 hs. después del desayuno en 11 pacientes; [Kirchsteiger et al. \(2014\)](#)

que estima de datos post-desayuno de 10 pacientes modelos de segundo orden (con polos iguales) más integrador, validándolo en hasta 200 min. posteriores a la ingesta y estimando a su vez intervalos en donde cabrían todas las evoluciones presentes en la estimación. [Cescon et al. \(2014\)](#) estima modelos como los de [Percival et al. \(2010\)](#) en datos de 22 pacientes y valida en hasta 4 hs. posteriores a la ingesta (período post-prandial).

Otros autores parten de esa representación simplificada de dos funciones transferencias y agregan, expresando el modelo en espacio de estados, un término afín y la insulina basal también como entrada que buscarán compensarse en el largo término para obtener un valor medio de glucosa acorde al de los datos. En este caso [Ruan et al. \(2017\)](#) presentan un modelo de orden 5 con dinámicas glucosa-insulina y glucosa-ingestas de orden 3, validado a lo largo de 12 semanas en datos de 8 pacientes; este modelo estima 7 parámetros por paciente. [Magdelaine et al. \(2015\)](#) proponen un modelo similar pero de segundo orden más integrador, validado en hasta 2 días en datos de 5 pacientes, la mayoría pacientes hospitalizados; busca estimar 6 parámetros. [Bock et al. \(2015\)](#) proponen un modelo similar sin el término afín y demuestran además la no necesidad del término bilineal presente en el modelo mínimo de [Bergman \(1981\)](#). En [García-Tirado et al. \(2018\)](#) se comparan tres modelos diferentes de las dinámicas glucosa-insulina y glucosa-carbohidratos, dos de ellos con componentes no-lineales, mostrándose que para un buen ajuste día tras día son necesarios al menos 4 modelos por día (durante 7 días), y no habiendo diferencias considerables entre los modelos propuestos.

1.3.1.2. Predictores hasta un horizonte de predicción determinado

En [Sparacino et al. \(2007\)](#) se testea un predictor polinomial y un modelo Autoregresivo (AR) utilizando datos solo de glucosa pasada para predicción a 30 y 45 min.; se utilizaron 28 series temporales distintas como datos y es uno de los primeros trabajos en mostrar la posibilidad de predicción de glucosa a partir de datos de glucosa pasada. En [Gani et al. \(2010\)](#), busca testear la existencia de un modelo universal para predicción hasta 30 min. de glucosa en sangre, basado en modelos de tipo AR de orden 30 que solo utilizan como entradas datos pasados de glucosa; para ese horizonte el RMSE obtenido fue <2 mg/dl para 27 pacientes, resultando además afirmativo el testeo de universalidad de predictores. En [Lu et al. \(2011\)](#) se testea la importancia de diferentes bandas de frecuencia de las señales de CGM hasta 50 min. de predicción con modelos de tipo AR; la combinación de bandas de entre 60-120 min. y bandas superiores produce predictores con un RMSE similar al de [Gani et al. \(2010\)](#) utilizado como referencia (<10 mg/dl para 50 min.). En [Novara et al. \(2016\)](#) se estiman modelos Autoregresivos con Integración, Media Variable y Entradas Externas (ARIMAX), ARX y AR entre otros para predicción a 30 min. y 60 min. con FIT como métrica de comparación; como entradas utiliza la insulina y una perturbación no medible recuperada desde los datos de glucosa (y dividida en tres tipos de perturbación diferentes), obteniéndose FIT de 86% y 52% para 30 y 60 min. respectivamente. En [Turksoy et al. \(2013a\)](#) se obtiene una alarma para predicción de hipoglucemia con 30 min. y 60 min. de anticipo basada en un modelo ARMAX que utiliza datos pasados de glucosa, información de actividad física e insulina acumulada (IOB, insulin on board) como entradas; para 14 pacientes analizados el RMSE fue de 12 mg/dl para 30 min. y 40 mg/dl para 60 min.. En [Cescon et al. \(2009\)](#) se estiman modelos ARX y ARMAX que utilizan como entradas datos pasados de glucosa, insulina en plasma y tasa de aparición de glucosa en plasma (estimadas mediante filtros con parámetros promedios de los datos de insulina y carbohidratos ingeridos respectivamente); para 30 min. obtienen 18 mg/dl con ARMAX y para 60 min. 35 mg/dl (en ambos casos peores resultados que utilizando modelos de subespacios). En [Wang et al. \(2014\)](#) se utilizan modelos AR adaptivos con datos de glucosa filtrada con Filtro de Kalman para construcción de alarma de hipoglucemia a 30 min.; para datos de 10 pacientes el RMSE varía entre 5 mg/dl y 10 mg/dl. En [Stahl \(2012\)](#) se propone la estimación de modelos en espacio de estados mediante técnicas de subespacios para pacientes provenientes de tres estudios diferentes utilizando como entradas insulina en plasma y tasa de aparición de glucosa en plasma (filtradas desde insulina y carbohidratos) y datos de glucosa pasados; la predicción es asistida mediante un Filtro de Kalman y para horizontes de 20-, 40-, 60- y 120 min. se obtiene un RMSE promedio de 8.7 mg/dl, 16.7 mg/dl, 23.1 mg/dl y 37.1 mg/dl respectivamente. En [Bequette \(2014\)](#), se presentan dos

alarmas de hipoglucemia a 30 min. conformadas por un modelo AR y la otra por un Filtro de Kalman cuyos estados a estimar son el nivel de glucosa y la derivada de glucosa. [Toffanin et al. \(2019\)](#) utiliza por primera vez una combinación de modelos en funciones transferencias con parámetros con significado fisiológicos para representar la dinámica de un paciente diabético real representando con cada modelo una franja horaria diferente; de esta manera y en términos de FIT promediando los resultados para horizontes de entre 5 min. y 60 min. más el resultado de predicción para horizonte infinito se obtiene 63.8%, no mejorando significativamente la performance de un único modelo promedio.

Una gran cantidad de trabajos se han abocado a la publicación de resultados del uso de diferentes tipos de Redes Neuronales (NN en inglés) para predicción de glucemia; se destacan los trabajos mencionados a continuación. En [Pappada et al. \(2011\)](#) se utiliza NN cuyas entradas son datos de insulina, ingestas, factores emocionales, síntomas de hipo-hiperglucemia, y actividad física; se estimó un único modelo para todos los pacientes con 17 de ellos y se validó con 10 distintos, obteniéndose RMSE de 44 mg/dl para 45 min. de horizonte. En [Pérez-Gandía et al. \(2010\)](#) se utilizó NN con funciones de transferencia sigmoidales en las primeras dos capas y una función lineal en la capa de salida, utilizando como entradas la glucosa actual y la de los 20 min. previos; se utilizaron datos de pacientes que correspondían a dos tipos de sensores diferentes y se obtuvo un RMSE promedio de 27 mg/dl para 45 min. de predicción. En [Zecchin et al. \(2016\)](#) se utilizan jump NN (feed-forward NN –FNN- con las entradas conectadas directamente a la primer capa y a la capa de salida) para construcción de predictores que utilicen como entradas solo datos de glucosa pasados, o ingestas, insulina y glucosa pasada, o glucosa pasada e insulina, o glucosa pasada e ingestas; como resultado se obtuvo que ingestas e insulina mejoraban la predicción un 10% para un horizonte mayor a 30 min, que para horizontes ≥ 45 min. la influencia de ingestas en predicción era 5 veces la de la insulina y que para la fase nocturna los 4 predictores tenían una precisión similar. En [Zecchin et al. \(2012\)](#) se utiliza una NN con datos de tasa de aparición de glucosa en plasma (ingestas filtradas), datos presentes y pasados de glucosa y la predicción de un modelo lineal como información de entrada para predicción de 30 min. en datos de 9 pacientes reales; se obtiene un RMSE promedio de 14 mg/dl. En [Daskalaki et al. \(2013\)](#) se testean modelos ARX, ARX con salida corregida y NN recurrentes (RNN), todos modelos adaptivos de forma online, con datos de 23 pacientes y horizontes de 15 a 45 min.; el mejor RMSE es obtenido con RNN para 45 min. y es 26 mg/dl, también se testeó la capacidad de los predictores como alarmas de hipoglucemia siendo el RNN el de mejor tiempo de detección y los ARX y los modelos resultados de la combinación de ARX y RNN los que lograron predecir la totalidad de eventos de hipoglucemia. En [Zarkogianni et al. \(2015\)](#) se presenta un análisis comparativo de 4 técnicas de machine learning para predicción de glucosa aplicando datos de glucosa, cambio en la glucosa e información de actividad física como entradas; las técnicas utilizadas son FNN, self-organizing map (SOM), neuro-fuzzy NN con wavelets como funciones de activación y un modelo de regresión lineal; se utilizaron datos de 10 pacientes y se evaluaron horizontes de 30-, 60- y 120 min. obteniéndose como resultados un RMSE promedio de 11-, 20- y 31 mg/dl para los diferentes horizontes y para el modelo SOM que resultó ser el mejor predictor. En [Frandes et al. \(2016\)](#) se propone un predictor del tipo NN autoregresiva, basado en la serie temporal de glucosa y que utiliza la variabilidad de glucosa específica de cada paciente para asistir en la estima de los parámetros de la red; en término de RMSE los resultados fueron 2.37 mg/dl, 4.36 mg/dl y 22.23 mg/dl para horizontes de 30-, 60- y 90 min.. En [Mirshekarian et al. \(2017\)](#) se propone una NN recursiva que utiliza unidades de memoria de corto y largo término para aprender un modelo fisiológico de glucosa en sangre; utilizando insulina y carbohidratos como entradas se obtiene para 60 min. un RMSE de 37.8 mg/dl. [Ali et al. \(2018\)](#) utilizan solo los datos de CGM en 12 pacientes para estudiar las predicciones de una NN artificial; en promedio para un horizonte de 60 min. obtienen un RMSE de 9.03 mg/dl. En [Mhaskar et al. \(2017\)](#) se utiliza por primera vez NN profundas para predicción a 30 min., utilizando solo datos de glucosa para conformar el modelo y no trabajando con un modelo por paciente si no que estiman un único modelo con datos de un conjunto de pacientes; expresan los resultados en términos de PRED-EGA y obtienen porcentajes para hipo-, normo- e hiperglucemia de 88.72-, 80.32- y 64.88% respectivamente. [Aliberti et al. \(2019\)](#) proponen la utilización NN auto-regresivas no-lineales y de Redes con Memoria de corto y largo término para predicción a 30-

a 90 min.; en términos de RMSE obtienen 5.93-, 7.18-, 13.21- y 28.57 mg/dl para 30-, 45-, 60- y 90 min. respectivamente.

Continuando con la estimación de predictores no-lineales de la mano de algoritmos de machine learning se pueden citar los siguientes. [Georga et al. \(2013\)](#) donde los autores utilizan un predictor multivariable basado en Regresión con Vectores Soportes (SVR en inglés) que toma como entradas en el caso más completo: la insulina en plasma (filtrada desde la insulina), la tasa de aparición de glucosa en plasma (filtrada desde las ingestas), los datos de glucosa pasada, la energía gastada durante actividad física y la hora del día como modelo del ritmo circadiano para horizontes desde 15- a 120 min.; para 120 min. obtienen un RMSE (de los más bajos encontrados en la literatura) de 7.6 mg/dl validando en 27 pacientes en condiciones de vida libre. Esta publicación puede considerarse como una combinación de modelos en compartimento con un predictor específico para cada paciente. En [Wang et al. \(2013\)](#) se muestra la precisión de 4 predictores diferentes, un modelo AR, un modelo de máquina de aprendizaje extremo (ELM en inglés), un modelo SVR y un modelo adaptivo cuya predicción es una combinación pesada de las predicciones de los tres modelos anteriores; en datos de 10 pacientes la metodología nueva propuesta resulta la mejor predictora en el 37% de los casos y sus RMSE varían para los pacientes entre 9.7- y 23.5 mg/dl. En [Dassau et al. \(2010\)](#) también se obtiene una predicción para funcionar como alarma de hipogucemia mediante un algoritmo de voto entre las predicciones de 5 modelos diferentes: algoritmo de predicción lineal, algoritmo de predicción estadística, Filtro de Kalman, filtro de Respuesta al Impulso híbrido y algoritmo lógico numérico; el voto para establecer la posibilidad de hipoglucemia 35 min. en adelante era dado por la predicción de hipoglucemia positiva de tres de los 5 algoritmos, y en ese caso la predicción de casos verdaderos de hipoglucemia fue de 91 %. [Stahl \(2012\)](#) propone una predicción basada en la combinación pesada de las predicciones de tres modelos: uno obtenidos con técnicas de subespacios, otro correspondiente a un ARX adaptivo y el tercero corresponde a un predictor basado en kernel, donde los pesos son obtenidos mediante optimización regularizada utilizando como base una combinación bayesiana; analizado en datos de 6 pacientes y para un horizonte de 40 min. se obtiene que esta nueva metodología da un RMSE 1.03 veces peor que el mejor de los tres predictores utilizados. En [Naumova et al. \(2012\)](#) obtienen predicciones basadas en Redes de Regularización con Kernels elegidos Adaptivamente y Parámetros de Regularización; el predictor está capacitado para predecir hasta 20 min. al nivel de los sensores disponibles para aquel momento. [Hamdi et al. \(2018\)](#) proponen un algoritmo de SVR basado en Evolución Diferencial (DE en inglés) cuyas predicciones están solo basadas en los datos de CGM; para un horizonte de 60 min. obtienen un RMSE de 12.95 mg/dl lo cual mejora muchas predicciones hechas con predictores que utilizan entradas extras. [Hidalgo et al. \(2017\)](#) proponen 4 técnicas diferentes para analizar las predicciones de glucemia en datos de 10 pacientes: Random Forests, k-vecinos más cercanos, una variante de una Evolución Gramatical (EG) que usa una gramática optimizada, y una variante de Programación Genética que usa un modelo de tres compartimentos para insulina y carbohidratos; evaluaron horizontes de 30- a 120 min. en términos de puntos en la zona A+B de la grilla de Clarke, y obtuvieron para 120 min. porcentajes en A+B desde 42.4+42.7 hasta 61.8+35.6, no resultando ninguna técnica visiblemente superior a cualquier otra de las propuestas. [Contreras y Vehí \(2016\)](#) también trabajan con EG que permite construir modelos empíricos complejos usando un conocimiento básico de la dinámica de pacientes con DMT1; utilizan como entradas glucosa en sangre, insulina, carbohidratos y horario de la medición y para 60 min. de horizonte de predicción obtienen en promedio un porcentaje de puntos en las zonas A+B de la grilla de Clarke de 61.98+34.76. [Frandes et al. \(2017\)](#) muestran predicciones a 30- y 60 min. basadas en modelos AR no-lineales con régimen de switcheo, algoritmos provenientes del campo de Teoría del Caos; se valen solo de los datos actuales y pasados de CGM y obtienen en términos de RMSE valores de 5.83- y 7.43 mg/dl para 30- y 60 min. de horizontes de predicción.

En [Woldaregay et al. \(2019\)](#) se puede encontrar un resumen de técnicas de machine learning aplicadas a modelado y predicción en diabetes, mientras que en [Oviedo et al. \(2017\)](#) un resumen de técnicas de modelado guiado por datos, obtención de modelos fisiológicos y técnicas híbridas para predicción de glucosa en pacientes diabéticos.

1.3.2. Algoritmos de control para regulación de glucosa en sangre

Se hará un repaso por diferentes metodologías de control aplicadas con vistas de una futura síntesis en tecnologías de PA. Entre los tipos de controladores que se repasarán se encuentran: los controladores de tipo predictivo basado en modelos (donde el MPC fue ampliamente utilizado), de tipo robusto (LPV, H_∞), PID (Proporcional, integral y derivativo) y controladores con lógica difusa (FLC por sus iniciales en inglés).

1.3.2.1. PID

El controlador PID consiste básicamente de tres parámetros con diferentes funciones, acción proporcional, derivativa e integral. El primero de estos depende del cambio presente en el error, el segundo del error futuro, y el último de los parámetros del error pasado. Pueden citarse en el control de diabetes: [Chen et al. \(2002\)](#), diseñado principalmente para el rechazo a perturbaciones. [Steil et al. \(2003\)](#) quienes pudieron mantener normoglucemia en ayuno y resultó más estable bajo condiciones de lazo cerrado. [Dalla Man et al. \(2007a\)](#) propusieron un PID tanto para lazo abierto como para cerrado. En [Steil et al. \(2013\)](#) y en [Palerm et al. \(2011\)](#) se propone un modelo de compartimento para estimar la concentración de insulina con el objetivo de no enviar una dosis sobre-calculada para evitar hipoglucemia. En [Rossetti et al. \(2017\)](#) se agrega un bloque de seguridad que utiliza Insulin on Board (IOB, insulina que se encuentra aún activa en el organismo proveniente de dosis anteriores) para prevenir hipoglucemia. En [Gopakumaran et al. \(2005\)](#) y [Jacobs et al. \(2014\)](#) los algoritmos utilizados pesan los errores recientes más que los que ocurrieron en un pasado distante en términos acumulativos que consisten de acciones derivativas e integrales; se utiliza también mecanismos de seguridad basados en IOB.

1.3.2.2. Control basado en lógica

Estos controladores utilizan un diseño especial de dosificación de insulina que incorpora conocimiento de especialistas en diabetes. Pese al diseño de índole discreto del controlador, el cálculo de insulina responde continuamente a las variaciones de glucosa. Los autores de [Atlas et al. \(2010\)](#) han podido aplicar este tipo de control en pruebas clínicas; básicamente consta de dos módulos que buscan uno mantener la glucosa en el rango 80-120 mg/dl, y el otro llevarla a un valor específico; incluyen además mecanismos de seguridad basado en IOB y detección de ingesta para mejoras de dosis. En [Mauseth et al. \(2013\)](#) el algoritmo requiere de entradas como la glucosa actual, el cambio y la aceleración en la misma; la glucosa recomendada se multiplica luego por un factor especial para cada individuo.

1.3.2.3. Aplicaciones de Machine Learning

En [Ortmann et al. \(2017\)](#) son utilizados procesos Gaussianos junto a Unscented Kalman Filter (UKF) y MPC para tomar en cuenta las modificaciones de la sensibilidad a la insulina producto del ritmo circadiano.

1.3.2.4. Control H_∞

Varios trabajos han sido presentados que incluyen este problema –[Kienitz et al. \(1993\)](#) o [Ruiz-Velazquez et al. \(2004\)](#). Estos proponen desempeño robusto para delivery de insulina con incertezas para un sistema no-lineal, linealizaciones para sistema de tipo no-lineal y controladores clásicos basados en solución de la ecuación de Riccati para minimizar la tasa de suministro de insulina, y en inecuaciones en matrices lineales. [Kovacs et al. \(2007\)](#) proponen controladores (H_2/H_∞) basados en rechazo de perturbación con método LQ y lo prueban en un modelo reducido de [Bergman et al. \(1981\)](#).

En [Kamath et al. \(2009\)](#) comparan el desempeño de controladores H_{∞} con respecto a controladores de tipo PID, resultando las comparaciones favorables para el control de tipo robusto. En [Aicha y Mourad \(2015\)](#) se extendió el modelo mínimo de Bergman con un modelo relacionado al ejercicio físico y se consideró luego incertezas en todos los parámetros del modelo. En [Kovacs \(2017\)](#) se aplicaron controladores de tipo LPV con selección de las variables de peso basada en conocimiento de especialistas médicos.

1.3.2.5. LPV Switchhead (Variación lineal de parámetros)

En [Colmegna et al. \(2016a\)](#) desarrollan un controlador LPV que switchea entre dos controladores, uno construido específicamente para lidiar con excursiones grandes de glucemia, y el otro desarrollado para otros escenarios distintos. La señal de switcheo fue diseñada basada en CGM procesada a través de un filtro detector de outliers en forma de picos de glucosa que luego ingresa a un detector de hiperglucemia. Se consideró en [Colmegna et al. \(2016b\)](#) la adición de otro controlador para regular la dinámica de glucosa producto de la actividad física.

1.3.2.6. Control Predictivo basado en Modelos (MPC)

Es esta la estrategia más utilizada para investigación y desarrollo en Páncreas Artificial, [Doyle et al. \(2014\)](#), [Artificial pancreas clinical trial database](#), <https://thedoylegroup.org/apdatabase/> (Accessed 30 May 2018), [Bequette et al. \(2013\)](#). Permite en el caso particular de regulación de glucemia, reforzar restricciones de seguridad, penalizar riesgos asimétricos para hipo- e hiperglucemia, optimizar las trayectorias de glucosa ante perturbaciones y predecir glucemia para impedir episodios de hipoglucemia. Consta básicamente de: un funcional que cuantifica la importancia de diferente objetivos de control; un modelo de predicción del comportamiento futuro del sistema bajo control; y un set de restricciones que definen las limitaciones del sistema bajo control.

En [Toffanin et al. \(2013\)](#), [Kropff et al. \(2015\)](#), [Renard et al. \(2016\)](#) se utiliza un MPC sin restricciones y con chequeos de seguridad, cuyo modelo interno está basado en una versión linealizada y de grandes dimensiones del modelo del simulador UVa/Padova. En [Incremona et al. \(2017\)](#) se agrega a la función de costo del MPC un integrador, con el cual también se extiende el modelo interno original.

Una estrategia de MPC adaptivo multi-modelo fue desarrollada y aplicada en pruebas clínicas por [Hovorka et al. \(2010\)](#), [Thabit et al. \(2015\)](#), [Stewart et al. \(2016\)](#), [Bally et al. \(2017\)](#). Considera: un parámetro ajustable referente a la agresividad del controlador; diferentes trayectorias hacia el objetivo para cercanías a hiperglucemia (más lentas hacia el objetivo) o a hipoglucemia (más rápidas hacia el objetivo); predicciones realizadas por modelo no-lineal de [Hovorka et al. \(2004a,b\)](#); varios modelos compitiendo con tasas de absorción subcutánea de insulina diferentes, y perfiles de absorción de CH diferentes, corriendo en paralelo con una selección de los mismos en base a un mejor ajuste a la glucemia.

En [Dassau et al. \(2015, 2017\)](#), [Forlenza et al. \(2017\)](#) se muestra una estrategia particular de MPC aplicada a estudios clínicos con los pacientes controlados en clínica y fuera de ellas. Consta del agregado de un control por zona que al ser menos sensitivo a los cambios en la glucemia permite trayectorias de control menos abruptas. Considera además no un único valor objetivo para la glucemia mas una zona en torno a un valor objetivo normal. Se considera además a esta zona como variable en el tiempo para contemplar las variaciones debidas al ritmo circadiano y ajustar el control de hipoglucemia durante las horas nocturnas. Se han desarrollado también control por zona con el agregado de adaptación de parámetros para personalizar el controlador y para tener en cuenta las diferencias planta-modelo por ejemplo ver [Cao et al. \(2018\)](#). En [Campetelli \(2014\)](#), y [Griva et al. \(2017\)](#) se utilizó control predictivo funcional (PFC por sus iniciales en inglés) que contempla naturalmente una zona de control en ambos casos fijas y simétricas en torno a un valor determinado (100 mg/dl), con buenos resultados en pacientes de simulador UVa/Padova y en modelos ARX estimados de datos de pacientes reales, y utilizados como paciente virtual.

Un control basado en set-point mejorado se propone en [Lee et al. \(2016\)](#) el cual utiliza un modelo interno lineal relevante al control [van Heusden et al. \(2012\)](#), con una constante para individualización del modelo que toma en cuenta las variaciones de la insulina relacionadas a la sensibilidad a la insulina del paciente. También se penalizan de forma diferentes la cercanía a hipo- y a hiperglucemia. El controlador allí propuesto también contempla restricciones relacionadas a la insulina a bordo (insulina inyectada en el pasado que se encuentra todavía activa).

En [Cameron et al. \(2017\)](#) se reporta la prueba clínica de un controlador predictivo con múltiples modelos estadísticos sin anuncio de ingestas. La dosis de insulina depende no solo de la glucemia predicha sino también de la incertidumbre predicha en la misma.

Los reportes [Turksoy et al. \(2013, 2014\)](#), [Hajizadeh et al. \(2017\)](#), [Rashid et al. \(2018\)](#) de aplicación de MPC en estudios clínicos se basaron en estudios que buscaban eliminar los anuncios de ingestas y actividad física al controlador. Las predicciones de glucemia se basan en un modelo ARMAX cuyas entradas exógenas son insulina, gasto de energía, y respuesta galvánica de la piel. Se ha agregado recientemente un estimador de la concentración de insulina en plasma para obtener nuevas restricciones a la insulina inyectada. El controlador cuenta además con adaptación de los parámetros de los modelos internos. En [Campetelli \(2014\)](#) se testea sobre pacientes del simulador UVa/Padova un controlador predictivo adaptivo con filtro robusto (PACwRF), el cual switchea entre dos tipos diferentes de control (adaptivo-predictivo y robusto) y cuenta además con una estimación on-line de los parámetros de los modelos internos de insulina (uno para zona hipoglucémica, otro para normoglucemia y el último para hiperglucemia) representados por modelos FIR (respuesta al impulso finita); este controlador también incorpora un módulo de control por zona y una interrupción en la bomba en caso de tendencia a la hipoglucemia.

1.4. Conclusiones y lugar al que pretende llegar el trabajo delineado en esta tesis

En base a lo que aquí se presenta como estado del arte, se propone en la tesis extender la utilización de PFC, control predictivo funcional por zona, en el comisionado de controladores a partir de modelos simple de tipo ARX basados en datos reales de pacientes con DMT1, los cuales a su vez fueron personalizados incluyéndose una ganancia de insulina basada en la sensibilidad a la insulina comúnmente medida por profesionales médicos y una ganancia de CH tomada a partir de la ganancia de insulina y del factor también medido por profesionales médicos denominado relación CH-insulina. La primera es la variación de glucemia ante una unidad de insulina, y la segunda se basa en la cantidad de insulina necesaria para reducir la ganancia producto de la ingesta de 1 g de CH. El mismo controlador se extenderá para contemplar adaptación on-line de los parámetros del modelo interno de insulina, y zona variable y se testeará con un paciente virtual obtenido a partir de un modelo mínimo orientado a control que relaciona las dinámicas glucemia-insulina y glucemia-CH entre sí, con el agregado de un factor que contempla las diferencias post-prandiales de desayuno, almuerzo y cena debidas a variación en alguno de los parámetros del modelo mínimo; esto se hará mediante una aplicación particular de filtro de Kalman. Este último modelo se utilizará también como paciente para testear el controlador PACwRF con adaptación de parámetros mediante filtro de Kalman tanto de un modelo FIR como de un modelo no-lineal en bloques tipo Wiener, con switcheo adecuado entre ambos para utilizar a aquel que resulta mejor predictor. A su vez el límite inferior de un modelo de intervalo derivado en **Capítulo 4** se utilizará para obtener una restricción final de la insulina computada por el mencionado controlador. Todo lo explicado en este párrafo pretende ser la base de una suerte de simulador de la evolución de la glucemia de una persona con DMT1 que contenga también información que permita observar evoluciones más reales que las que pueden obtenerse con los simuladores comerciales, además de permitir el no pago de patentes para utilizarlos en pruebas de controladores para regulación de glucemia. Con esta suerte de simulador se probarán algoritmos de control con el objeto de dar una idea de la potencialidad de los mismos en el problema en cuestión y dejar una metodología del ajuste de los mismos que se asemeje lo mejor posible a aquella que se utilizaría en pacientes reales.

CAPÍTULO 2

Identificación de modelos matemáticos con datos de simulador UVa/Padova

2.1. Introducción

Los modelos matemáticos es una manera de representar la interacción entre una o más variables de entrada y una o más variables de salida. Los parámetros que conforman dichos modelos se estiman de datos representativos de las variables en juego una vez propuesto el tipo de modelo, es decir, la forma en la que las ecuaciones matemáticas relacionarán las variables y los parámetros en juego. En el caso de identificación de modelos matemáticos a partir de datos provenientes de pacientes diabéticos, lo que se pretende es contar con modelos significativamente buenos que acompañen alguna metodología de control con modelo de la planta interno, o bien que por sí solos sirvan para predecir el comportamiento del paciente bajo las mismas circunstancias que resultaron en los datos usados para la estimación.

En este capítulo se presenta el Simulador UVa/Padova que representa la dinámica glucosa-insulina y glucosa-carbohidratos de pacientes diabéticos tipo 1, tipo 2 (DMT1 y 2), pacientes pre-diabéticos y personas sin ningún tipo de diabetes; a partir de ecuaciones que relacionan los balances de masa de las variables mencionadas en los órganos principales encargados de la generación y el consumo de glucosa. Se presentará además un breve repaso de trabajos que han utilizado un simulador de pacientes diabéticos para obtener los datos con los que luego estimaron diferentes modelos matemáticos, y también el resultado que aquí se obtuvo al estimar diversos tipos de modelos matemáticos provenientes de datos del simulador UVa/Padova.

2.2. Plataforma de simulación UVa/Padova

La plataforma fue desarrollada por [Dalla Man et al. \(2007a,b y 2009\)](#) y considera el sistema endocrino de humanos saludables, pre-diabéticos y con DMT1 y 2. Es uno de los pocos modelos que fue validado con datos clínicos experimentales y por tal razón fue aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de EEUU (la FDA) como sustituto de las pruebas en animales para testeos pre-clínicos de algoritmos de control. El modelo completo consta de una base de datos de 300 sujetos diabéticos tipo I (100 niños, 100 adolescentes y 100 adultos) aunque solo tiene acceso a ella la Juvenile Diabetes Research Fundation (JDRF) Arifitil Pancreas Consortium. Fue utilizado aquí para la simulación de los efectos dinámicos de la glucosa exógena e inyecciones de insulina en los sujetos diabéticos a los cuales se tienen acceso (30: 10 niños, 10 adolescentes, 10 adultos), para la obtención de los conjuntos de datos de entrada-salida que se usaron en la estimación y validación de modelos matemáticos.

Este tipo de modelos se denomina de compartimento, lo cual implica que está constituido de un número finito de compartimentos con interconexiones específicas entre ellos. Se define un compartimento como una cantidad de material que actúa como si estuviera perfectamente mezclado y cinéticamente homogéneo. En términos matemáticos cada compartimento involucra a una ecuación diferencial, la cual representa un balance de masa por componente.

2.2.1. Modelo de absorción de glucosa intestinal

Se encuentra representado en la [Figura 2.1](#), consta de 3 compartimentos cuyas variables y parámetros se presentan en la [Tabla 2.1](#) y las ecuaciones que rigen su comportamiento se detallan a continuación:

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \quad (2.1)$$

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri}Q_{sto1}(t) + D(t) \quad (2.2)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) + k_{gri}Q_{sto1} \quad (2.3)$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs}Q_{gut} + k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) \quad (2.4)$$

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \left(\frac{k_{max} - k_{min}}{2} \right) \{ \tanh[\alpha(Q_{sto} - bD)] - \tanh[\beta(Q_{sto} - cD)] + 2 \} \quad (2.5)$$

$$\alpha = \frac{5}{2D(1-b)} \quad b = \frac{5}{2Dc} \quad (2.6)$$

$$Ra(t) = \frac{ff \cdot k_{abs}Q_{gut}}{BW} \quad (2.7)$$

2.2.2. Subsistema de glucosa

Modelo conformado por 2 compartimentos regido por las ecuaciones:

$$\dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1G_p(t) + k_2G_t(t) \quad (2.8)$$

$$\dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1G_p(t) - k_2G_t(t) \quad (2.9)$$

$$G(t) = \frac{G_p(t)}{V_G} \quad (2.10)$$

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2}G_p(t) - k_{p3}I_d(t) \quad (2.11)$$

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \quad (2.12)$$

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X)G_t(t)}{K_{m0} + G_t(t)} \quad (2.13)$$

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1}[G_p(t) - k_{e2}], & G_p(t) > k_{e2} \\ 0, & G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (2.14)$$

Los compartimentos se encuentran representados en la [Figura 2.2](#) y sus parámetros y variables descritos en [Tabla 2.2](#).

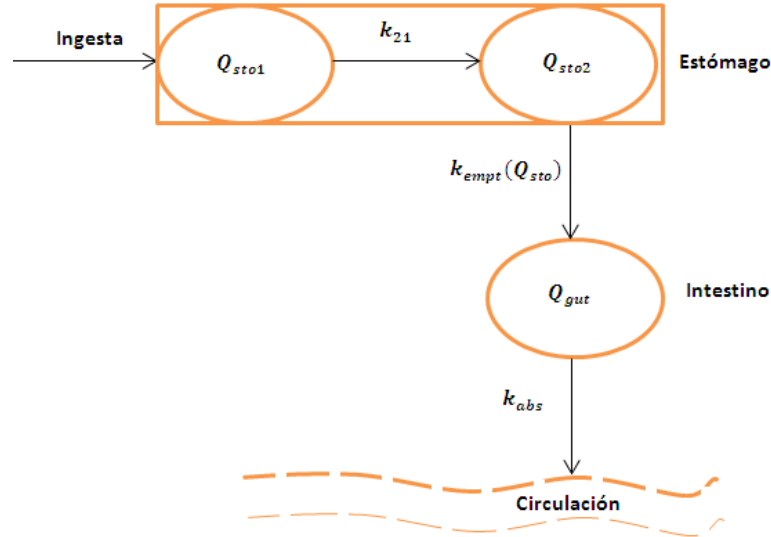


Figura 2.1: Esquema del modelo de absorción de glucosa intestinal.

2.2.3. Subsistema de Insulina

Está representado por dos compartimentos. El diagrama característico es el de la [Figura 2.3](#), sus parámetros y variables se describen en [Tabla 2.2](#), y las ecuaciones características son:

$$\dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3)I_l(t) + m_2I_p(t) \quad (2.15)$$

$$\dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1I_l(t) + R_i(t) \quad (2.16)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I} \quad (2.17)$$

$$m_3 = \frac{HE_b m_1}{1 - HE_b} \quad (2.18)$$

$$\dot{I}_1(t) = -k_i(I_1 - I)(t) \quad (2.19)$$

$$\dot{I}_d(t) = -k_i(I_d - I_1)(t) \quad (2.20)$$

$$V_{m0} = \frac{(EGP_b - F_{cns})(K_{m0} + G_{tb})}{G_{tb}} \quad (2.21)$$

$$V_m(X) = V_{m0} + V_{mx}X(t) \quad (2.22)$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2U}X(t) + p_{2U}[I(t) - I_b] \quad (2.23)$$

$$\dot{I}_{sc1} = -(k_d + k_{a1})I_{sc1}(t) + IIR(t) \quad (2.24)$$

$$\dot{I}_{sc2} = k_d I_{sc1}(t) - k_{a2} I_{sc2}(t) \quad (2.25)$$

$$R_i(t) = k_{a1} I_{sc1}(t) + k_{a2} I_{sc2}(t) \quad (2.26)$$

Tabla 2.1. Variables y parámetros del modelo de absorción de glucosa intestinal.

Variable/Parámetro	Unidad
Q_{sto} : cantidad de glucosa en el estómago	[mg]
Q_{sto1} : cantidad de glucosa en el estómago (fase líquida)	[mg]
Q_{sto2} : cantidad de glucosa en el estómago (fase sólida)	[mg]
D : cantidad de glucosa ingerida	[mg]
Q_{gut} : masa de glucosa en el intestino	[mg]
K_{gri} : tasa de molienda	[min ⁻¹]
K_{abs} : tasa de absorción intestinal	[min ⁻¹]
ff : fracción de absorción intestinal que realmente aparece en el plasma	Sin dimensiones
BW : peso corporal	[kg]
Ra : tasa de aparición de glucosa en el plasma	[mg/kg/min]
K_{empt} : tasa de vaciado gástrico	[min ⁻¹]
k_{max} : máxima tasa de vaciado gástrico	[min ⁻¹]
K_{min} : mínima tasa de vaciado gástrico	[min ⁻¹]

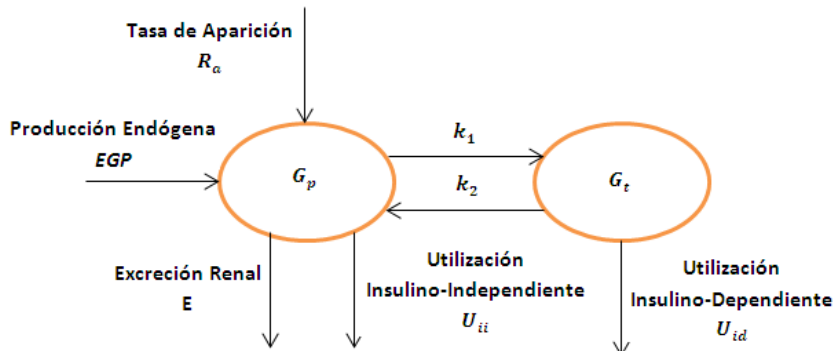


Figura 2.2: Esquema del subsistema de glucosa.

2.2.4. Subsistema de Glucosa subcutánea y modelado de los efectos del glucagón

El retraso debido al sensor fue modelado con un sistema de primer orden, en el que G_M es la concentración de glucosa medida subcutáneamente:

$$\dot{G}_M(t) = k_{sc}G(t) - k_{sc}G_M(t) \quad (2.27)$$

En la [Figura 2.4](#) se muestran un diagrama del Simulador resaltando en azul y en verde las variantes introducidas con respecto a la primera versión.

El modelado del compartimento que tiene en cuenta la respuesta contra-regulatoria del glucagón es representado por:

$$\dot{H}(t) = nH(t) + SR_H(t) \quad (2.28)$$

$$SR_H(t) = SR_H^d(t) + SR_H^g(t) \quad (2.29)$$

$$\dot{S}R_H^g(t) = \begin{cases} -\rho[SR_H^g(t) - \max(\sigma_2[G_{th} - G(t)] + SR_H^b, 0)] & \text{si } G(t) \geq G_b \\ -\rho \left[SR_H^g(t) - \max\left(\sigma \frac{[G_{th} - G(t)]}{I(t) + 1} + SR_H^b, 0\right) \right] & \text{si } G(t) < G_b \end{cases} \quad (2.30)$$

$$SR_H^d(t) = \delta \max\left(-\frac{dG(t)}{dt}, 0\right) \quad (2.31)$$

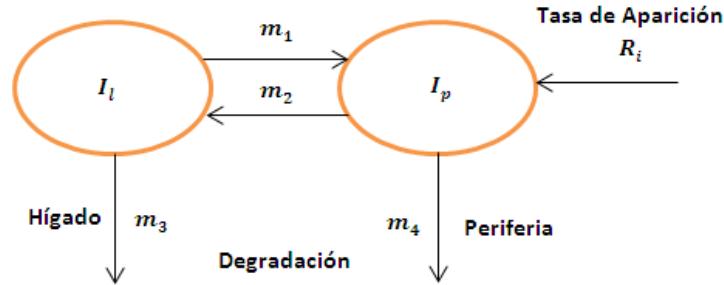


Figura 2.3: Esquema del subsistema de insulina.

Tabla 2.2. Variables y parámetros de los subsistemas de glucosa y de insulina.

Variables/Parámetros	Unidad
G_p : masa de glucosa en plasma y en los tejidos de equilibración rápida.	[mg/kg]
G_t : masa de glucosa en los tejidos de equilibración lenta.	[mg/kg]
G : concentración de glucosa en plasma.	[mg/dl]
EGP : producción endógena de glucosa.	[mg/kg/min]
k_{p1} : EGP extrapolada a glucosa e insulina cero.	[mg/kg/min]
k_{p2} : efectividad de la glucosa en el hígado.	[min ⁻¹]
k_{p3} : parámetro que gobierna la amplitud de la acción de la insulina en el hígado.	[mg/kg/min] per [pmol/l]
E : excreción renal.	[mg/kg/min]
k_{e1} : velocidad de filtración glomerular renal.	[min ⁻¹]
k_{e2} : valor umbral de glucosa.	[mg/kg]
U_{ii} y U_{id} : utilización de la glucosa independiente de la insulina y dependiente de la insulina respectivamente.	[mg/kg/min]
$V_m(X)$: parámetro para la ecuación Michaelis Menten.	[mg/kg/min]
K_{m0} : parámetro para la ecuación Michaelis Menten.	[mg/kg/min]
p_{2U} : constante de variación de la acción de la insulina en la utilización periférica de glucosa.	[min ⁻¹]
F_{cns} : consumo de glucosa por el cerebro y los eritrocitos.	[mg/kg/min]
k_1 y k_2 : parámetros de velocidad.	[min ⁻¹]
V_G : volumen de distribución de glucosa.	[dl/kg]
I_p : masa de insulina en plasma.	[pmol/kg]
I_t : masa de insulina en el hígado.	[pmol/kg]
I : concentración de insulina en el plasma.	[pmol/l]
V_I : volumen de distribución de insulina.	[l/kg]
HE : extracción hepática de insulina.	Sin dimensiones
m_1, m_2, m_3 y m_4 : parámetros de velocidad.	[min ⁻¹]
I_d : señal retrasada de insulina.	[pmol/l]
I_1 : señal de insulina asociada con I_d .	[pmol/l]
k_i : parámetro de velocidad que tiene en cuenta el retraso entre la señal de insulina y la acción de insulina.	[min ⁻¹]
R_i : velocidad de aparición de insulina en plasma.	[pmol/kg/min]
k_d, k_{a1} y k_{a2} : parámetros de velocidad que tienen en cuenta las cinéticas subcutáneas de la insulina.	[min ⁻¹]
X : insulina en el fluido intersticial.	[pmol/l]

Donde H es la concentración de glucagón en plasma, SR_H es la secreción de glucagón, G_{th} es un umbral dado de glucosa, y el resto de las variables corresponden a parámetros del sistema.

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2}G_p(t) - k_{p3}I_d(t) + \varphi X^H(t) \quad (2.32)$$

$$\dot{X}^H(t) = -k_H X^H(t) + k_H \max [(H(t) - H_b), 0] \quad (2.33)$$

Las ecuaciones anteriores fueron introducidas para modelar el efecto del glucagón en la EGP , X^H es la acción retrasada del glucagón en la EGP y lo demás son parámetros del sistema.

Las ecuaciones siguientes reflejan como la acción de la insulina se incrementa cuando la glucosa en sangre decrece bajo un cierto umbral:

$$U_{id}(t) = \frac{[V_{m0} + V_{mx}X(t)(1 + r_1 \cdot risk)]G_t(t)}{K_{m0} + G_t(t)} \quad (2.34)$$

$$risk = \begin{cases} 0 & \text{si } G \geq G_b \\ 10[f(G)]^2 & \text{si } G_{th} \leq G \leq G_b \\ 10[f(G_{th})]^2 & \text{si } G < G_{th} \end{cases} \quad (2.35)$$

$$f(G) = \log \left(\frac{G}{G_b} \right)^{r_2} \quad (2.36)$$

Finalmente se incluye un modelo de dos compartimentos para modelar el transporte subcutáneo de glucagón:

$$\dot{H}_{sc1}(t) = -(k_{h1} + k_{h2})H_{sc1}(t) + H_{inf}(t) \quad (2.37)$$

$$\dot{H}_{sc2}(t) = k_{h1}H_{sc1}(t) + k_{h3}H_{sc2}(t) \quad (2.38)$$

$$Ra_H(t) = k_{h3}H_{sc2}(t) \quad (2.39)$$

Donde H_{sc1} y H_{sc2} son las concentraciones de glucagón en el primer y segundo compartimento respectivamente, k_{h1} , k_{h2} y k_{h3} son parámetros e velocidad y H_{inf} es la tasa de infusión de glucagón.

2.3. Estimación de modelos matemáticos a partir de datos generados por simuladores de pacientes diabéticos

Se contemplan aquí también los resultados obtenidos con el simulador desarrollado por [Hovorka et al. \(2004a,b\)](#). Varios trabajos han tratado el problema que aquí nos compete utilizando datos provenientes de un simulador como variables de entrada y salida. Se destacan el trabajo de [Finan \(2009\)](#) donde modelos tipo ARX (auto-regresivo con entradas exogéneas), ARMAX (auto-regresivo con media variable y entradas exogéneas) y Box-Jenkins (BJ) son estimados a partir de datos simulados en los cuales se buscó variar el número de condición de la matriz (relación entre el mayor y el menor valor singular de la matriz) cuyas columnas son los datos de insulina y carbohidratos (CH) con los que se excitó el sistema; de esta forma se establecía una medida de la calidad de la excitación de la entrada del sistema (a mayor número de condición mejor excitación) y mostrando la predicción de los modelos a 5, 60 y 120 min. en adelante y a horizonte de predicción infinito, se concluía acerca de los efectos de la excitación de la entrada en la calidad de la predicción y en el tipo de modelo; tema de principal interés si se tiene en cuenta que en los datos de pacientes diabéticos reales tanto el bolo de insulina como la ingesta de carbohidratos suelen ser simultáneos redundando en una baja excitación de la entrada (número de condición tendiendo a 0) y posiblemente modelos menos precisos. Los tres tipos de modelos resultaron eficientes en algunas de las diferentes condiciones comentadas y la métrica propuesta fue el $FIT = 100 \left(1 - \frac{\|y - \hat{y}\|}{\|y - \text{mean}(y)\|} \right)$ donde y es la variable real e \hat{y} la estimada. En [Zhao et al. \(2012\)](#) se analiza la factibilidad de un método estadístico basado en variables latentes en la

predicción a 15, 30, 45 y 60 min. en adelante comparándose con los resultados para los mismos horizontes de modelos AR (auto-regresivo) y ARX utilizando datos de insulina y CH como entradas; la metodología propuesta resulta en mejores resultados que los modelos AR y ARX para horizontes a partir de 30 min. utilizándose la raíz cuadrada del error cuadrático medio entre la variable real y la estimada (RMSE, sigla en inglés) como métrica de comparación. En [Grosman et al. \(2010\)](#) se estima un modelo ARX para utilización en una estrategia de control predictivo por zonas; se utilizan funciones transferencias de segundo orden para mapear los impulsos utilizados habitualmente como entradas para insulina y CH, y también se establecen diversas restricciones a la estimación como ser ganancia de insulina negativa, de CH positiva y no respuestas inversas en ningún caso. Cabe aclarar que para horizontes de predicción distintos del horizonte infinito, los modelos propuestos utilizan también como entradas valores pasados medidos de glucosa. [Harsh et al. \(2013\)](#) para el mismo horizonte de predicción propone un modelo FIR (respuesta al impulso finita) variable en el tiempo, cuya variabilidad es estimada recursivamente con un Filtro de Kalman, usando las mismas entradas que los anteriores. [Peng et al. \(2014\)](#) utiliza para predicción a 30 min. modelos ARX, ARMAX y BJ pero utilizando solo datos de glucosa medida como entrada resultando las predicciones del BJ de mejor calidad para los 10 pacientes analizados; los dos últimos resultados se presentan con la métrica FIT. [Zhao et al. \(2015\)](#) complementa lo visto con modelos ARX proponiendo una identificación rápida de nuevos pacientes a partir de un modelo previamente estimado en uno de ellos y utilizando una pequeña cantidad de datos del nuevo paciente para actualizar los parámetros. [Messori et al. \(2019\)](#) propone un enfoque no-paramétrico basado en kernels con insulina y CH como entradas para utilizarse dentro de un Control Predictivo basado en Modelos (MPC) de horizonte infinito, y lo compara con una linealización del modelo UVa/Padova presentando los resultados en términos de FIT y RMSE para un horizonte de predicción infinito.

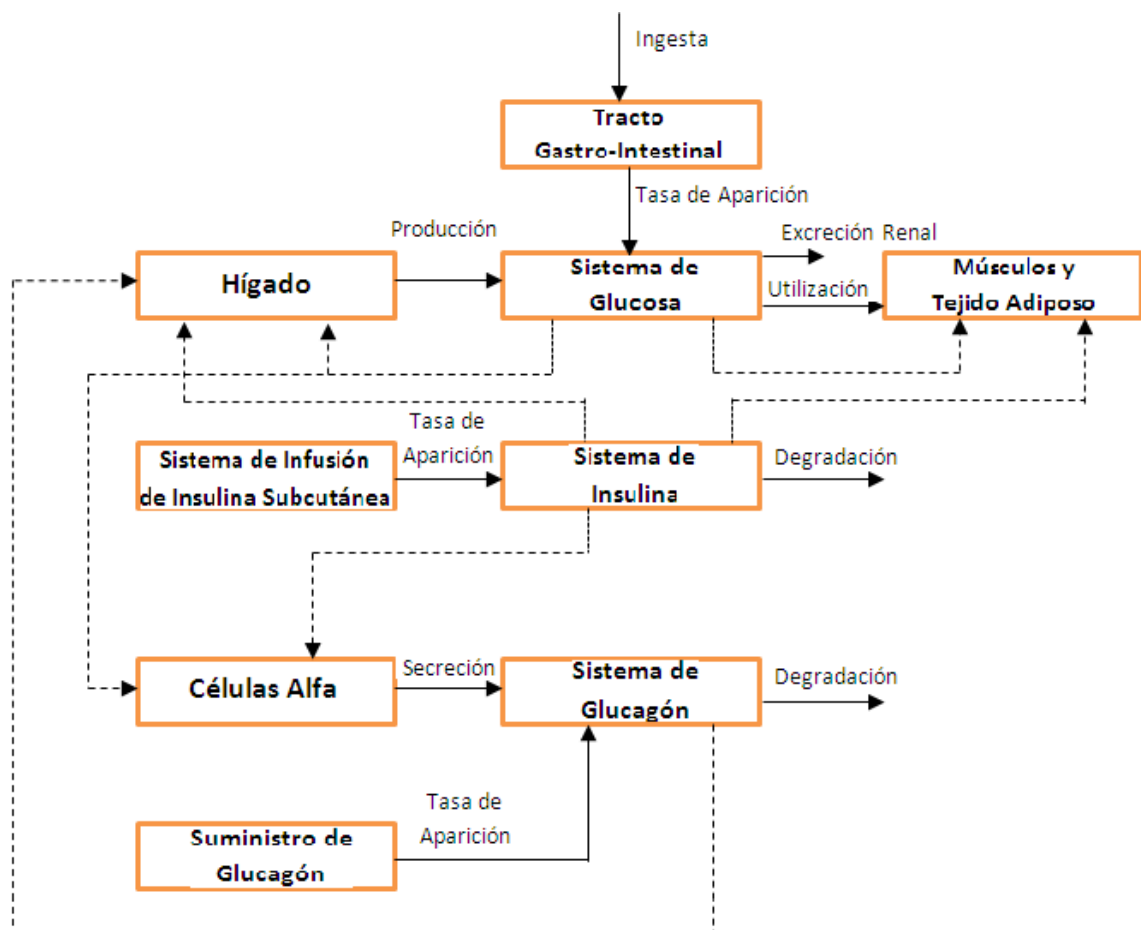


Figura 2.4: Diagrama del simulador UVa/Padova.

Dentro del área de lo que se considera algoritmos de Machine-Learning se pueden citar: el uso de Redes Neuronales Artificiales adaptivas por parte de [Daskalaki et al. \(2012\)](#) que resultó para los horizontes analizados (15 a 45 min.) con mejores predicciones que los modelos AR y ARX adaptivos utilizando insulina y glucosa pasada como entradas. [Zecchin et al. \(2012\)](#) presenta una combinación de las predicciones de un modelo lineal con las de un modelo de Redes Neuronales para mejorar las predicciones del primero potenciando la capacidad de las Redes de modelar dinámicas no-lineales; toma como entradas insulina, CH y glucosa para un horizonte de 30 min. y los resultados son presentados en términos de RMSE como en [Daskalaki et al. \(2012\)](#). [Reymann et al. \(2016\)](#) presenta un predictor basado en Regresión con Vectores Soporte (SVR, sigla en inglés) testado para paciente simulados con la plataforma AIDA y para un horizonte de predicción de 30 min.; los resultados son presentados con la Media Aritmética del error Relativo entre medición y simulación, utilizando como entradas del modelo solo datos pasados de glucosa. [Robertson et al. \(2011\)](#) utiliza Redes Neuronales para predicción desde 15 a 60 min. con datos de insulina, CH y glucosa pasada y resultados presentados en términos de RMSE, también con el simulador AIDA. [Contreras et al. \(2017\)](#) presenta un enfoque híbrido que combina conocimiento previo dado a partir de un modelo fisiológico con algoritmos de Evolución Gramatical (EG) utilizando como entradas insulina, CH, glucosa pasada y ritmo circadiano; se utilizan entre otras métricas el RMSE y el MSE sobre horizontes de predicción desde 2 hasta 6 hs. y para 100 pacientes simulados con el UVa/Padova. [Hidalgo et al. \(2014\)](#) también utiliza EG sin uso de ritmo circadiano como entrada y sin combinarse con otros modelos. La estrategia propuesta en [Ahmed et al. \(2016\)](#) utiliza en primer término un Filtro de Kalman para suavizar la glucosa y posteriormente Redes Neuronales para predecir hasta 2 hs con la glucosa filtrada como única entrada. A partir de pacientes simulados con AIDA, [Eskaf et al. \(2014\)](#) propone la utilización de Algoritmos Genéticos (AG) para aprender patrones de glucosa a lo largo de una hora y el valor resultante 30 min. después sin información de ingestas ni actividades del paciente; los AG usan datos de una hora previa de glucosa sin filtrar junto con metadatos derivados de un Modelo Dinámico Diabético de glucosa complementados con los cambios en la misma en la hora previa.

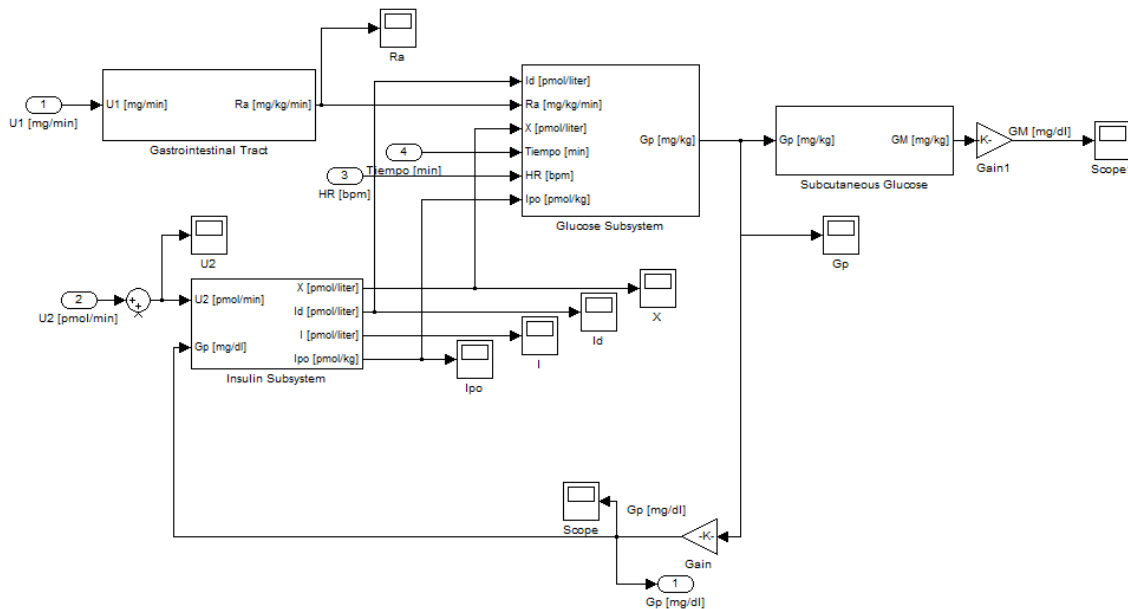


Figura 2.5: Diagrama en bloques del Simulador Uva/Padova, tal como se utiliza en Matlab, para la obtención de los datos de entrada-salida para las estimaciones y validaciones de modelos matemáticos.

2.3.1. Datos utilizados para la identificación de modelos con datos de simulador UVa/Padova

Para probar y comparar la capacidad de predicción de los diferentes modelos se utilizó la versión no comercial del simulador, que consta de datos de los parámetros de 30 pacientes diabéticos tipo 1, 10 de los cuales corresponden a adultos, 10 a adolescentes y 10 a niños. En este trabajo se tomaron 1 representante de cada grupo, y se excitó el sistema con 3 ingestas por día durante 6 días. De esos datos 4 días correspondieron al conjunto de estimación (datos dados a los algoritmos de los modelos para estimación de los parámetros de los mismos) y los dos días restantes se correspondieron con el conjunto de validación. Las ingestas para el adulto fueron generadas aleatoriamente teniendo en cuenta un máximo en carbohidratos de 100 g y un mínimo de 40 g. Para el adolescente las ingestas fueron en el mismo horario que las del adulto, con la misma duración pero con una cantidad de CH equivalente a $\frac{3}{4}$ partes las del adulto. Similar para el niño pero con cantidades equivalentes a $\frac{1}{2}$ las del adulto. En cuanto a la insulina utilizada la misma se correspondía con la décima parte de la cantidad de CH en gramos (es decir la relación insulina CH -ICR- fue de 10); mientras que todos los pacientes comenzaron en el valor 150 mg/dl de glucosa y con un basal de insulina que lo llevaría a 100 mg/dl al adulto en caso de no haber excitaciones extras, a 70 mg/dl al adolescente y a 140 mg/dl al niño.

En la [Figura 2.6](#) se puede apreciar un set de datos característico usado para la identificación de modelos. Para cada paciente se tomaron 3 conjuntos de datos diferentes, con las características siguientes: el primero utilizada como salida a modelar la glucosa sin ruido del sensor, y como entrada las dosis de insulina y CH como pulsos con la duración en minutos asignada en la simulación; el segundo variaba con respecto al anterior al tomar la glucosa con ruido del sensor como salida; y el tercero variaba con respecto al segundo al tomar en lugar de los CH la Tasa de Aparición de Glucosa en Plasma ($Ra(t)$) tal como resulta de pasar la ingesta por las ecuaciones del subsistema de absorción de glucosa intestinal comentado anteriormente. Los modelos utilizados cuyas ecuaciones características se mostrarán en la siguiente sección fueron: modelos en espacio de estados estimado por métodos de subespacios, modelos ARX estimados por mínimos cuadrados y modelo en bloques no lineal tipo Wiener estimado también por mínimos cuadrados, y en todos se buscó comparar la performance para predicción con horizonte infinito. Tanto las simulaciones de los pacientes como la identificación de los modelos fueron llevadas a cabo en Matlab.

El sensor de glucosa fue modelado de la siguiente manera:

1. El transporte de la glucosa de la sangre a los intersticios se describe con las ecuaciones:

$$\frac{\partial IG}{\partial t} = \frac{-1}{\tau} (IG - BG); \quad (2.40)$$

donde IG es la concentración de glucosa intersticial y BG la concentración de glucosa en plasma, y τ representa el retardo entre ambos fluidos.

2. Retardo del sensor: es el tiempo que tarda la glucosa intersticial en llegar a la aguja del sensor. Estimaciones empíricas dan un tiempo muerto de 5 minutos, el cual genera un retraso de aproximadamente 15 minutos.

3. El ruido del sensor es no-blanco, no-gaussiano. Luego se usó un modelo auto-regresivo de media móvil (ARMA) para el modelado:

$$ee_1 = v_1 \quad (2.41)$$

$$ee_k = 0,7(ee_{k-1} + v_k) \quad (2.42)$$

$$\varepsilon\varepsilon_k = \xi + \lambda \sinh\left(\frac{ee_k - \gamma\gamma}{\delta}\right); \quad (2.43)$$

con $v_k \sim \Phi(0,1)$, i.i.d.. El ruido del sensor es $\varepsilon\varepsilon_k$, el cual es accionado por la serie temporal distribuida normalmente ee_k . Los parámetros ξ , λ , $\gamma\gamma$ y δ son del sistema ilimitado Johnson (SU – unbounded system), parámetros correspondientes a distribuciones de ruido empíricas establecidas en pruebas de exactitud.

En [Campetelli \(2014\)](#) se demuestra mediante un Test X^2 que no existe una diferencia significativa entre la distribución del error propuesto y la distribución del error de un sensor FreeStyle Navigator.

2.3.2. Funciones de Matlab utilizadas para la estimación de modelos

Luego de la creación de los diferentes objetos de datos de estimación y validación, que constan de las entradas y salida utilizadas en la estimación y validación y del tiempo de muestreo con que se miden las mismas utilizando la función `iddata(outputs,inputs,samptime)` se utilizó en la estimación de modelos lineales la función `detrend(objet_type_idobject)` con el objeto de obtener los conjuntos de datos sin sus medias, como se menciona anteriormente, para una identificación más confiable; esta última función toma la media de las salidas y entradas del `idobject` que toma como argumento de entrada.

Las funciones que se utilizaron en la identificación de los diferentes tipos de modelos fueron:

Como paso previo a la utilización de `arx()`, `struc(nam:naM,nbm:nbM,nkm:nkM)`, genera estructuras de matrices típicas para uso de la función `arxstruc()`; obtiene todas las combinaciones posibles de órdenes utilizando los intervalos de números naturales `nam:naM,nbm:nbM,nkm:nkM`. En el presente trabajo los órdenes fueron tomados para que varíen entre `[1 1 1 1 1]` y `[10 10 10 5 5]` teniendo en cuenta todas las combinaciones (el primer número en el corchete corresponde a `na` y el resto a `nb1`, `nb2`, `nk1`, `nk2` asociados a `nb` y `nk` correspondientes con las entradas de Carbohidratos y Dosis de Insulina respectivamente).

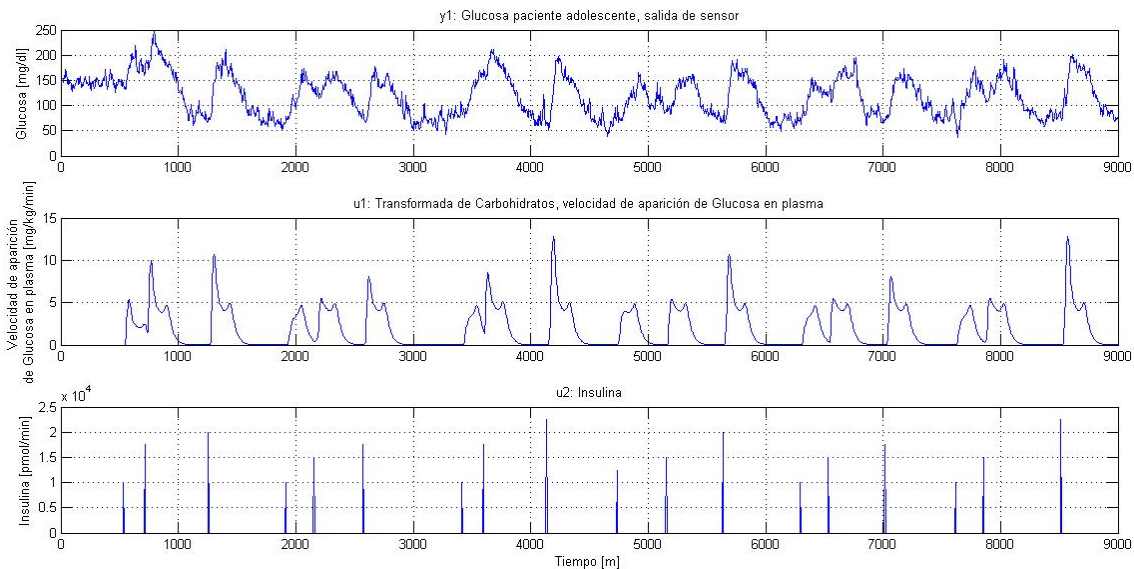


Figura 2.6: Set de datos número 3 del adolescente correspondiente a glucosa con ruido del sensor como salida, y tasa de aparición de glucosa en plasma en lugar de CH como primer entrada.

`arxstruc(ze,zv,NN)`, donde a `NN` se le asigna la salida de la función `struc()` y `ze` y `zv` son los datos de estimación y validación respectivamente obtenidos mediante la función `iddata()`. Computa entonces la función de pérdida de todos los modelos `arx` para los datos de estimación y validación propuestos como argumentos. La primera fila de la matriz que la función devuelve consta de las funciones de pérdida de las estructuras definidas por las filas de `NN`; la última columna contiene el número de puntos de `Z`.

`selstruc(V,0)`, donde a `V` se le asigna la salida de la función `arxstruc()`. Selecciona la estructura de modelo con el mejor ajuste a los datos de validación.

`arx(data, 'na', [na], 'nb', [nb1 nb2...nbu], 'nk', [nk1 nk2...nku])`, donde `data` corresponde al objeto de datos de estimación obtenido mediante la función `iddata()` y los argumentos siguientes son los órdenes del modelo de acuerdo a como se especifica en HERR., donde `na` es el retraso máximo en la salida, `nbi` los retrasos máximos en las entradas y `nki` los retrasos mínimos con que las entradas entran al modelo. Esta función da los coeficientes asociados a los regresores que modelan el sistema.

$n4sid(Z,O,Propiedad1,valor1,\dots,PropiedadN,valorN)$, estima un modelo de espacio de estados usando un método especificado de subespacios. Z es el objeto de datos de estimación, O es el orden del modelo (tomado para que varíe de 1 a 20) y los argumentos de entradas restantes hacen referencia a diferentes propiedades y sus valores. Las utilizadas en el trabajo presente son:

‘Focus’: resalta en qué se focalizará la función a la hora de estimar el modelo y puede tomar los valores, ‘Prediction’, ‘Simulation’, ‘Filter’ y ‘Stability’; utilizándose en este caso, el valor ‘Stability’.

‘DisturbanceModel’: hace referencia a como se modelizarán las perturbaciones asociadas con la matriz K de la forma de innovación de las ecuaciones de espacio de estados. En este caso se utilizó el valor ‘None’ asociado a esta propiedad, lo que devuelve $K=0$.

‘N4Weight’: hace referencia al tipo de matrices de peso que utilizará el algoritmo, pudiendo tomar los valores ‘Auto’, ‘MOESP’ y ‘CVA’ donde las últimas dos fueron elegidas para las estimaciones, y las matrices de pesos respectivas se detallan en la siguiente sección.

$n1hw(Z,ORDERS,InputNL,OutputNL)$, crea y estima los parámetros de un modelo Hammerstein-Wiener en el cual su modelo lineal está representado por el argumento **ORDERS**, en tanto que las no-linealidades a la entrada y a la salida vienen dadas por los argumentos restantes respectivamente, a partir del objeto de datos de estimación Z . En el presente trabajo el argumento **InputNL** fue seteado a [], lo que implica que se quiere representar un modelo de tipo Wiener sin no-linealidad a la entrada. **ORDERS** fue tomado para que varíe tomando como valores máximos [6 6 7 7 2 2] y mínimos [1 1 2 2 1 1]. **OutputNL** fue modelada como un polinomio de grado 1 y 2, tomando el valor ‘ $poli1d(i)$ ’ con $i=1,2$.

$pem(Z,M)$, calcula la estima del error de predicción del modelo M , a partir del objeto de datos de estimación Z ; fue utilizada como paso posterior a **$n1hw()$** con la intención de mejorar la estima de sus parámetros y que estos den un mejor ajuste a los datos de validación.

$compare(Z,SYS)$, compara la salida predicha o simulada de **SYS** a partir de las entradas del objeto de datos de validación Z y la compara con la salida del mismo dando en pantalla no solo tal gráfica sino también el ajuste de la simulada a la salida verdadera mediante el cálculo de la variable FIT (ya mencionada y descrita anteriormente) como **$FIT = 100(1 - norm(Y - YHAT) / norm(Y - mean(Y)))$** , en %, donde **YHAT** es la salida predicha o simulada e **Y** es la salida real dada como la variable salida del objeto de datos Z .

2.3.3. Modelos utilizados para predicción de glucosa con individuos simulados con simulador UVa/Padova.

2.3.3.1. Método de subespacios para la identificación de modelos en espacio de estados

Teniendo un sistema expresado en la forma de Espacio de Estados siguiente:

$$x_{s,k+1} = A_s x_{s,k} + B_s u_k + K_s e_k \quad (2.44)$$

$$y_{s,k} = C_s x_{s,k} + D_s u_k + e_k \quad (2.45)$$

El problema de identificación consiste en estimar las matrices $A_s (n \times n)$, $B_s (n \times m)$, $C_s (p \times n)$, $D_s (p \times m)$ y $K_s (n \times 1)$, y el orden del modelo n , a partir de $(N + \alpha - 1)$ datos de entrada-salida medidos; donde y_k es un vector de dimensión p , u_k de dimensión m y $x_{s,k}$ de dimensión n (orden del modelo).

Para un sistema LTI, una realización mínima de espacio de estados (A_s, B_s, C_s, D_s), se definen completamente las propiedades de entrada-salida del sistema caracterizadas por los coeficientes de la respuesta al impulso h_l a través de la ecuación:

$$y_{s,k} = \sum_{l=0}^{\infty} h_l u_{k-l} \quad (2.46)$$

donde la respuesta al impulso $h_l (p \times m)$ está relacionada con las matrices del sistema por

$$h_l = \begin{cases} D_s & , l = 0 \\ C_s A_s^{l-1} B_s & , l > 0 \end{cases} \quad (2.47)$$

Se define la matriz de Hankel de dimensiones $(ip \times jm)$ como sigue:

$$H_{ij} = \begin{bmatrix} h_1 & \cdots & h_j \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ h_i & \cdots & h_{i+j-1} \end{bmatrix} \quad (2.48)$$

Por lo tanto,

$$H_{ij} = \Gamma_i C_j \quad (2.49)$$

donde, Γ_{ij} ($ip * n$) es la matriz de observabilidad extendida ($i > n$) y C_j ($n * jm$) es la matriz de controlabilidad extendida ($j > n$).

Una estima de la matriz de observabilidad extendida puede ser computada por una factorización de rango completo de la matriz de Hankel de la respuesta al impulso. Esta factorización es posible con una descomposición de valores singulares (SVD) de la matriz H_{ij} .

$$\begin{aligned} H_{ij} &= [U_1 U_2] \begin{bmatrix} \Sigma_1 & 0 \\ 0 & \Sigma_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_1^T \\ V_2^T \end{bmatrix} = U_1 \Sigma_1 V_1^T + U_2 \Sigma_2 V_2^T \approx U_1 \Sigma_1 V_1^T \\ &= (U_1 \Sigma_1^{1/2}) (\Sigma_1^{1/2} V_1^T) \end{aligned} \quad (2.50)$$

donde, $\hat{\Gamma}_l = (U_1 \Sigma_1^{1/2})$ y $\hat{C}_j = (\Sigma_1^{1/2} V_1^T)$ son las estimas de las matrices de observabilidad y controlabilidad, respectivamente.

En ausencia de ruido, H_{ij} será una matriz de rango n , y Σ_1 contendrá n valores no singulares.

Con la presencia de ruido, H_{ij} tendrá rango pleno y será necesaria una etapa de reducción de rango para la determinación del orden del modelo, tal como se mostró en la ecuación anterior (2.50).

Dadas las estimas de $\hat{\Gamma}_l$ y \hat{C}_j de las matrices de observabilidad y controlabilidad extendidas, respectivamente, se pueden calcular las estimas de las matrices del sistema como sigue:

$$\begin{aligned} \hat{C}_s: & \text{primeras } p \text{ filas de } \hat{\Gamma}_l \\ \hat{B}_s: & \text{primeras } m \text{ columnas de } \hat{C}_j \\ \hat{A}_s: & \text{resolviendo en el sentido de mínimos cuadrados } \hat{\Gamma}_l = \hat{\Gamma}_l \hat{A}_s \\ \hat{D}_s &= h_0 \end{aligned}$$

El inconveniente que se presenta es que es necesario estimar o medir la respuesta al impulso del sistema (por ejemplo, por análisis de correlación), lo cual no es conveniente.

2.3.3.1.1. Método directo 4SID

Sea la ecuación fundamental

$$Ya = \Gamma a X_s + Ha Ua + Na \quad (2.51)$$

Sea la matriz de salida de Hankel (de dimensiones $pa * M$)

$$Ya = \begin{bmatrix} y_{s,1} & \cdots & y_{s,N} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{s,a} & \cdots & y_{s,N+a-1} \end{bmatrix} \quad (2.52)$$

Análogamente pueden definirse las matrices de Hankel de entrada Ua ($ma * N$) y de ruido Na ($pa * N$).

$\Gamma a = \begin{bmatrix} C \\ CA \\ \vdots \\ CA^{a-1} \end{bmatrix}$ Es la matriz de observabilidad extendida ($a > n$) de dimensiones $pa * na$

$X_s = [x_{s,1}, \dots, x_{s,n}]$ Matriz de secuencia de estados.

Sea la matriz Ha de dimensiones $pa * ma$

$$H_a = \begin{bmatrix} D_s & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ C_s B_s & D_s & 0 & \cdots & 0 \\ C_s A_s B_s & C_s B_s & D_s & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_s A_s^{\alpha-2} B_s & C_s A_s^{\alpha-3} B_s & C_s A_s^{\alpha-4} B_s & \cdots & D_s \end{bmatrix} \quad (2.53)$$

Matriz triangular inferior de Toeplitz de respuestas al impulso (desconocida).

En ausencia de ruido ($Na = 0$), la Ecuación (2.51) se convierte en

$$Y_a = \Gamma_a X_s + H_a U_a \quad (2.54)$$

Como puede observarse en la Ecuación (2.54), el término de la salida que no depende del estado puede ser removido posmultiplicando por la proyección ortogonal en el espacio nulo de U_a , es decir $U_a U_a^\perp = 0$ llegando a

$$Y_a U_a^\perp = \Gamma_a X_s U_a^\perp \quad (2.55)$$

donde $\Pi_{U_a^\perp}^\perp \triangleq I - U_a^T (U_a U_a^T)^{-1} U_a = U_a^\perp$.

Como puede observarse en la Ecuación (2.55), la matriz del miembro de la izquierda de la ecuación depende exclusivamente de los datos de entrada-salida medidos. Por lo tanto, una factorización de rango completo de esta matriz proveerá una estima $\hat{\Gamma}_a$ de la matriz de observabilidad extendida.

Las estimas de las matrices de sistema pueden ser obtenidas recurriendo a la propiedad de shift invariance de la matriz de observabilidad extendida, y resolviendo un sistema de ecuaciones lineales en el sentido de mínimos cuadrados.

La factorización es provista por la descomposición de valores singulares de la matriz de la izquierda:

$$Y_a U_a^\perp = [U_1 U_2] \begin{bmatrix} \Sigma_1 & 0 \\ 0 & \Sigma_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_1^T \\ V_2^T \end{bmatrix} = U_1 \Sigma_1 V_1^T + U_2 \Sigma_2 V_2^T \approx U_1 \Sigma_1 V_1^T = (U_1 \Sigma_1^{1/2}) (\Sigma_1^{1/2} V_1^T) \quad (2.56)$$

Donde $\hat{\Gamma}_a = (U_1 \Sigma_1^{1/2})$

Para lograr esto fue necesaria una reducción de rango.

Dada la estima de la matriz de observabilidad extendida, la estima de las demás matrices del sistema pueden ser realizadas mediante:

$$\begin{aligned} \hat{C}_s: & \text{primeras } p \text{ filas de } \hat{\Gamma}_a \\ \hat{A}_s: & \text{resolviendo en el sentido de mínimos cuadrados } \hat{\Gamma}_a = \Gamma_a \hat{A}_s \\ \hat{B}_s \text{ y } \hat{D}_s: & \text{resolviendo un sistema de ecuaciones lineales.} \end{aligned}$$

El sistema de ecuaciones se obtiene pre-multiplicando por U_2^T y postmultiplicando por $U_a^* = U_2^T (U_a U_a^T)^{-1}$ a la Ecuación (2.54):

$$U_2^T Y_a U_a^* = U_2^T H_a \quad (2.57)$$

Ahora bien, en presencia de ruido:

$$Y_a = \Gamma_a X_s + H_a U_a + N_a \quad (2.58)$$

$$Y_a U_a^\perp = \Gamma_a X_s U_a^\perp + N_a U_a^\perp \quad (2.59)$$

Para lograr eliminar el ruido, se debe correlacionar la matriz con otra apropiada (variable instrumental), donde es necesario que las variables de ruido a la salida estén no correlacionadas con las variables instrumentales.

Particionando las matrices de Hankel de entrada y salida en partes pasadas y futuras (nombres no representativos), se llega a:

$$Y_a = \begin{bmatrix} y_{s,1} & y_{s,2} & \cdots & y_{s,N} \\ y_{s,2} & y_{s,3} & \cdots & y_{s,N+1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{s,\beta} & y_{s,\beta+1} & \cdots & y_{s,N+\beta-1} \\ y_{s,\beta+1} & y_{s,\beta+2} & \cdots & y_{s,N+\beta} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \vdots & \cdots & \ddots & \vdots \\ y_{s,\alpha} & y_{s,\alpha+1} & \cdots & y_{s,N+\alpha-1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Y_P \\ Y_F \end{bmatrix} \quad (2.60)$$

Donde el modelo para salidas futuras obtenido es (destacando nuevamente que los términos $y_{s,j}$ de la matriz anterior son vectores de p coeficientes):

$$Y_F = \Gamma_F X_{s,F} + H_F U_F + N_F \quad (2.61)$$

Para poder eliminar la entrada de la Ecuación (2.61) debemos posmultiplicar por U_F^\perp (proyección ortogonal) obteniendo,

$$Y_F U_F^\perp = \Gamma_F X_{S,F} U_F^\perp + N_F U_F^\perp \quad (2.62)$$

Al estar el ruido no correlacionado con las entradas, y las entradas futuras no correlacionadas con las salidas pasadas, las entradas y salidas pasadas son buenas candidatas para variables instrumentales.

Asumiendo ergodicidad, se puede probar que:

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} N_F U_F^\perp U_F^\perp = 0 \quad (2.63)$$

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} N_F U_F^\perp Y_F^\perp = 0 \quad (2.64)$$

Lo que implica que la matriz de variables instrumentales $P = \begin{bmatrix} Y_P \\ U_P \end{bmatrix}$ de dimensiones $((bp + bm) * N)$ puede ser usada para descorrelacionar el ruido de $Y_F U_F^\perp$, obteniendo:

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} Y_F U_F^\perp P^T = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} (\Gamma_F X_{S,F} U_F^\perp + N_F U_F^\perp) P^T = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \Gamma_F X_{S,F} U_F^\perp P^T \quad (2.65)$$

Esto hace posible la estima de la señal de subespacio de los n principales vectores singulares izquierdos de la matriz $\frac{1}{N} Y_F U_F^\perp P^T$.

2.3.3.1.2. Matrices de Peso

Se puede introducir matrices de peso en la Ecuación (2.65) antes de calcular la SVD de la matriz del lado izquierdo de la ecuación. Se puede utilizar cualquier matriz de peso definida positiva W_r y W_c , y la estima de la matriz de observabilidad extendida continuará siendo consistente.

$$\begin{aligned} \frac{1}{N} W_r Y_f U_f^\perp W_c &= [U_1 U_2] \begin{bmatrix} \Sigma_1 & 0 \\ 0 & \Sigma_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_1^T \\ V_2^T \end{bmatrix} = U_1 \Sigma_1 V_1^T + U_2 \Sigma_2 V_2^T \approx U_1 \Sigma_1 V_1^T \\ &= (U_1 \Sigma_1^{1/2}) (\Sigma_1^{1/2} V_1^T) \end{aligned} \quad (2.66)$$

Donde $\hat{\Gamma}_F = (U_1 \Sigma_1^{1/2})$

Existen algoritmos que emplean diferentes tipos de matices

- MOESP

$$W_r = I, \quad W_c = \left(\frac{1}{N} P U_F^\perp P^T \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (2.67)$$

- CVA

$$W_r = \left(\frac{1}{N} Y_F U_F^\perp Y^T \right)^{-\frac{1}{2}}, \quad W_c = \left(\frac{1}{N} P U_F^\perp P^T \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (2.68)$$

- N4SID

$$W_r = I, \quad W_c = \left(\frac{1}{N} P U_F^\perp P^T \right)^{-\frac{1}{2}} \left(\frac{1}{N} P P^T \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (2.69)$$

En Matlab se utilizaron los dos primeros tipos de pesos en los algoritmos de cálculo; observándose en las imágenes que sus resultados en cuanto al orden de modelo óptimo y cómo estos se ajustan a los datos de validación son diferentes entre sí.

2.3.3.2 Modelo Auto-regresivo con entradas Exógenas (ARX, por su sigla en inglés)

Se pretende en la identificación de este tipo de modelos la obtención de los parámetros que relacionan las entradas con las salidas de acuerdo a la ecuación de error del modelo dada por (suponiendo ruido blanco en las salidas y que estas pueden escribirse en ecuaciones en diferencias lineales)

$$\begin{aligned} y_x(k) + A_{x,1}y_x(k-1) + \dots + A_{x,na}y_x(k-na) \\ = B_{x,0}u(k) + B_{x,1}u(k-1) + \dots + B_{x,nb}u(k-nb) + e(k) \end{aligned} \quad (2.70)$$

donde $A_{x,i}$ para $i=1,\dots,na$ son matrices de dimensiones $p \cdot p$, donde p es la cantidad de salidas del sistema y na es el retardo máximo en instantes de muestreo con el que se han medido las salidas denotadas por el vector de dimensión p $y_x(t)$; y $B_{x,i}$ para $i=0,\dots,nb$ son matrices de dimensiones $p \cdot m$, donde m es la cantidad de entradas del sistema y nb es el retardo máximo en instantes de muestreo con el que se han medido las entradas denotadas por el vector de dimensión m $u(k)$.

Se introducen los polinomios

$$A_x(q) = I + A_{x,1}q^{-1} + \dots + A_{x,na}q^{-na} \quad (2.71)$$

$$B_x(q) = B_{x,0} + B_{x,1}q^{-1} + \dots + B_{x,nb}q^{-nb} \quad (2.72)$$

que representan a $A_x(q)$ y $B_x(q)$ como matrices cuyas entradas son polinomios en q^{-1} . En consecuencia, el sistema es ahora dado por

$$y_x(k) = G(q, \theta)u(k) + H_x(q, \theta)e(k) \quad (2.73)$$

donde $G(q, \theta) = A_x^{-1}(q)B_x(q)$ es una matriz de dimensiones $p \cdot m$ cuyas entradas son funciones racionales de q^{-1} y $H_x(q, \theta) = A_x^{-1}(q)$.

Suponiendo que todas las matrices en (2.70) correspondan a parámetros a ser estimados entonces se pueden definir la matriz de parámetros θ de dimensiones $[na \cdot p + nb \cdot m] \cdot p$ como

$$\theta = [A_{x,1} \dots A_{x,na} B_{x,0} B_{x,1} \dots B_{x,nb}]^T \quad (2.74)$$

y el vector-columna de regresores de dimensiones $[na \cdot p + nb \cdot m]$

$$\varphi(k) = \begin{bmatrix} y_x(k-1) \\ \dots \\ y_x(k-na) \\ u(k) \\ \dots \\ u(k-nb) \end{bmatrix} \quad (2.75)$$

y luego $y_x(k)$ como

$$y_x(k) = \theta^T \varphi(k) + e(k) \quad (2.76)$$

esta ecuación puede ser vista como p diferentes regresiones lineales (una para cada salida) una bajo la otra. Puede obtenerse de (2.76) un vector-columna de dimensión d θ y una matriz de dimensiones $p \cdot d$ $\varphi(k)$ para arribar a la ecuación

$$y_x(k) = \varphi(k)^T \theta + e(k) \quad (2.77)$$

Considerando la Ecuación (2.73) y asumiendo que se conocen los valores de $y_x(k)$ y $u(k)$, es decir de todas las salidas y entradas hasta el tiempo $k-1$ y dado que

$$e(k) = H_x(q, \theta)^{-1}y(k) - H_x(q, \theta)^{-1}G(q, \theta)u(k) \quad (2.78)$$

es decir, se conocen los valores de $e(k)$ para tiempos hasta $k-1$ se pretende predecir el valor de $y_x(k)$ basándose en esa información. La expectativa condicional de $y_x(k)$ dada tal información es

$$\begin{aligned}
 \hat{y}_x(k|k-1) &= G(q, \theta)u(k) + H_x(q, \theta)\hat{e}(k|k-1) \\
 &= G(q, \theta)u(k) + [H_x(q, \theta) - 1]e(k) \\
 &= G(q, \theta)u(k) \\
 &\quad + [H_x(q, \theta) - 1][H_x(q, \theta)^{-1}y_x(k) - H_x(q, \theta)^{-1}G(q, \theta)u(k)] \\
 &= H_x(q, \theta)^{-1}G(q, \theta)u(k) + [1 - H_x(q, \theta)^{-1}]y_x(k) \\
 &= B_x(q)u(k) + [1 - A_x(q)]y_x(k)
 \end{aligned} \tag{2.79}$$

Considerando a $e(k)$ debido a la ausencia de un marco estocástico como difícil de estimar o insignificante, y teniendo en cuenta las definiciones de la matriz de parámetros y del vector columna de regresores, de la ecuación anterior en su última igualdad se llega a la ecuación que define al predictor del modelo como

$$\hat{y}_x(k|\theta) = \varphi(k)^T \theta \tag{2.80}$$

y consecuentemente al error de predicción $\varepsilon(k)$ como la diferencia entre las mediciones realizadas a las salidas y las salidas predichas

$$\varepsilon(k) = y_x(k) - \varphi(k)^T \theta \tag{2.81}$$

Se pretende entonces la minimización del criterio cuadrático del error de predicción

$$l(\varepsilon) = \frac{1}{2} \varepsilon^T \Lambda^{-1} \varepsilon \tag{2.82}$$

tomando para tal caso el siguiente criterio de mínimos cuadrados

$$V_N(\theta, Z^N) = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \frac{1}{2} [y_x(k) - \varphi(k)^T \theta]^T \Lambda^{-1} [y_x(k) - \varphi(k)^T \theta] \tag{2.83}$$

que lleva a la estima de la matriz de parámetros dada por (2.84)

$$\hat{\theta}_N^{LS} = \left[\frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \varphi(k) \Lambda^{-1} \varphi(k)^T \right]^{-1} \left[\frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \varphi(k) \Lambda^{-1} y_x(k) \right] \tag{2.84}$$

En caso de que la matriz de parámetros se represente como una matriz $r \cdot p$, el predictor toma la forma

$$\hat{y}_x(k|\theta) = \theta^T \varphi(k) \tag{2.85}$$

el criterio de mínimos cuadrados que se adopta es

$$V_N(\theta, Z^N) = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \|y_x(k) - \theta^T \varphi(k)\|^2 \tag{2.86}$$

Y la estima correspondiente obtenida es

$$\hat{\theta}_N^{LS} = \left[\frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \varphi(k) \varphi(k)^T \right]^{-1} \left[\frac{1}{N} \sum_{t=1}^N \varphi(k) y_x(k) \right] \tag{2.87}$$

Con la ventaja con respecto a la estima dada en (2.84) de invertir una matriz de $r \cdot r$ en lugar de una matriz de $(p \cdot r) \cdot (p \cdot r)$, donde r es siempre $r = [na \cdot p + nb \cdot m]$. La condición que debe cumplirse para garantizar la existencia de las inversas de tales matrices y por consiguiente asegurar la existencia de soluciones únicas (es decir matices o vectores de parámetros únicos) es la persistencia de excitación en las entradas, es decir entradas excitadas en un rango de frecuencias lo suficientemente ancho.

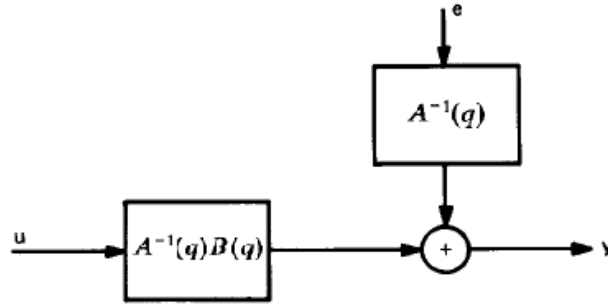


Figura 2.7: Representación de la estructura de un modelo ARX.

2.3.3.3. Modelo en bloques no lineal tipo Wiener

Un modelo Wiener es un modelo orientado a bloques que posee un sistema de dinámica lineal seguido de una no-linealidad estática en cascada. Los modelos orientados a bloques son muy utilizados en la modelización e identificación de sistemas no lineales y poseen diferentes formas de interconexión de sus bloques lineal y no lineal. La estructura de un modelo Wiener multivariable es como sigue:

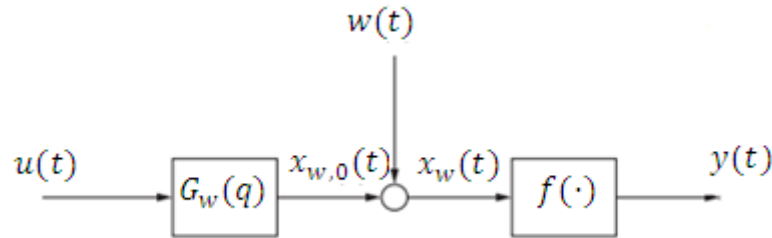


Figura 2.8: Estructura de un modelo Wiener donde $G_w(q)$ es el bloque lineal, $f(\cdot)$ la no linealidad estática, $u(t)$ e $y_w(t)$ las entradas y salidas (medibles) respectivamente y $w(t)$ ruido de tipo blanco, representadas para el tiempo continuo t ; luego se considerarán discretizaciones de dicho tiempo representadas por el índice k .

donde $u(k)$ es el vector de entradas en el instante de muestreo k de dimensiones m e $y_w(k)$ el vector de salidas en el mismo instante de tiempo de dimensiones p . Definidos los polinomios

$$F(q) = I + F_1q^{-1} + \dots + F_{na}q^{-na} \quad (2.88)$$

$$B_w(q) = B_{w,0} + B_{w,1}q^{-1} + \dots + B_{w,nb}q^{-nb} \quad (2.89)$$

las ecuaciones del sistema de la [Figura 2.8](#) vienen dadas por

$$\begin{aligned} x_{w,0}(k) + F_1x_{w,0}(k-1) + \dots + F_{na}x_{w,0}(k-na) \\ = B_{w,0}u(k) + B_{w,1}u(k-1) + \dots + B_{w,nb}u(k-nb) \end{aligned} \quad (2.90)$$

$$x_w(k) = x_{w,0}(k) + w(k) \quad (2.91)$$

$$y_w(k) = f(x_w(k)) \quad (2.92)$$

Las ecuaciones anteriores rigen el modelo Wiener completo de un sistema. En el trabajo presente se consideró un único tipo de no-linealidad, polinomios de una dimensión de orden n_p cuya forma genérica es

$$y_w(k) = C_{w,0} + C_{w,1}x_w(k) + \dots + C_{w,n_p}x_w(k)^{n_p} \quad (2.93)$$

Se definen las matrices de parámetros como

$$\theta_w = [F_1 + \dots + F_{na} + B_{w,0} + B_{w,1} + \dots + B_{w,nb}] \quad (2.94)$$

$$\eta = [C_{w,0} + C_{w,1} + \dots + C_{w,n_p}] \quad (2.95)$$

Las cuales deberán ser estimadas a partir de las mediciones y de la definición del predictor adecuado.

Formalmente, la definición del predictor es la esperanza matemática de $y_w(k)$ dado el conjunto de datos hasta el instante de tiempo $(k-1)$,

$$\widehat{y}_w(k, \theta_w, \eta) = E(y_w(k) | Z^{k-1}, \theta_w, \eta) \quad (2.96)$$

Z^{k-1} , es el conjunto de N datos de entrada y salida (mediciones realizadas). Para la evaluación de la calidad del predictor se define el siguiente criterio en base al error de predicción (término elevado al cuadrado en el último miembro de la izquierda de la siguiente ecuación), pretendiéndose la minimización del mismo en función de los parámetros

$$V_N(\theta_w, \eta) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [y_w(k) - \widehat{y}_w(k, \theta_w, \eta)]^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \varepsilon^2(k, \theta_w, \eta) \quad (2.97)$$

En consecuencia, la definición formal de los parámetros estimados resulta

$$\langle \widehat{\theta}_w, \widehat{\eta} \rangle = \min_{(\theta, \eta)} V_N(\theta_w, \eta) \quad (2.98)$$

2.4. Resultados

En las Figuras 2.9 a 2.17 se muestran los resultados con los tres modelos para cada uno de los tres pacientes. Los pacientes se corresponden con el adulto nº 3, el adolescente nº 4 y el niño nº 8 de los disponibles en la versión no comercial del simulador UVA/Padova. El primer paciente del que se muestran gráficas es el adulto y el último el niño; las primeras 3 gráficas se corresponden con el modelo ARX para los sets 1-3, las segundas 3 al modelo en espacio de estados para los sets 1-3 y las últimas 3 de cada paciente para el modelado con modelo Wiener para sets 1-3. En este último caso se elige el modelo Wiener que mejor ajuste dio de entre un modelo con polinomio de salida de orden 1 o uno con orden mayor.

2.5. Conclusiones

Es habitual encontrar en la literatura que los modelos matemáticos del comportamiento glucémico, independientemente de la fuente de información utilizada (datos reales de pacientes diabéticos o pacientes virtuales), presentan resultados para horizontes de predicción (HP) de hasta 2 hs.. Nuestro desarrollo se focalizó en generar modelos susceptibles de actualizarse de forma que sean capaces de predecir los valores glucémicos para horizontes mayores y con una precisión significativa. Se probó por primera vez un modelo orientado a bloques de tipo Wiener y polinomio como función de salida para pacientes *in silico*.

Los resultados resultan precisos para alguna de las metodologías aún en presencia de ruido, que como se mencionó no posee una distribución diferente con respecto a la de otros sensores utilizados en pacientes reales como el de FreeStyle Navigator.

La obtención de buenos modelos para HP infinito puede llevar a la síntesis de controladores con cualquier horizonte de predicción, o bien a una simulación offline por parte del mismo paciente de su evolución glucémica bajo ciertas ingestas; teniendo en cuenta que la cantidad de insulina aplicada en estos casos para cada ingesta no varió proporcionalmente entre una y otra.

Aun utilizando modelos lineales se han podido obtener buenos resultados, teniendo en cuenta que el simulador utilizado posee diferentes no-linealidades. También los modelos de tipo Wiener con polinomio de salida lineal han dado resultados comparables con aquellos de tipo no-lineal lo que muestra que los errores debido a la no-linealidad del sistema no influyen notablemente en el modelado ni en la predicción.

Solo en los casos (más ligados a la realidad) en los que se utiliza una salida viciada de ruido para la modelización y predicción, fue donde el modelo de tipo Wiener se diferenció de los otros comúnmente utilizados en la literatura como el ARX dando predicciones más precisas. Las mencionadas no-linealidades fueron de mayor impacto en el adolescente comparado con el adulto, y en el niño comparado con los anteriores; esto se concluye de que en el niño los modelos son significativamente menos precisos que en los dos pacientes anteriores.

Las pruebas mostradas en este capítulo se corresponden con la identificación sobre un modelo fisiológico, y más allá de las características de este modelo y de las condiciones de la identificación que buscan tener en cuenta situaciones más realistas, se utilizan como paso previo a la obtención de modelos sobre datos históricos de pacientes reales.

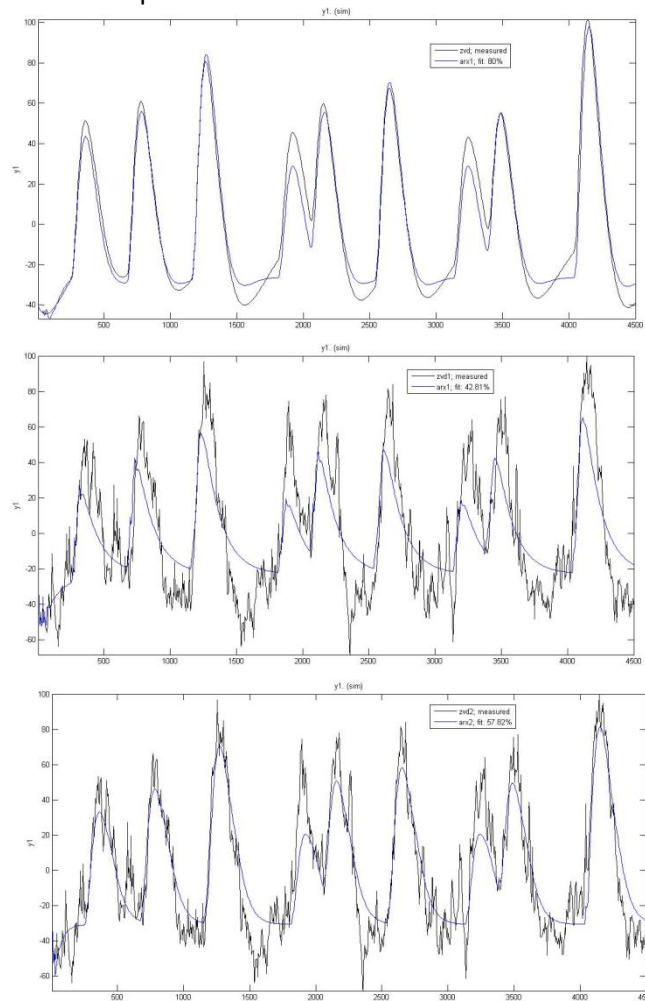


Figura 2.9: Adulto; de arriba hacia abajo, modelado con ARX para sets 1-3.

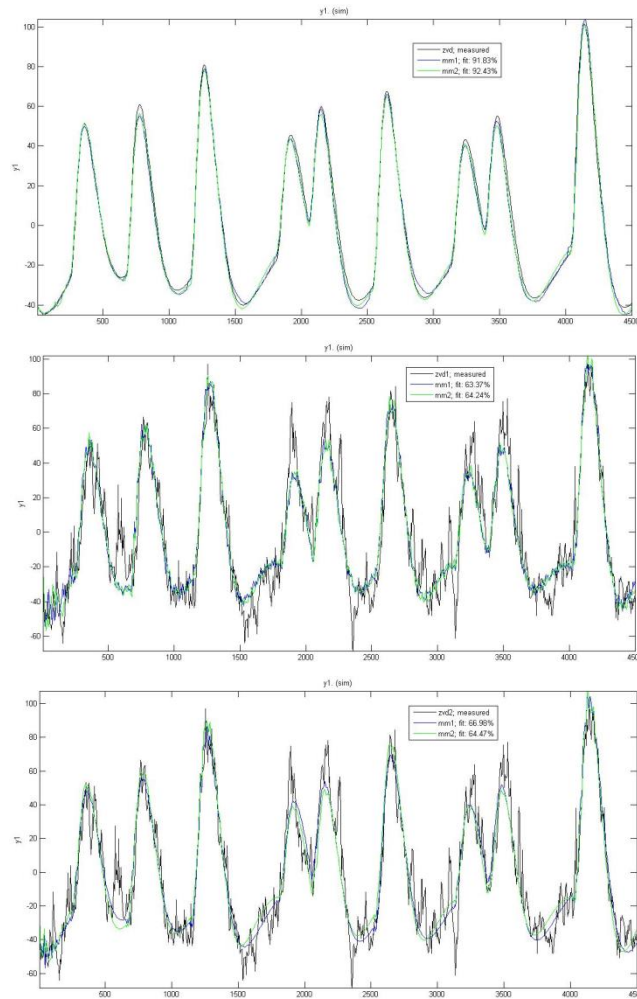


Figura 2.10: Adulto; de arriba hacia abajo, modelado con método de sub-espacios (línea azul tipo MOESP, verde tipo CVA) para sets 1-3.

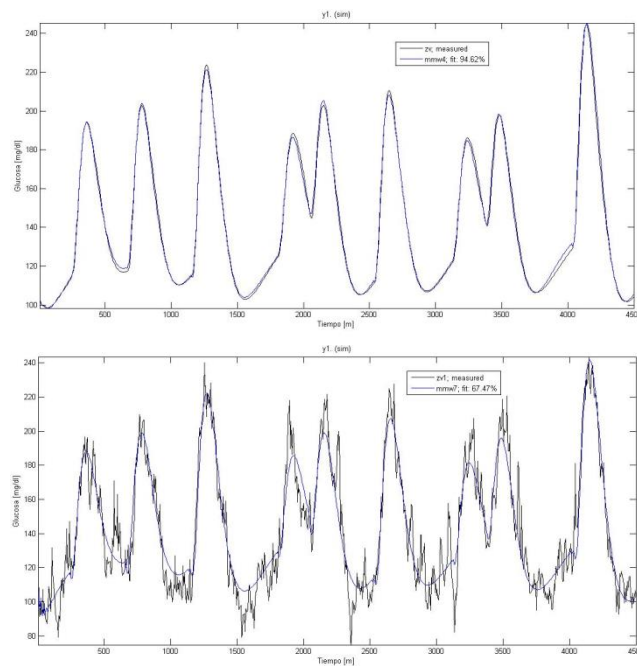


Figura 2.11: Adulto; de arriba hacia abajo, modelado con Wiener para sets 1-2.

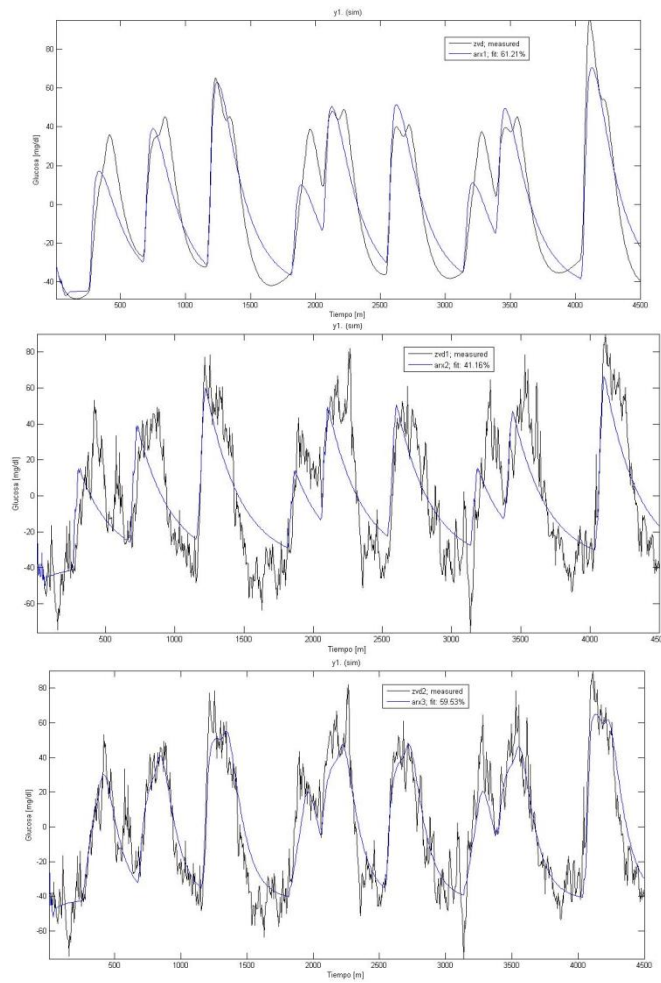


Figura 2.12: Adolescente; de arriba hacia abajo, modelado con ARX para sets 1-3.

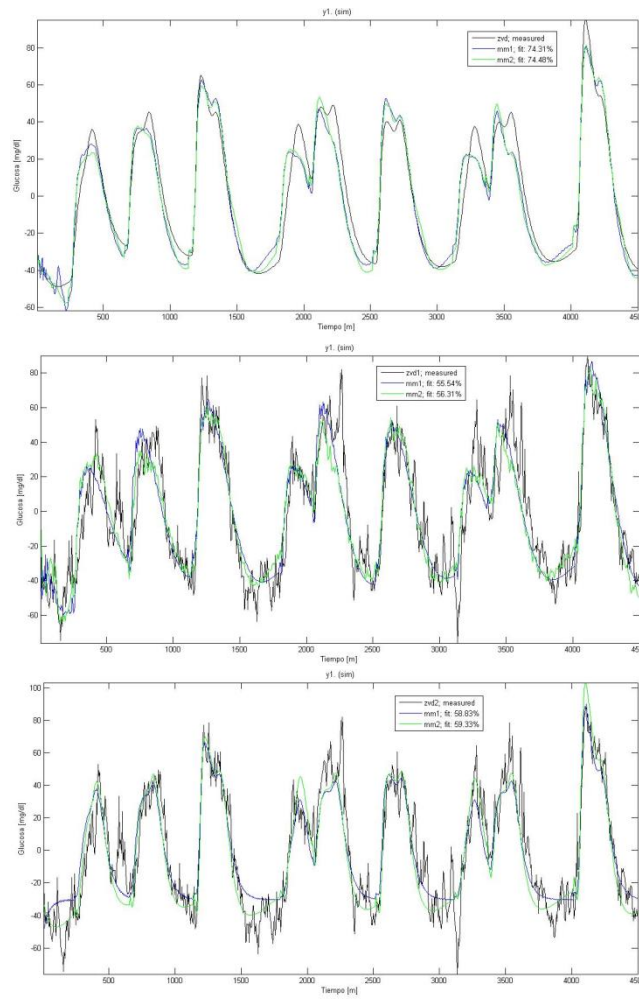


Figura 2.13: Adolescente; de arriba hacia abajo, modelado con método de sub-espacios (línea azul tipo MOESP, verde tipo CVA) para sets 1-3.

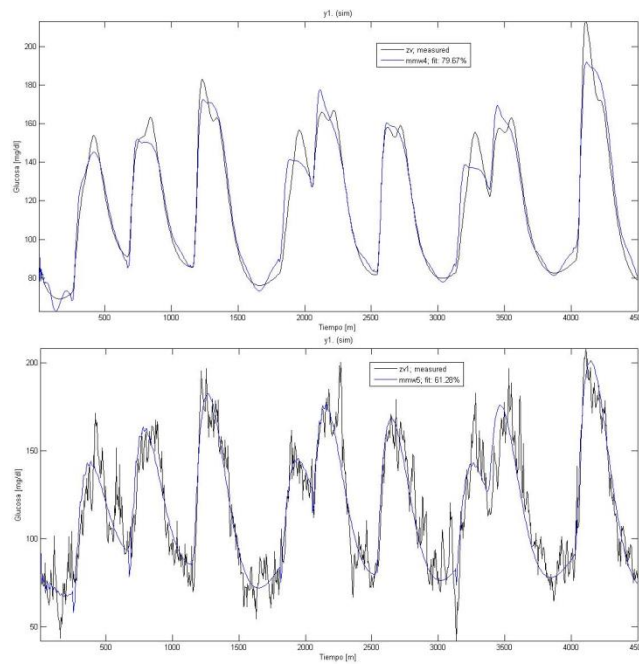


Figura 2.14: Adolescente; de arriba hacia abajo, modelado con Wiener para sets 1-2.

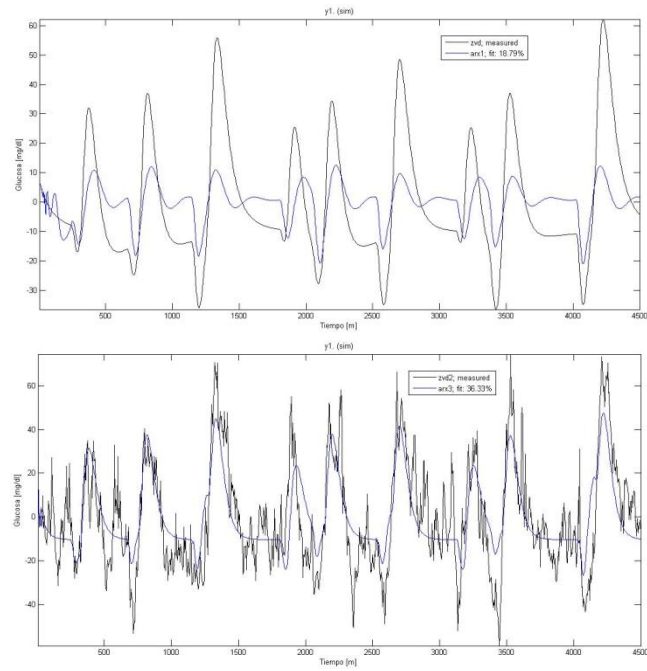


Figura 2.15: Niño; de arriba hacia abajo, modelado con ARX para sets 1-2.

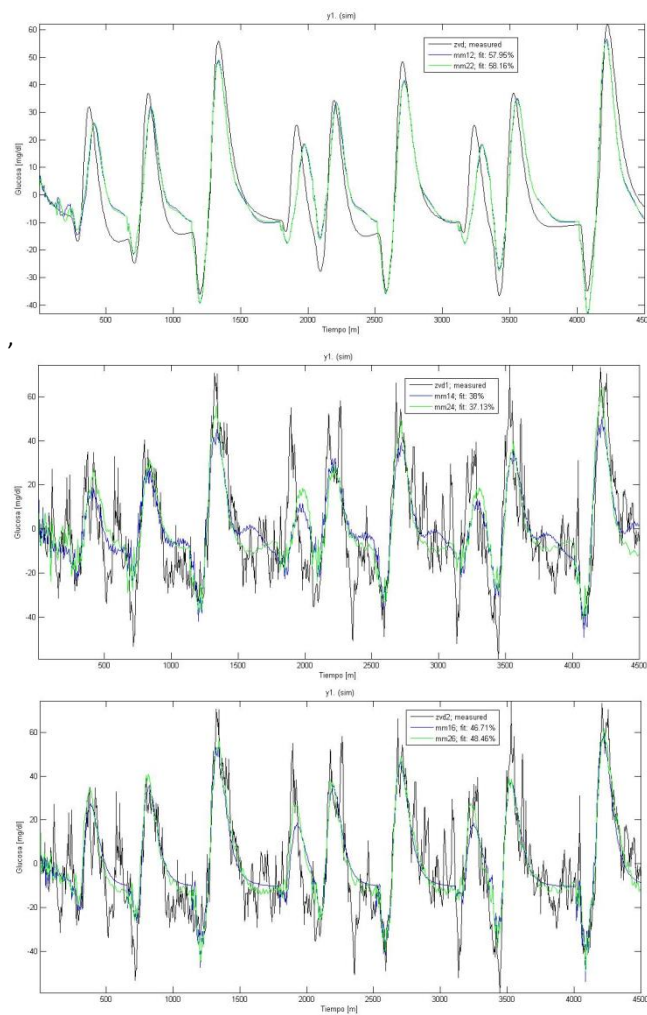


Figura 2.16: Niño; de arriba hacia abajo, modelado con método de sub-espacios (línea azul tipo MOESP, verde tipo CVA) para sets 1-3.

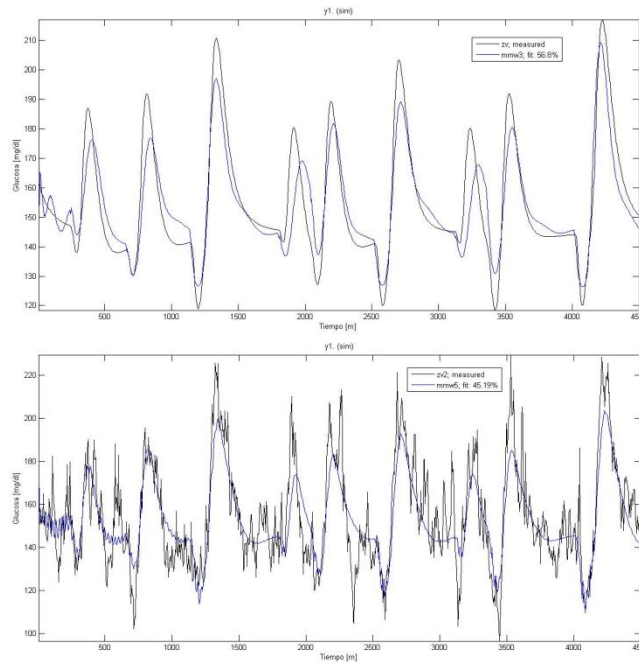


Figura 2.17: Niño; de arriba hacia abajo, modelado con Wiener para sets 1-2.

2.6. Nomenclatura

2.6.1. Plataforma de simulación UVa/Padova

Variables

G_p (mg/kg) masa de glucosa en plasma y tejidos de absorción rápida.

G_t (mg/kg) masa de glucosa en los tejidos de absorción lenta.

G (mg/dl) concentración de glucosa en plasma.

EGP ($\frac{mg}{kg}/min$) producción endógena de glucosa.

R_a ($\frac{mg}{kg}/min$) velocidad de aparición de glucosa en plasma.

E ($\frac{mg}{kg}/min$) excreción renal.

U_{ii} ($\frac{mg}{kg}/min$) utilización de glucosa independiente de la insulina.

U_{id} ($\frac{mg}{kg}/min$) utilización de glucosa dependiente de la insulina.

I_p ($pmol/kg$) masa de insulina en plasma.

I_l ($pmol/kg$) masa de insulina en el hígado.

I ($pmol/l$) concentración de insulina en plasma.

s ($\frac{pmol}{kg}/min$) velocidad de aparición de insulina exógena en plasma.

I_d ($pmol/l$) insulina retardada.

δ (mg) cantidad de glucosa ingerida.

Q_{sto1} (mg) cantidad de glucosa en la fase sólida del estómago.

Q_{sto2} (mg) cantidad de glucosa en la fase líquida del estómago.

Q_{sto} (mg) cantidad total de glucosa en el estómago.

Q_{gut} (mg) masa de glucosa en los intestinos.

F_{cns} ($\frac{mg}{kg}/min$) consumo de glucosa por el cerebro y los eritrocitos.

X ($pmol/l$) insulina en el fluido intersticial.

I_{sc1} ($pmol/kg$) cantidad de insulina no-monomérica en el espacio subcutáneo.

I_{sc2} ($pmol/kg$) cantidad de insulina monomérica en el espacio subcutáneo.

u ($\frac{pmol}{kg}/min$) velocidad de infusión de insulina exógena.

S ($\frac{pmol}{kg}/min$) secreción pancreática de insulina.

I_{po} ($pmol/kg$) cantidad de insulina en la vena porta.

Y ($\frac{pmol}{kg}/min$) provisión de nueva insulina a las células β .

S_{po} ($pmol/kg$) secreción de insulina en la vena porta.

Parámetros

V_G (dl/kg) volumen de distribución de la glucosa.

k_1 (min^{-1}) parámetro de velocidad de la cinética de la glucosa.

k_2 (min^{-1}) parámetro de velocidad de la cinética de la glucosa.

m_1 (min^{-1}) parámetro de velocidad de la cinética de la insulina.

m_2 (min^{-1}) parámetro de velocidad de la cinética de la insulina.

m_3 (min^{-1}) parámetro de velocidad de la cinética de la insulina.

m_4 (min^{-1}) parámetro de velocidad de la cinética de la insulina.

k_{p1} ($\frac{mg}{kg}/min$) **EGP** extrapolada a glucosa e insulina cero.

k_{p2} (min^{-1}) efectividad de la glucosa en el hígado.

k_{p3} ($\frac{mg}{kg}/min$ **per pmol/l**) parámetro que gobierna la amplitud de la acción de la insulina en el hígado.

k_i (min^{-1}) parámetro de velocidad que contabiliza el retraso entre la señal y la acción de la insulina.

k_{gri} (min^{-1}) velocidad de molienda.

k_{empt} (min^{-1}) constante de la velocidad de vaciado del estómago.

k_{abs} (min^{-1}) constante de la velocidad de absorción intestinal.

ff fracción de la absorción intestinal que realmente aparece en plasma.

BW (kg) peso corporal.

D (mg) cantidad de glucosa ingerida.

V_{m0} ($mg/kg/min$) parámetro Michaelis-Menten de la utilización de la glucosa cuando la acción de la insulina es cero.

K_{m0} (mg/kg) parámetro Michaelis-Menten de la utilización de la glucosa cuando la acción de la insulina es cero.

V_{mx} ($\frac{mg}{kg}/min$ **per pmol/l**) eliminación de sensibilidad a la insulina.

p_{2u} (min^{-1}) constante de velocidad de acción de la insulina en la utilización periférica de la glucosa.

k_{e1} (min^{-1}) tasa de filtración glomerular.

k_{e2} (mg/kg) umbral renal de glucosa.

k_d (min^{-1}) constante de velocidad de la disociación de la insulina.

k_{a1} (min^{-1}) constante de velocidad de la absorción de insulina no-monomérica.

k_{a2} (min^{-1}) constante de velocidad de la absorción de insulina monomérica.

γ (min^{-1}) constante de velocidad de transferencia entre la vena porta y el hígado.

K ($\frac{pmol}{kg}$ **per mg/dl**) capacidad de respuesta pancreática a las tasas de cambio de glucosa.

α (min^{-1}) retardo entre la señal de la glucosa y la secreción de insulina.

β ($\frac{pmol}{kg}/min$ **per mg/dl**) capacidad de respuesta pancreática a la glucosa.

h (mg/dl) umbral de glucosa por sobre el cual las células β comienzan a producir nueva insulina.

V_i (l/kg) Volumen de distribución de insulina.

HE (-) Extracción hepática de insulina.

C_L (l/min) constante.

2.6.2. Modelo del sensor de glucosa.

BG (mg/dl) concentración de glucosa en plasma.

IG (mg/dl) concentración de glucosa intersticial.

τ (min) tiempo de retardo entre el fluido intersticial y el plasma.

Subíndice k variable que pudiere ir en el recuadro, en el instante discretizado del tiempo t representado por el índice k .

$\epsilon\epsilon_k$ (*adimensional*) ruido del sensor.

ee_k (*adimensional*) serie de tiempo distribuido normalmente.

$\xi, \lambda, \delta, \gamma\gamma$ (*adimensionales*) parámetros del sistema ilimitado Johnson (SU – unbounded system).

2.6.3. Modelos utilizados para predicción de glucosa con individuos simulados con simulador UVa/Padova.

2.6.3.1. Modelos en espacio de estados.

(k) Índice del tiempo discreto, forma corta de representar $k \cdot Ts$, donde k es un número natural y Ts el tiempo de muestreo en minutos.

$x_{s,k}$ Estados del sistema representado en espacio de estados en el tiempo representado por el índice k .

A_s Matriz de Estados del sistema representado en espacio de estados.

B_s Matriz de Entrada del sistema representado en espacio de estados.

C_s Matriz de Salida del sistema representado en espacio de estados.

D_s Matriz de Transmisión directa del sistema representado en espacio de estados.

u_k Vector de Entradas al modelo en espacio de estados en el instante representado por el índice k , [U] para insulina y [g] para carbohidratos.

$y_{s,k}$ [mg/dl] Vector de Salidas del modelo en espacio de estados en el instante representado por el índice k .

n Orden del sistema representado en espacio de estados.

p Cantidad de salidas del modelo representado en espacio de estados.

m Cantidad de entradas del modelo representado en espacio de estados.

h_l Coeficientes de la respuesta al impulso del sistema en análisis en el instante representado por el índice l .

H_{ij} Matriz de Hankel de la respuesta al impulso.

i Dimensión extendida mayor al orden n .

j Dimensión extendida mayor al orden n .

a Dimensión extendida mayor al orden n .

Γ_i o Γ_a Matriz de Observabilidad extendida del sistema representado en espacio de estados.

C_j Matriz de Controlabilidad extendida del sistema representado en espacio de estados.

$U_1, U_2, \Sigma_1, \Sigma_2, V_1, V_2$ Matrices correspondientes a la descomposición en valores singulares de la Matriz de Hankel de la respuesta al impulso.

$\hat{\quad}$ Énfasis para denotar que la matriz o vector o coeficiente que lo posea es una estimación del o de los valores reales de los mismos.

$\overline{\Gamma}_i$ Matriz de Observabilidad extendida sin el primer bloque fila.

$\underline{\Gamma}_i$ Matriz de Observabilidad extendida sin el último bloque fila.

$\overline{Y}a$ Matriz de salida de Hankel.

$\overline{U}a$ Matriz de entrada de Hankel.

$\overline{N}a$ Matriz de Hankel del ruido.

X_s Matriz de secuencia de estados $[x_{s,1}, \dots, x_{s,n}]$.

H_a Matriz triangular inferior de Toeplitz de respuestas al impulso.

N Cantidad de datos en cada una de las entradas y las salidas.

\perp Representación de la matriz proyección ortogonal en el espacio nulo de la matriz que pudiere ir en el recuadro.

T Representación de la matriz transpuesta de la matriz que pudiere ir en el recuadro.

Y_F o Y_P Partición de la matriz de Hankel de salida en términos futuros o pasados respectivamente.

U_F o U_P Partición de la matriz de Hankel de entrada en términos futuros o pasados respectivamente.

N_F o N_P Partición de la matriz de Hankel del ruido en términos futuros o pasados respectivamente.

H_F o H_P Partición de la matriz de Hankel de la respuesta al impulso en términos futuros o pasados respectivamente.

$X_{s,F}$ o $X_{s,P}$ Partición de la matriz de secuencia de estados en términos futuros o pasados respectivamente.

Γ_F o Γ_P Partición de la matriz de Observabilidad extendida en matrices con términos futuros o pasados respectivamente.

P matriz de variables instrumentales.

W_r o W_c Matrices de peso previas al cálculo de la descomposición en valores singulares de la matriz $\frac{1}{N} Y_F U_F^\perp P^T$

I Matriz Identidad, matriz cuadrada con todos los elementos de su diagonal principal iguales a 1.

2.6.3.1. Modelo Auto-regresivo con entradas Exógenas (ARX).

(k) Índice del tiempo discreto, forma corta de representar $k \cdot T_s$, donde k es un número natural y T_s el tiempo de muestreo en minutos.

Subíndice $_x$ relacionado a ARX.

$y_x(k)$ $[mg/dl]$ Vector de salidas del modelo de tipo ARX, en cualquier instante.

$u(k)$ Vector de entradas del modelo ARX, $[U]$ para insulina y $[g]$ para carbohidratos..

$A_{x,1}$ Matriz de coeficientes que multiplican los valores de las salidas del instante inmediatamente anterior al instante actual k en el modelo ARX.

$B_{x,1}$ Matriz de coeficientes que multiplican los valores de las entradas del instante inmediatamente anterior al instante actual k en el modelo ARX.

na Retardo máximo en instantes de muestreo con el que se han medido las salidas.

nb Retardo máximo en instantes de muestreo con el que se han medido las entradas.

$e(t)$ Ruido blanco de tipo gaussiano.

(q) Operador retardo unitario.

$$G(q, \theta) = A_x^{-1}(q)B_x(q)$$

$$H_x(q, \theta) = A^{-1}(q)$$

$\theta = [A_{x,1} \dots A_{x,na} B_{x,0} B_{x,1} \dots B_{x,nb}]^T$ Matriz de parámetros a estimarse para la representación del sistema con modelo ARX.

$$\varphi(t) = \begin{bmatrix} y_x(t-1) \\ \dots \\ y_x(t-na) \\ u(t) \\ \dots \\ u(t-nb) \end{bmatrix} \text{Vector-columna de regresores de las salidas y de las entradas (valores pasados}$$

de las mismas).

$\hat{y}_x(k|k-1)$ Estimación de y_x (salidas del sistema) en el instante actual k dados los datos hasta el instante $k-1$.

$\hat{y}_x(k|\theta)$ Estimación de y_x en el instante actual k dado el vector de parámetros θ .

$\varepsilon(k)$ Error de predicción entre las mediciones realizadas a las salidas y las salidas predichas.

$l(\varepsilon)$ Criterio cuadrático del error de predicción.

Λ Matriz de peso para obtención del criterio cuadrático del error de predicción.

N Cantidad de datos en las entradas y en las salidas.

I Matriz Identidad, matriz cuadrada con todos los elementos de su diagonal principal iguales a 1.

Z^N Datos con los que se obtendrá el modelo ARX.

$V_N(\theta, Z^N)$ Criterio de mínimos cuadrados en función de la matriz de parámetros θ y de los datos con los que se obtendrá el modelo ARX.

$\hat{\theta}_N^{LS}$ Estima de mínimos cuadrados de la matriz de parámetros θ .

$\| \cdot \|$ Norma-2 de una matriz.

2.6.3.3. Modelo no-lineal orientado a bloques de tipo Wiener.

(k) Índice del tiempo discreto, forma corta de representar $k \cdot T_s$, donde k es un número natural y T_s el tiempo de muestreo en minutos.

(q) Operador retardo unitario.

$G_w(q)$ Representación del bloque lineal del modelo de tipo Wiener.

I Matriz Identidad, matriz cuadrada con todos los elementos de su diagonal principal iguales a 1.

$B_w(q)$ Polinomio en q que representa el numerador de la función representativa del bloque lineal

$G_w(q)$.

$F(q)$ Polinomio en q que representa el denominador de la función representativa del bloque lineal

$G_w(q)$.

na_w Orden del polinomio $F(q)$.

nb_w Orden del polinomio $B_w(q)$.

$x_{w,0}(k)$ Salida del bloque lineal $G_w(q)$.

$w(k)$ Ruido adicionado a la salida del bloque lineal en el instante k .

$x_w(k)$ Salida del bloque lineal $G_w(q)$, con ruido adicionado.

$y_w(k)$ [mg/dl] Salida del modelo de tipo Wiener.

$u(k)$ Entradas del modelo de tipo Wiener, [U] para insulina y [g] para carbohidratos.

$f(\cdot)$ Función no-lineal estática aplicada a $x_w(k)$. Representación del bloque no-lineal del modelo de tipo Wiener.

n_p Orden del polinomio utilizado para representación de la función $f(\cdot)$.

$C_{w,0}$ a C_{w,n_p} Coeficientes del polinomio utilizado para representación de la función $f(\cdot)$.

θ_w Matriz de parámetros del bloque lineal del modelo de tipo Wiener.

η Matriz de parámetros del bloque no-lineal del modelo de tipo Wiener.

$E()$ Valor medio de la serie temporal que pudiere ir entre paréntesis.

N Cantidad de datos medidos en las entradas y en las salidas.

Z^{k-1} Datos dados en las entradas y salidas hasta el instante representado por $k-1$.

\widehat{y}_w Estimación de las salidas reales medidas pertenecientes a Z^N con el modelo de tipo Wiener.

$\langle \widehat{\theta}_w, \widehat{\eta} \rangle$ Estimación de los parámetros reales del modelo θ_w y η .

$\varepsilon(k)$ Error de predicción entre las mediciones realizadas a las salidas y las salidas predichas.

$V_N(\theta_w, \eta, Z^N)$ Criterio de mínimos cuadrados en función del vector de las matrices de parámetros θ_w, η y de los datos con los que se obtendrá el modelo no-lineal orientado a bloques de tipo Wiener.

CAPÍTULO 3

Evaluando la precisión clínica de modelos para predecir comportamiento glicémico para el cuidado de diabetes

3.1. Introducción

En el presente trabajo se presenta un estudio profundo sobre las capacidades reales de predicción de tres diferentes modelos: no-lineal tipo Wiener, ARX y NN en el campo de DMT1. Con este propósito se recolectaron datos reales de 16 pacientes divididos en tres diferentes experimentos en el Centro de Tecnologías para Diabetes. Se analizaron varios aspectos concernientes a este tópico tales como la persistencia de excitación de las señales de entrada, la inclusión de filtros para determinar la insulina en plasma y la tasa de aparición de glucosa en plasma y los factores para emular el efecto del ritmo circadiano en la sensibilidad a la insulina para obtener buenas predicciones para 1 y 2 hs. en adelante de la concentración de glucosa en sangre. Se derivaron datos de dos estudios con 15 pacientes de casi 30 días y el estudio de un paciente con 5 meses de datos (del que se pretenderá saber cuál es la cantidad mínima de datos para estimar un modelo preciso). Para presentar comparaciones rigurosas se basó en dos índices bien conocidos en el campo de tecnologías para diabetes: RMSE y p-CGA.

3.2. Conjuntos de datos utilizados

Se usaron datos de tres estudios diferentes. Fueron provistos en todos los casos por el Centro de Tecnología para Diabetes, Universidad de Virginia, EEUU. Se tienen datos históricos de 9 pacientes que participaron de un estudio denominado Phase 1 de NIH/NIDDK RO1 DK 085623. Seis pacientes identificados aquí como datos GV2B; se recolectaron 30 días de datos de todos estos 15 pacientes. Adicionalmente se contó con datos de 5 meses correspondientes a un único paciente (paciente N°

6000). En todos los casos se tiene datos de CGM medidas cada 5 minutos (mg/dl), obtenidos con un sensor de la marca Dexcom. Una curva suavizada de CGM (mg/dl) obtenida mediante suavizado con función cubic spline de los datos ruidosos del sensor (para los tres grupos de datos, utilizando como parámetro de suavizado 10^{-6}), mediciones de dígito-puntura de glucosa en sangre (mg/dl), utilizadas para calibrar el sensor continuo; para el grupo denominado Phase 1 se cuenta con una curva obtenida mediante warp lineal entre muestras de calibración (dígito-puntura), utilizando la curva de CGM suavizada y forzándola a coincidir en los instantes en que se tiene una muestra de calibración, con dichas muestras. Tasa de insulina basal (U/h), bolus de insulina (U) y estimaciones de las ingestas de carbohidratos (g). Se observa no solo la diferencia entre los años en los cuales los estudios fueron llevados a cabo, que se corresponden con diferentes tipos de sensores y también con diferente tipo de precisión de los mismos. También, para el grupo GV2B de datos y para los datos del paciente de 5 meses, los pacientes tienen una guía para la ingesta de carbohidratos para prevenir episodios de hipoglucemia. Para el caso de los nueve pacientes de Phase 1, se presentan simultaneidades entre las ingestas de carbohidratos y los correspondientes bolos de insulina. Aun pensando que esta situación es muy frecuente en el paciente no es recomendado para el tratamiento de la información en el contexto de aplicación de técnicas de identificación. La situación deseable es tener cada entrada en diferentes momentos para evaluar mejor el impacto de cada una de ellas. En la [Tabla 3.1](#) se presentan para cada grupo diferente el mínimo, el máximo y el tiempo promedio en que los pacientes pasan en el rango saludable, considerado como 70-180 mg/dl, y que se usará para explicar ciertas tendencias encontradas en los resultados.

Para generar conjuntos de datos para la subsecuente estimación de modelos se usaron dos variables obtenidas de los bolos de insulina y de las ingestas de CH, y relacionadas con señales fisiológicas. Estas variables corresponden a la insulina en plasma (I_p) y a la tasa de aparición de glucosa en plasma (R_a), y fueron obtenidas siguiendo las ecuaciones y los parámetros propuestos en [Stahl \(2012\)](#), y considerando los valores medios de la población. Una vez obtenidas estas variables se conformaron los conjuntos de datos para la predicción futura de glucosa en sangre con estas dos entradas, una tercera correspondiente al valor presente de glucosa (usando la curva suavizada de CGM), y una cuarta entrada usada aquí para representar el ritmo circadiano. Esta última entrada corresponde a la señal usada en [Toffanin et al. \(2013\)](#) para representar las variaciones de la sensibilidad a la insulina y se denomina aquí Factor de Multiplicación de la Sensibilidad a la Insulina (FMSI). Las entrada tiene una duración de 24 hs. y se proyectan esas 24 hs. a lo largo de todos los días de cada paciente. En otras publicaciones los autores usaron la hora actual del día como entrada para representar el ritmo circadiano -[Rollins et al. \(2010\)](#) y [Georga et al. \(2013\)](#)-. Para obtener el valor glicémico PH tiempo en adelante, i.e. el valor de glucosa en $t+PH$ se usa la glucosa en sangre en t e instantes anteriores dependiendo del modelo. La misma consideración es válida para R_a , I_p y el FMSI. Como datos pasados de glucemia a ser introducidos como entradas de los modelos se tomaron las curvas de glucemia producto del suavizado y el warp lineal en el caso del grupo Phase 1, y las resultantes solo del suavizado en el caso de los otros dos grupos de datos. Los mismos tipos de curvas de glucemia se utilizaron a la salida para validación.

En el caso de falta de mediciones debido a una falla del sensor una interpolación lineal puede realizarse para reemplazar los datos perdidos, siempre que la duración temporal de esta franja perdida sea menor a 2 hs.

Se usará en los pacientes de los estudios Phase 1 y GV2B el 67% inicial de datos para estimar los predictores y el 33% final se usará para validarlos. En el caso del paciente de 5 meses de datos se utilizará los 15 primeros días de datos para estimación y el resto para validar, y luego se usarán los primeros 30 días para estimar y el resto para validación. Esto es hecho para evaluar el efecto de usar diferentes cantidades de información para obtener un modelo más preciso.

Se notó que solo unas pocas publicaciones presentaron un estudio sobre la suficiencia de excitación en las variables de entrada para hacer consistente la estimación de parámetros, dependiendo del modelo utilizado. Se decidió seguir la definición de persistencia de excitación en una entrada dada en [Ljung \(1999\)](#) y los teoremas asociados para ver si las entradas eran persistentemente excitadas para el tipo de modelos que se usará aquí. El bloque lineal del modelo orientado a bloques no lineal de tipo

Wiener se puede modelar como un modelo de output-error. Siguiendo el Lemma 13.1 en [Ljung \(1999\)](#), una entrada cuasi-estacionaria $u(t)$ está persistentemente excitada hasta el orden n si la matriz $n \times n$

$$\overline{R}_n = \begin{bmatrix} R_u(0) & R_u(1) & \cdots & R_u(n-1) \\ R_u(1) & R_u(0) & \cdots & R_u(n-2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ R_u(n-1) & R_u(n-2) & \cdots & R_u(0) \end{bmatrix} \quad (3.1)$$

es no singular; donde R_u es la función de covarianza de $u(k)$. Luego para un modelo output-error de órdenes nb y na (ver la descripción de la sección siguiente) se toma $n=na+nb$ para probar si la entrada es informativa y persistentemente excitada -Teorema 13.1 y corolario posterior en [Ljung \(1999\)](#)-. Debido al hecho de que el bloque lineal de [Figura 3.1](#) está compuesto por 4 diferentes modelos output-error, se calculó la matriz mencionada para cada entrada separadamente. Se presentan los resultados en la sección correspondiente y se comentará sobre los mismos. Para el modelo ARX se deberá probar que la matriz sea no-singular tomando $n=na+nb$, donde los órdenes na y nb toman diferente consideraciones.

Tabla 3.1: Porcentaje promedio de tiempo en rango saludable para cada grupo de estudio (y los mínimos y máximos alcanzados para cada grupo).

Datos	Porcentaje promedio de tiempo en rango saludable (70-180 mg/dl)
Phase 1	55% [28% - 79%]
GV2B	68% [49% - 93%]
Pac. 6000	83%

En [Finan et al. \(2009\)](#) los autores confirman la excitación suficiente de las entradas si el número de condición de la matriz cuyas columnas son las entradas es cercano a 1, significando que las entradas son ortogonales entre sí. Cuando la excitación no es suficiente el número de condición tiende a infinito. Luego los autores demostraron que para cada modelo testeado (ARX, ARMAX y Box-Jenkins, con predicciones de 1- y 2 hs. en adelante) existe una recta de tendencia que asocia números de condición pequeños con mejores ajustes de los modelos y un número de condición mayor con ajustes más pobres.

3.3. Modelos utilizados

3.3.1. Modelo no-lineal orientado a bloques de tipo Wiener

Se complementan aquí las explicaciones sobre este modelo dadas en **Capítulo 2**. Este modelo, observado en [Figura 3.1](#) para las entradas consideradas en este capítulo, toma al sistema como la conexión en cascada de bloque lineal invariante en el tiempo ($G(q, \theta_w)$) aplicado a las entradas y una no-linealidad estática cuya función $f(\cdot)$ es aplicada a la variable intermedia $x_w(k)$ cuyas dimensiones se corresponden con el número de entradas. Cada elemento representa la respuesta dinámica de la entrada correspondiente. El bloque lineal genérico consiste de un número de bloques lineales igual a la cantidad de entradas no-invasivas. Además en [Figura 3.1](#) se pueden ver los dos filtros usados para los pulsos de insulina y CH (representados como $I(k)$ y $M(k)$ respectivamente). Dos de las entradas al bloque lineal G son las salidas de los filtros; las otras dos son los datos históricos de glucosa en sangre y el FMSI para emular el efecto del ritmo circadiano.

Los órdenes na y nb mencionados en **Capítulo 2** deben ser estimados, donde nb es un vector con tantos elementos como entradas (cuatro en este caso), sucediendo lo mismo para el vector $u(k)$; aquí los valores se variaron entre 1 y 5 teniendo en mente además la estabilidad del sistema. La función no-lineal $f(\cdot)$ considerada en este trabajo es un polinomio en $x_w(k)$, donde los órdenes se probaron entre 1 y 3; en Ecuación (2.93) si $C_{w,i} = 0$, para toda $i \geq 2$, significa que el grado del polinomio es igual a 1 y que el predictor final estimado es lineal.

Un modelo fue identificado para cada paciente y para cada horizonte de predicción; la identificación de los parámetros del modelo fue realizada en el entorno de MATLAB (ver Matlab manual de usuario) usando la función $nllhw()$. El algoritmo de estimación usa el método de Gauss-Newton como búsqueda iterativa para minimizar en el sentido de mínimos cuadrados un criterio cuadrático del error entre la salida del modelo y la medición real. El objetivo es minimizar $\det(E' * E)$, donde E representa el error de predicción. Desde un punto de vista estadístico tal minimización del error resulta en un criterio óptimo y lleva a la estima de máxima probabilidad. El objetivo aquí no fue estimar un modelo dinámico que relaciones $y_w(k)$ como una función de entradas presentes y pasadas y salidas pasadas, si no directamente estimar un predictor que de $y_w(k+PH)$ como función de las entradas y salidas presentes. En la **Sección 3.7** se pueden ver las ecuaciones de los filtros que se utilizaron para insulina y CH.

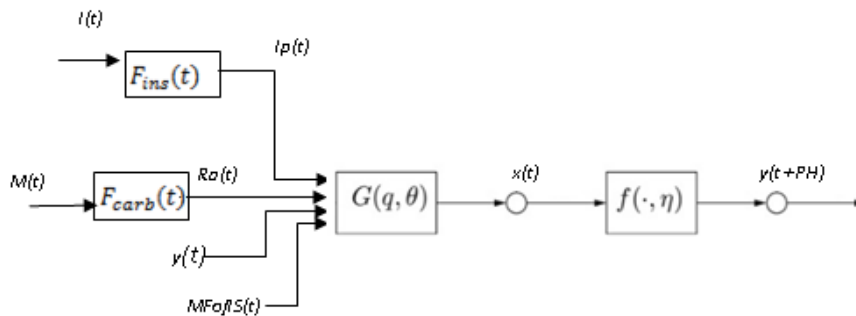


Figura 3.1: Diagrama en bloques representativo de modelo no-lineal orientado a bloques tipo Wiener, con las entradas consideradas para este caso particular.

3.3.2. ARX

Ver explicación en **Capítulo 2**.

3.3.3. Redes Neuronales FeedForward multicapa FFNN

Este tipo de estructura de modelo es organizada por un grupo de neuronas dispuestas en capas (de entrada, oculta y de salida) y cada capa proyecta solo a la capa siguiente (Figura 3.2). La función de la capa oculta es intervenir entre las entradas externas y la salida de la red, permitiendo a la red extraer estadísticas de orden alto Haykin (1994). Los nodos fuentes en la capa de entrada suministran los elementos del vector de entrada, que constituyen las entradas a la primer capa oculta; mientras que las salidas de la primer capa oculta constituyen las entradas de la capa de salida. Aquí se utiliza solo una capa de salida, mientras que la capa de entrada fue constituida después de optimización por 19 nodos. De estos 19, seis corresponden al valor actual de la entrada 1 (ip) y a los 5 valores inmediatamente anteriores. El segundo y tercer grupo de seis nodos representan la segunda y tercer entrada (Ra y datos pasados de glucosa) de la misma manera que la primera; el último nodo corresponde al valor presente del $FMSI$. La capa oculta tiene 3 neuronas donde ingresan los 19 nodos luego de ser multiplicados por el peso correspondiente. Cada una de las neuronas ocultas tiene como función de activación a la tangente hiperbólica. La capa de salida tiene solo una neurona con una función lineal de activación, y corresponde con la predicción $y(k+PH)$. Esto dice que se está construyendo un predictor de la misma manera que en el caso del modelo Wiener.

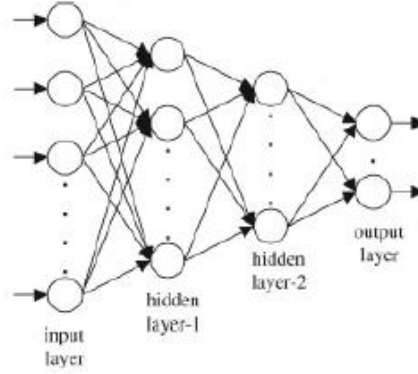


Figura 3.2: Diagrama de conexiones desde las entradas a las salidas en una Red Neuronal.

Aquí el objetivo principal es obtener los mejores valores de los pesos que conectan cada capa. La salida de la FFNN utilizando los tamaños finales es

$$y(k + PH) = w_0^2 + \sum_{j=1}^3 w_j^{2-1} \varphi\left(\sum_{i=0}^{19} w_{ji}^{1-0} x_i\right) \quad (3.2)$$

donde x_i es la i -th entrada después de ser pre-procesada para variar entre -1 y 1 (mismo proceso fue realizado con las salidas), y w_j y w_{ji} son los pesos a estimar. w_0 corresponde con el peso de una entrada extra añadida, conocida como bias, y generalmente elegida igual a 1. La mencionada función no-lineal de activación es

$$\varphi(v) = \frac{1}{1 + e^{-2v}} \quad (3.3)$$

Para estimar los parámetros de la FFNN se usó el Neural Network Based System Identification Toolbox versión 2, desarrollado por Magnus Norgaard de la Universidad Técnica de Dinamarca [Norgaard \(2000\)](#). Implementa un algoritmo de backpropagation (basado en descenso por el gradiente) para entrenar la red que usa un método de Levenberg-Marquardt para la minimización del error cuadrático medio.

3.4 Resultados

En esta sección se evaluarán los resultados mediante el uso de dos métricas bien conocidas y capaces de explicar la significancia clínica de las propiedades predictivas de los modelos obtenidos. Además es posible comparar entre los diferentes pacientes y otras publicaciones. Las métricas son RMSE dado por Ecuación (3.4) donde Y_r es la glucosa real suavizada en el tiempo k , Y_s es la predicción dada por el modelo para el instante t y $N=288$ es la cantidad total de mediciones en un día. La otra métrica es el p-CGA [-Clarke et al. \(1987\)](#)- mostrado en [Figura 3.3](#) que es capaz de evaluar la calidad de las predicciones acorde a una clasificación de 5 zonas.

Gráficamente se puede ver si los puntos ($Y_{predicho}, Y_{medido}$) corresponden a la Zona A que significa que los errores son de pequeña significancia clínica. Zona B que corresponde a puntos cuya magnitud de desviación es hasta 20% y puede llevar a decisiones de tratamiento benignas. Zona C corresponde a predicciones que pueden resultar en tratamientos de sobrecorrección; Zona D representa fallas en detectar valores bajos y altos peligrosos, y Zona E corresponde con predicciones que pueden llevar a decisiones de tratamiento erróneas y peligrosas.

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^N (Y_r(k) - Y_s(k))^2}{N}} \quad (3.4)$$

En [Tabla 3.2](#) se puede ver los resultados obtenidos de RMSE para los tres tipo de modelo utilizados, para cada horizonte de predicción y también los valores mínimo y máximo para cada estudio, y el promedio entre todos los pacientes del mismo estudio. Lo mismo fue realizado para los resultados de p-CGA mostrados en [Tabla 3.3](#). En la sección siguiente se discutirán los resultados obtenidos.

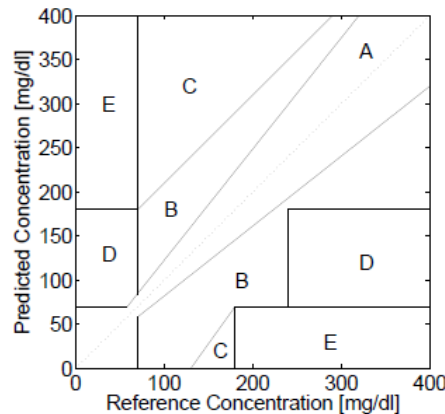


Figura 3.3: División del plano de la Concentración de glucosa Predicha vs. la Concentración de glucosa de Referencia de la glucosa [mg/dl] para el Análisis de la Grilla de Error de Clarke.

La primer consideración de los resultados es que para los modelos Wiener y ARX todas las entradas usadas, para todos los pacientes, resultaron suficientemente excitadas de orden $na+nb$, cuyos significados dependen de cada modelo.

Los resultados pueden ser también ser vistos en [Figuras 3.4-6](#). En la primera de ellas las predicciones para los dos horizontes para un paciente de Phase 1 es mostrada, comparada con la evolución real; en este caso el modelo Wiener fue el mejor predictor. En [Figura 3.5](#) los resultados para un paciente del grupo GV2B se exponen, donde el mejor predictor fue un modelo ARX. En [Figura 3.6](#) se puede ver los resultados con el predictor ARX (el mejor) para el paciente de 5 meses de datos, tomando conjuntos de validaciones en el principio, la mitad y el final de los datos.

Una tabla extra, la [Tabla 3.4](#), contiene una recopilación de la incidencia de diferentes combinaciones en las entradas en la predicción de los modelo no-lineales orientados a bloque de tipo Wiener, para los nueve pacientes que conforman el grupo Phase 1. Hay seis conjuntos diferentes de entradas, los cuales se caracterizan de la siguiente manera: *i*) son las entradas que se presentaron en la sección correspondiente a la presentación del modelo de tipo Wiener (**Sección 3.3.1**); *ii*) usando las mismas entradas que en *i*) se construyó un modelo promedio con los datos de los nueve pacientes, el cual se contrastará con los modelos personalizados del resto de los ítems; *iii*) considerándose que el filtro característico con el que se pre-procesan las dosis de insulina es lineal, se dejó en esta ocasión que las dosis de insulina en forma de impulsos entren directamente al bloque lineal del modelo sin pre-procesarse; *iv*) en este caso con las misma distribución de entradas que en *i*) se tomó un filtro lineal para las ingestas en vez del original no-lineal; *v*) se reprodujo la condición *i*) pero sin la cuarta entrada correspondiente al ritmo circadiano; y *vi*) se tomó un polinomio de salida de orden 2 para el bloque no-lineal en lugar del polinomio de orden 1 que se toma en condiciones *i*) a *v*).

3.5. Discusión

Se compararán los resultados obtenidos con algunos resultados destacables encontrados en la literatura. Primero se observarán los obtenidos en [Stahl \(2012\)](#), usando un método de subespacios para modelar el sistema y un Filtro de Kalman para predecir (1 y 2 hs. en adelante). El autor obtuvo para 1 hs. de horizonte, 21-, 24 y 25 mg/dl de RMSE como valor medio para tres grupos diferentes de estudio bajo las mismas condiciones; y para 2 hs. de horizonte, 40-, 35- y 37 mg/dl. En términos de p-CGA para 1 h de horizonte los resultados fueron A=93.1-, B=5.2- y CDE=1.7 % para el tercer grupo (el mejor). Para 2 hs. A=91.9-, B=6.5- y CDE=1.6 % también para el mejor grupo. Para predecir el autor utilizó el valor actual de glucosa en sangre y los actuales y futuros de insulina en plasma y Ra. La cantidad de días usados para cada grupo fue menor pero la cantidad de pacientes mayor que las usadas aquí (47 pacientes entre los 3 estudios pero solo 3 días de datos para cada uno). En [Cescon \(2013\)](#) se presentan los resultados utilizando un modelo ARMAX con un Filtro de Kalman para predecir y utilizando las mismas entradas que en [Stahl \(2012\)](#) donde para p-CGA se obtuvo, A=68.8-, B=27.58 % para 1 h. de horizonte y A=46.46-, B=44.66% para 2 hs. de horizonte.

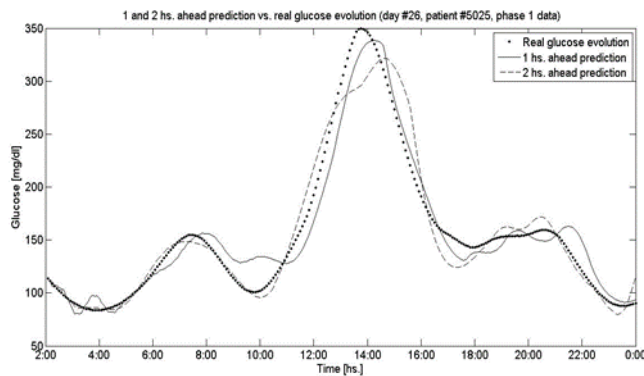


Figura 3.4: Paciente de grupo Phase 1; predicción a 1- y 2 hs. en adelante. El mejor predictor para este grupo fue el tipo Wiener.

Comparando con [Georga et al. \(2013\)](#) que usó un predictor estimado con Regresión de Vectores Soportes utilizando como entradas los valores actuales y previos de glucosa en sangre, actuales y

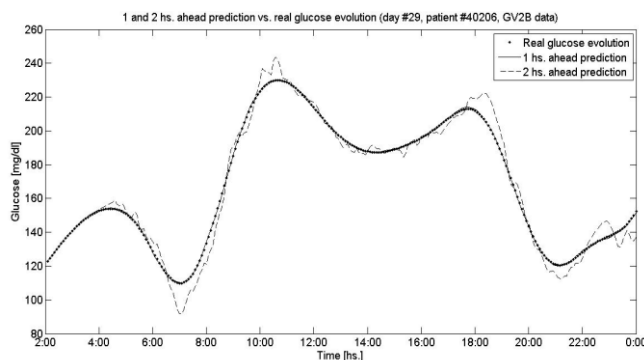


Figura 3.5: Paciente de grupo GV2B; predicción a 1- y 2 hs. en adelante. El mejor predictor para este grupo fue el ARX.

futuros de I_p y R_a , información de la cantidad acumulada de glucosa exógena aparecida en plasma (SR_a) durante los últimos 90 min. con respecto al tiempo a predecir, la hora del día para representar el ritmo circadiano e información pasada sobre actividad física. Usaron datos de 15 pacientes con todas sus entradas y 5-22 días para cada paciente (13.4 días de media). Los valores de RMSE obtenidos fueron 7.14 y 7.62 mg/dl para 1 y 2 hs. respectivamente de horizonte de predicción. Finalmente en [Gani et al.](#)

(2010) usando solo información de CGM y un modelo AR el RMSE para 1 h. en adelante de predicción fue de 12.6 mg/dl.

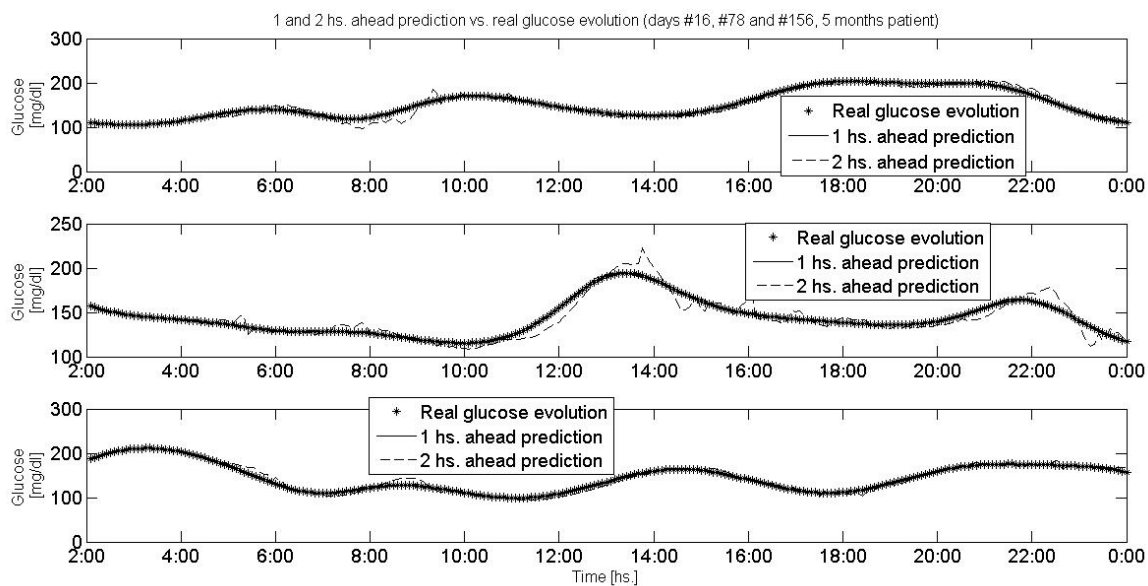


Figura 3.6: Paciente N° 6000; predicción a 1- y 2 hs. en adelante, tomando conjuntos de validación al principio, en el medio y en el final de los 5 meses. El mejor predictor para este paciente fue el ARX.

En este trabajo se obtuvieron diferentes resultados dependiendo del grupo de estudio y del tipo de modelo usado para la predicción. Para los datos de Phase 1 se encontró que el mejor predictor fue el modelo de tipo Wiener cuyos resultados son (media entre todos los pacientes): 13.6- y 18.5 mg/dl de RMSE para 1 y 2 hs. de horizonte; y para p-CGA, $A=94.1\%$, $B=5.1\%$ para 1 h. y $A=88.6\%$, $B=10.1\%$ para 2 hs. en adelante. Para los datos del estudio GV2B el mejor predictor fue el ARX con un RMSE de .46- y 6.38 mg/dl para 1 y 2 hs.; y para p-CGA, $A=100\%$, para 1 h. y $A=99.63\%$, $B=0.32\%$ para 2 hs. En los datos de 5 meses el modelo más simple obtenido fue el mejor predictor (ARX): en RMSE, 0.7- y 7.3 mg/dl para 1 h. y 2 hs. respectivamente; y en p-CGA, $A=100\%$ y $A=99.96\%$ para 1 h. y 2 hs. de horizonte de predicción.

Un hecho destacable para el paciente del que se cuenta con 5 meses de datos es que el ARX es el único que no varía en cuanto a precisión de la predicción a lo largo del tiempo. Estimando un modelo con los primeros 15 días de datos se obtuvo el mismo resultado validando en los segundos 15 días, en 15 días distribuidos en la mitad de los datos y en 15 días sobre el final de los mismos. A pesar de que los resultados obtenidos con FFNN son comparables a los obtenidos con el ARX para un único set de estimación y un único de validación, la precisión de los modelos estimados con los primeros 15 días cambia considerablemente cuando se varía para la última parte de los datos para ambos horizontes. Las FFNN y el modelo ARX constituyen por mucho los mejores predictores tanto para el grupo GV2B de datos como para el paciente de 5 meses, pero resultan ser los peores para el caso del grupo Phase 1 de datos. Para estos últimos los modelos más complejos parecen ser mejores que los simples.

Los 5 meses de datos nos brinda la posibilidad de estimar un modelo con una cantidad mayor de días en el conjunto de estimación. Aquí se estimaron modelos con 15 y 30 días de datos. No obstante, los resultados obtenidos indican que para mayor cantidad de días en el conjunto de estimación no se obtiene un predictor más preciso. Los buenos resultados obtenidos con el modelo ARX no varían en esta comparación.

Para los primeros dos grupos de estudio los pacientes que tienen mayor cantidad de tiempo en el rango saludable resultaron en los datos de los que se obtuvieron las mejores predicciones; esto es, en los datos del grupo Phase 1, el paciente 5025 obtuvo el mejor resultado con modelo Wiener en términos de RMSE y resultaron sus datos de glucosa estar en un 79% del tiempo en el rango saludable. El mismo hecho puede ser visto para el paciente 40203 del grupo GV2B, con un 93 % de tiempo en el

rango saludable y los mínimos resultados con modelo Wiener y FFNN para ambos horizontes de predicción. Pero esto no dio una relación general de que a un mayor porcentaje en la zona segura se obtendrá menores y así mejores RMSE. Se puede ver en el conjunto de 5 meses de datos que tiene el mínimo RMSE el mínimo RMSE entre todos los pacientes pero no el mayor porcentaje de tiempo en el rango saludable. Aun así, esta métrica permite separar los datos del grupo Phase 1 del resto de los pacientes porque en promedio este grupo tiene un porcentaje menor de tiempo en el rango saludable (55%) comparando con el grupo GV2B (68%) y el paciente de los 5 meses (83%). Sin tener más información acerca de las características de los estudios, las características de los pacientes y la tecnología utilizada no se puede predecir sin estimar un modelo previo cual paciente resultará en predictores más precisos o qué tipo de modelo será el más apropiado para las predicciones. Los resultados aquí obtenidos son comparables a los hallados en la literatura.

Como comentario final y teniendo en cuenta que todas las entradas utilizadas para todos los pacientes para estimar los modelos de tipo Wiener y ARX, se encuentran suficientemente excitadas, se puede concluir que el grupo Phase 1 cuyos resultados no son tan buenos como los obtenidos con los grupos GV2B y el paciente de 5 meses, contiene perturbaciones con un impacto importante en la glucosa en sangre y que aquí no se tienen en cuenta para predecir. Este puede ser el caso de enfermedades, estrés, actividad física o diferentes tipos de ingestas con diferentes características de absorción por parte del organismo.

Con los resultados obtenidos con las consideraciones finales de la **Sección 3.4** (ver entonces [Tabla 3.4](#)) se puede concluir que para el tipo de modelos no-lineales orientados a bloques de tipo Wiener la condición *i*) presenta en general buenos resultados comparadas a las otras y es la que se eligió para el resto de los modelos en vista de que además no presenta un exceso de tiempo en el pre-procesamiento de las entradas.

3.6. Conclusión

Se testearon exitosamente diferentes técnicas de modelado para obtener buenos predictores a 1- y 2 hs. en adelante de glucosa en sangre para pacientes con DMT1. Todos los modelos testeados para los 3 grupos de datos dieron resultados que son comparables con otros encontrados en la literatura. Para cada grupo se encontró al menos un predictor cuya eficacia es significativamente mejor que la de los otros, y también significativamente mejor que la mayoría de los resultados que se pueden encontrar. Se probó que especialmente el ARX constituye un predictor capaz de llevar a buenos resultados principalmente en el caso de que los pacientes presenten una evolución glucémica con un porcentaje alto de tiempo en el rango saludable.

Se vio que para los tres grupos de datos, para los diferentes modelos, las entradas elegidas estaban suficientemente excitadas para hacer consistente la estima de los parámetros. Algunos errores de predicción no pequeños detectados pueden estar asociados con perturbaciones no tenidas en cuenta como enfermedad, estrés o actividad física. Los modelos presentados solo actúan como predictores del valor futuro de glucosa en sangre dados los valores actuales y pasados de las entradas. En particular para el caso del paciente con 5 meses de datos se puede testear que la precisión de los modelos fue independiente de la porción de datos seleccionados para entrenamiento y validación durante los 5 meses de historia. Se confirmó además que la estima de parámetros no se veía afectada si se tomaban 15 o más días de datos. Para este último paciente de tres modelos probados el ARX resultó en mejores predicciones.

Tabla 3.2: Valores promedios de RMSE para ambos horizontes de predicción, para cada grupo y para cada predictor. También se muestran los máximos y mínimos obtenidos.

HP	Datos	ARX	FFNN	Tipo polinomio	Wiener
1h.	Phase 1	27.1 [16.5 – 31.5]	0.3 [0.1 – 0.5]	Función de salida, polinomio de orden 1	13.6 [9.3 – 17.0]
		GV2B	0.5 [0.4 – 0.6]		22.1 [20.5 – 24.5]
	Pac. 6000 – 15 días para estimar	0.7	1.3	Función de salida, polinomio de orden 3	7.7
		Pac. 6000 – 30 días para estimar	0.7		1.3
	Pac. 6000 – 15 días para estimar, validación en el ultimo segmento	0.7	32.8		30.2
	Pac. 6000 – 30 días para estimar, validación en el ultimo segmento	0.7	32.8		35.6
2 hs.	Phase 1	49.1 [38.2 – 52.2]	42.3 [30.2 – 59.8]	Función de salida, polinomio de orden 1	18.5 [9.7 – 24.5]
		GV2B	6.4 [7.1 – 5.8]		7.2 [6.6 – 8.8]
	Pac. 6000 – 15 días para estimar	7.3	8.0	Función de salida, polinomio de orden 3	19.9
		Pac. 6000 – 30 días para estimar	7.3		8.0
	Pac. 6000 – 15 días para estimar, validación en el ultimo segmento	7.3	42.3		41.1
	Pac. 6000 – 30 días para estimar, validación en el ultimo segmento	7.3	42.3		40.7

Tabla 3.3: Resultados de p-cga para ambos horizontes de predicción, para cada grupo, y para cada predictor.

PH	Data	Predictor		
		FFNN	Wiener	ARX
		A B CDE	A B CDE	A B CDE
1h.	Phase 1	95.6	94.1	94.2
		4.5	5.1	5.2
		0.9	0.8	0.6
	GV2B	100	93.8	100
		0	5.7	0
		0	0.5	0
	Pac. 6000 – 15 días para estimar	100	100	100
0		0	0	
0		0	0	
Pac. 6000 – 30 días para estimar	100	100	100	
	0	0	0	
	0	0	0	
Pac. 6000 – 15 días para estimar, validación en el ultimo segmento	61.2	65.8	100	
	38.8	34.2	0	
	0	0	0	
Pac. 6000 – 30 días para estimar, validación en el ultimo segmento	61.2	59.4	100	
	38.8	40.3	0	
	0	0.3	0	
2 hs.	Phase 1	64.4	88.6	61.8
		27.1	10.1	30.9
		8.5	1.3	7.3
	GV2B	99.6	82.5	99.6
		0.4	16.1	0.3
		0	1.4	0.1
	Pac. 6000 – 15 días para estimar	99.8	86.1	100
0.2		13.9	0	
0		0	0	
Pac. 6000 – 30 días para estimar	99.8	83.5	100	
	0.2	16.4	0	
	0	0.1	0	
Pac. 6000 – 15 días para estimar, validación en el ultimo segmento	50.8	50	100	
	48.8	50	0	
	0.4	0	0	
Pac. 6000 – 30 días para estimar, validación en el ultimo segment	50.8	47.1	100	
	48.8	51.6	0	
	0.4	1.3	0	

Tabla 3.4: Promedio de los resultados para RMSE y porcentajes en zonas de grilla de Clarke, de los obtenidos entre los nueve pacientes del grupo Phase 1, para cada consideración diferente (6 diferentes) de las entradas o características del modelo, y para cada horizonte de predicción. Con uno y dos asteriscos en los resultados de RMSE se busca destacar aquellas condiciones que dieron el mejor y el segundo mejor resultado para cada horizonte de predicción.

	Condición	RMSE 60 min.	RMSE 120 min.	Zona grilla de Clarke	Porcentajes para 60 min.	Porcentajes para 120 min.
Promedio entre los nueve pacientes	i)	**13.627	*18.469	A	*94.128	*88.559
				B	5.135	10.055
				C-D-E	0.737	1.386
	ii)	*13.549	**19.027	A	93.618	84.845
				B	5.162	13.651
				C-D-E	1.22	1.504
	iii)	18.034	24.747	A	89.280	77.760
				B	9.308	18.985
				C-D-E	1.412	3.255
	iv)	13.721	24.700	A	94.093	70.625
				B	4.885	21.104
				C-D-E	1.022	8.271
	v)	15.055	27.695	A	92.506	69.777
				B	6.568	25.080
				C-D-E	0.926	4.143
	vi)	13.992	21.541	A	92.538	82.155
				B	6.578	15.845
				C-D-E	0.884	2.000

3.7. Filtros para pulsos de insulina y CH.

Se mostrarán a continuación las ecuaciones que componen los filtros con los que se pre-procesan los impulsos de insulina y CH. En [Tabla 3.5](#), aparecen los parámetros que se consideran en los filtros, los cuales corresponden a valores medios de una población.

El filtro lineal que pre-procesa las dosis de insulina $I(t)$ es descrito por las ecuaciones:

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_{a1} + k_d)I_{sc1}(t) + I(t) \quad (3.5)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d I_{sc1}(t) - k_{a2} I_{sc2}(t) \quad (3.6)$$

$$\dot{I}_p(t) = k_{a1} I_{sc1}(t) + k_{a2} I_{sc2}(t) - (m_2 + m_4) I_p(t) + m_1 I_l(t) \quad (3.7)$$

$$\dot{I}_l(t) = (m_1 + m_3) I_l(t) + m_2 I_p(t) \quad (3.8)$$

$$m_2 = 0.6 \frac{C_L}{H_{Eb} \cdot V_i \cdot BW} \quad (3.9)$$

$$m_3 = \frac{H_{Eb} \cdot m_1}{1 - H_{Eb}} \quad (3.10)$$

$$m_4 = 0.4 \frac{C_L}{V_i \cdot BW} \quad (3.11)$$

Mientras que el filtro no-lineal que pre-procesa los CH ($M(t)$) de las ingestas está dado por:

$$Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) \quad (3.12)$$

$$\dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri}Q_{sto1}(t) + M(t) \quad (3.13)$$

$$\dot{Q}_{sto2}(t) = k_{gri}Q_{sto1}(t) - k_{empt}Q_{sto}(t)Q_{sto2}(t) \quad (3.14)$$

$$\dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs}Q_{gut}(t) + k_{empt}Q_{sto}(t)Q_{sto2}(t) \quad (3.15)$$

$$R_a(t) = \frac{ff \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} \quad (3.16)$$

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{(k_{max} - k_{min})}{2} \left\{ \tanh \left[\frac{5}{2d(1-b)} (Q_{sto} - b \cdot M(t)) \right] - \tanh \left[\frac{5}{2dc} (Q_{sto} - d \cdot M(t)) \right] + 2 \right\} \quad (3.17)$$

Tabla 3.5: Valores de los parámetros considerados para los filtros.

Parámetro	Valor	Unidad
k_{gri}	0.0558	[1/min]
k_{max}	0.0558	[1/min]
k_{min}	0.008	[1/min]
k_{abs}	0.0568	[1/min]
b	0.82	[-]
d	0.01	[-]
ff	0.9	[-]
k_{a1}	0.004	[1/min]
k_{a2}	0.0182	[1/min]
k_d	0.0164	[1/min]
m_1	0.1766	[1/min]
V_i	0.05	[L/kg]
C_L	1.1069	[L/min]
k_{abs}	0.01193	[1/min]
k_τ	0.0893	[1/min]

En tanto que la versión lineal para la generación de la tasa de aparición de glucosa en plasma ($R_a(t)$) viene dado por las ecuaciones:

$$\dot{Q}_1(t) = -k_\tau * Q_1(t) + M(t) \quad (3.18)$$

$$\dot{Q}_2(t) = -k_{abs} * Q_2(t) + k_\tau * Q_1(t) \quad (3.19)$$

$$R_a(t) = (Q_2(t) * k_{abs} * ff)/BW \quad (3.20)$$

3.8. Nomenclatura

3.8.1. Modelos para predicción y Resultados.

GV2B, Phase 1 Dos conjuntos de datos diferentes.

(k) Representación del tiempo discretizado.

$u(k)$ Entradas a los modelos para predicción, $[U]$ para el caso de insulina, $[g]$ para el caso de CH, $[mg/dl]$ para el caso de glucosa en sangre, $[-]$ para el caso de factor de multiplicación de la sensibilidad a la insulina.

R_u Función de covarianza de las entradas $u(k)$.

n Orden de los modelos. Para los modelos no-lineales orientados a bloques de tipo Wiener equivale a la suma de los órdenes de los polinomios (en función del retardo unitario) de numerador y denominador de la función transferencia del bloque lineal. Para los modelos ARX equivale a la suma del máximo retardo con el que se mide la salida y el máximo retardo con el que se mide la entrada.

\bar{R}_n Matriz Toeplitz con los términos de la función de covarianza de $u(k)$ desde el término en la etiqueta 0 hasta el término en la etiqueta $n-1$.

$x_w, G(q^{-1}), q, y_w, f(\cdot), C_{w,0}, C_{w,3}, C_{w,2}, C_{w,1}, F_1$ hasta $F_{na}, B_{w,0}$ hasta $B_{w,nb}, k$. Pertenecientes a la nomenclatura de Modelo no-lineal orientado a bloques de tipo Wiener, ver **Capítulo 2 (Sección 2.6)**.

FFNN Red Neuronal feed-forward (Feed-Forward Neural Network en inglés).

$y(t)$, $[mg/dl]$ Glucosa en sangre predicha por red neuronal.

x_i i -ésima entrada a modelo FFNN luego de ser pre-procesada (llevar a media 0 y varianza 1).

w_0 Peso correspondiente a entrada de *bias*.

w_j , Pesos de la capa de salida de la FFNN.

w_{ji} , Pesos de la capa intermedia de la FFNN.

$\varphi(v)$, Función no-lineal de activación de las neuronas de la capa intermedia de la FFNN. v Variable dependiente cualquiera.

N Cantidad total de datos que se disponen para el proceso de identificación.

RMSE Raíz cuadrada del cuadrado del error medio (Root Mean Square Error, en inglés).

p-CGA Abreviación de la Grilla de Análisis de Clarke. Lo representan las Zonas A, B, C, D y E.

$Yr(k)$, $Ymedido$ En ambos casos representa la glucosa en sangre real (en un caso para la representación del RMSE en otro para el uso de la Grilla de Clarke).

$Ys(k)$, $Ypredicho$ En ambos casos representa la glucosa en sangre simulada o predicha por cualquiera de los predictores utilizados.

3.8.2. Filtros para pulsos de Insulina y CH.

Para los parámetros y variables del filtro para Insulina y del filtro no-lineal para CH ver nomenclatura de **Capítulo 2 (Sección 2.6)**.

Para filtro lineal para CH:

$M(k)$ o $M(t)$ Señal de CH para tiempo discreto o continuo respectivamente.

$Q_1(t)$ y $Q_2(t)$ [mg] Compartimentos que representan el transporte de glucosa en el intestino.

k_τ [1/min] Constante de velocidad asociadas con la absorción oral de glucosa.

k_{abs} [1/min] Constante de velocidad asociadas con la absorción oral de glucosa

Para R_a , ff , BW Ver **Capítulo 2 (Sección 2.6)**.

CAPÍTULO 4

Predicción de la concentración de glucosa en sangre con una familia de modelos de corto y largo término

4.1. Introducción

En los capítulos anteriores se trabajó fundamentalmente en analizar variantes de modelos derivados de datos que se encontraron en la literatura. El análisis previo nos condujo a evaluar en profundidad esas alternativas y a concluir que proponer una combinación inteligente de determinados modelos podrían capturar mejor la complejidad asociada a la dinámica glucémica. Planteamos esa hipótesis generó una propuesta novedosa que consideramos una de las principales contribuciones de la tesis. En este contexto, se realiza una caracterización de modelos de corto y largo término y a la combinación de éstos la denominamos Modelo Global (GM, por sus iniciales en inglés). Esto es, tomando en cuenta los datos de pacientes con DMT1, en condiciones de estilo de vida libre, el objetivo principal es que el modelo global sea capaz de capturar eficientemente la variabilidad inter- e intra-paciente y que su vigencia tenga mayor representatividad en períodos más prolongados de tiempo que los reportados actualmente en la bibliografía. Esto permite disponer de modelos a medida de pacientes para realizar experimentos fuera de línea, estimar dietas más adecuadas y fundamentalmente las dosis de insulina a suministrar. Además, genera las herramientas que posibilitan modificar el diseño de algoritmos de control, principalmente aquellos basados en modelos, implementables en las tecnologías de páncreas artificial. En los capítulos previos se ha brindado una reseña histórica de la evolución de muchos tipos de modelos que han sido propuestos para abordar la difícil problemática de la predicción del comportamiento dinámico de la glucemia. Lo novedoso de esta propuesta consiste en generar alternativas de combinación de modelos de corto y largo plazo que actúan sinérgicamente aportando sus mejores capacidades en los respectivos escenarios. Por ello, en las etapas previas se estudiaron exhaustivamente los beneficios y falencias de cada técnica de modelado para capturar el patrón de comportamiento persistente en el largo plazo y en horizontes de corto plazo de 60 minutos. En el espectro de datos históricos de los 60 pacientes que se disponen, si bien se ha notado que la selección

de los modelos a combinar está estrechamente vinculada con las características inherentes de los pacientes se ha logrado desarrollar una metodología sistemática generalizada. Esta consiste en una primera etapa para obtener un modelo promedio de predicción de largo término (ALTPM, por sus iniciales en inglés), considerando insulina y carbohidratos (CH) como entradas y glucemia como salida. Luego, las predicciones del ALTPM junto con los datos históricos permiten obtener estadísticamente un modelo de intervalo de predicción también de largo término (ILTPM, por sus iniciales en inglés), capaz de definir el rango de variaciones de glucemia. En el trabajo de Tesis se ha impuesto la condición de que por lo menos el 65% de los datos obtenidos durante el tiempo demandado para los experimentos realizados con los pacientes se encuentre dentro del rango del modelo de intervalo. Se espera así disponer de dos modelos de largo término capaces de incluir el comportamiento de la glucemia para largos períodos de tiempo y que, al menos, sean representativos por varios meses. A su vez, se propone combinar estos modelos con un predictor no lineal orientado a bloques de tipo Wiener junto con dos clasificadores de Árbol de Decisión (DT) para mejorar tanto la predicción a 60 min. (corto plazo) y el modelo de intervalo generado previamente. El primer DT (AD) estaría trabajando como un mecanismo de supervisión que opta por seleccionar la mejor predicción alternando (switchando) entre la salida del Wiener y la del ALTPM. Esta propuesta conforma un modelo global que, por su funcionamiento de selección basada en condiciones específicas, se denomina SAWN. También se emplea un segundo DT (AD2) para la selección de un nuevo modelo de intervalo evaluando entre la calidad de las predicciones del Wiener y del ILTPM. Por otro lado y en base a la experiencia descrita en los capítulos previos, el modelo ARX también ofreció buenas posibilidades de predicción para varios pacientes. Por ello también se analizó la misma estructura de modelo global pero implementada con ARX en lugar del Wiener.

Una segunda alternativa de combinación, propuesta para mejorar las predicciones a corto término, consiste en emplear una aproximación particular basada en el Filtro de Kalman para estimar dos parámetros de peso. En principio esto permite realizar el seguimiento de la glucemia del paciente con un horizonte de predicción de 5 minutos. Se encontró que, a través de la metodología del modelo global, es factible extender el horizonte de predicción a 60 minutos. Para ello, los pesos arriba mencionados afectan las predicciones del ILTPM para mejorar la calidad de las estimaciones que son evaluadas con el índice RMSE. Se presentan resultados para esta metodología usando datos para dos pacientes reales que participaron de experimentos de PA. Adicionalmente, se comparan los beneficios de implementar esta metodología con el uso de solo ALTPM y solo modelo Wiener (o ARX) para predicciones a 60 min.. En este capítulo se presentan los resultados tabulados de 6 pacientes que configuran un panorama amplio de patrones glucémicos, disponiendo de 30 días de datos históricos para los mismos. Adicionalmente se incluyen los resultados de un séptimo paciente del cual se dispone de 5 meses de datos que permiten evaluar la vigencia de la predicción del modelo global para largos períodos de tiempo. Las comparaciones se llevan a cabo empleando métricas de error cuadrático ampliamente utilizadas en este campo y que conduce a obtener conclusiones rigurosas a cerca de las reales posibilidades de la presente propuesta.

Diversos trabajos en la literatura han abordado la idea de estimar modelos que representen la evolución glucémica frente a dosis de insulina e ingestas de carbohidratos por largo término, ya sea en situaciones post-prandiales (4-5 hs.) o por uno o más días. Estos modelos, de acuerdo a su complejidad, pueden dividirse en modelos de primeros principios (máximos), como los desarrollados por [Dalla Man et al. \(2006a-b, 2007a-b\)](#) denominado Uva/Padova), [Sorensen et al. \(1985\)](#) o [Hovorka et al. \(2004a-b\)](#); y cuyas ecuaciones diferenciales representan el metabolismo a través del cual se genera la glucemia en el organismo humano. Los parámetros de estos modelos son de difícil estimación y requieren de diferentes ensayos para obtenerlos. Si bien se han utilizado en general estos modelos, sobre todo el de Uva/Padova para pruebas de algoritmos de control previos a ensayos clínicos en pacientes, los mismos no pueden tener en cuenta muchos de los efectos que los modifican en gran medida como por ejemplo el estrés.

Dentro de los modelos derivados de datos, también denominados mínimos, podemos separar aquellos que han sido estimados para representar la dinámica post-ingestas, y en consecuencia, su predicción se corresponde para horizontes de hasta 5 hs. Dentro de este grupo se citan [Kirschteiger et](#)

al. (2014), Cescon et al. (2014), Bock et al. (2015), Percival et al. (2010), Toffanin et al. (2019). Todos estos modelos se corresponden con funciones transferencias representativas de la dinámica glucosa-insulina y glucosa-CH, y los órdenes de las mismas varían entre 2 y 3, excepto en Toffanin et al. (2019) cuyo orden de la dinámica glucosa-insulina es 4. La forma de obtener estos modelos fue tomándolos como cajas negras, estimando todos sus parámetros directamente de la evolución glucémica y del valor que tomó la entrada; para esto se ha buscado en ciertos casos obtener la evolución de la glucosa para insulina de forma aislada que la evolución de glucosa para carbohidratos.

Con la idea de simular la glucemia para períodos mayores como ser uno o más días, surgen modelos similares a los mencionados en el párrafo anterior con la presencia de un término afin -Ruan et al. (2017), Magdelaine et al. (2015), Godoy et al. (2018)- que se diferencian entre sí en la cantidad de parámetros elegidos para modelar la glucemia frente a insulina y carbohidratos. Magdelaine et al. (2015) propone una dinámica de tercer orden para cada entrada con dos polos iguales entre sí y un tercero correspondiente a un integrador; esto tiene como fin poder computar directamente de los parámetros las herramientas utilizadas en la terapia funcional de insulina (tasa de insulina basal y factor de sensibilidad a la insulina). Este modelo es estimado y validado con hasta dos días de datos. Ruan et al. (2017) opta por considerar el tercer polo diferente a un polo en el origen, y su modelo, aunque estimado en intervalos de un día, es validado a lo largo de casi 12 semanas de datos para diferentes pacientes y se discute la variación diaria de los parámetros. Así como en Godoy et al. (2018) aquí se buscará incrementar los grados de libertad a la hora de ajustarse el modelo a partir de incrementar los parámetros del mismo, proponiendo que las tres dinámicas asociadas a cada entrada pudieran ser diferentes entre sí. A su vez se buscará validar un mismo modelo en dos a tres días como en el caso de Godoy et al. (2018), utilizando datos extraídos de pacientes con estilo de vida libre, y por lo tanto con una fuerte influencia de variables no medidas como el estrés. Para que el modelo propuesto resulte más preciso a la hora de la predicción, teniendo en cuenta los factores extras mencionados, se contemplará un modelo de intervalo obtenido a partir de la predicción del modelo lineal de largo término (ALTPM) y del desvío estándar y el valor medio de los residuos entre dicha predicción y la glucemia real.

Por último, mediante la utilización de un filtro de Kalman se relacionarán los límites del modelo de intervalo para hacer un seguimiento instante a instante de la glucemia; y, mediante las estimaciones del mencionado filtro de Kalman, se propondrá y utilizará en los capítulos siguientes una curva de variación promedio de tales estimaciones luego de cada tipo de ingesta (desayuno, almuerzo y cena). Esto con el objetivo de presentarles a los controladores una variación glucémica similar a las vistas en los datos de pacientes diabéticos reales no controlados.

4.2. Modelo global para pacientes diabéticos

4.2.1. Datos experimentales para la generación de modelos

Los datos que se utilizan corresponden a los ya presentados bajo el nombre del estudio del que se obtuvieron, Phase 1 of NIH/NIDDK RO1 DK 085623. En este caso se utilizan datos de seis pacientes con los detalles generales de los datos presentados en **Capítulo 3**, y con los detalles particulares de cada uno de los seis presentados en **Tabla 4.1**. Se agregó también el paciente ya presentado en el **Capítulo 3**, de 5 meses de datos.

4.2.2. Obtención de largo término (ALTPM)

Se propone representar las relaciones dinámicas entre insulina-glucemia y CH-glucemia usando un modelo mínimo promedio de 5º orden orientado a control, para cada paciente.

El modelo usado aquí está inspirado en los presentados en Magdelaine et al. (2015) y Ruan et al. (2017), que consiste en un modelo representado en espacio de estados por las Ecuaciones (4.1-4):

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) + Ef \quad (4.1)$$

$$A = \begin{bmatrix} -1/\theta_8 & -\theta_1 & 0 & \theta_2 & 0 \\ 0 & -1/\theta_3 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1/\theta_4 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1/\theta_5 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -1/\theta_6 \end{bmatrix} \quad (4.2)$$

$$B = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix}, Ef = \begin{bmatrix} \theta_7 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (4.3)$$

$$y_{model}(t) = [1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0]x(t). \quad (4.4)$$

Tabla 4.1: Estadísticas de los pacientes.

ID Paciente	Valor medio CGM (mean)	% de tiempo en rango saludable	Desvío estándar de la CGM (sd)	% de tiempo dentro de $mean \pm sd$
5002	123.1 mg/dl	75.8	49 mg/dl	69.6
5011	155.6 mg/dl	63.4	56 mg/dl	66.1
5016	140.3 mg/dl	74.1	52 mg/dl	69.7
5021	138.1 mg/dl	73.3	55 mg/dl	70.8
5041	99.2 mg/dl	76.2	36 mg/dl	71.9
5051	135.5 mg/dl	61.1	72 mg/dl	73.6
6000	142.5 mg/dl	83.0	47 mg/dl	72.8

El primer estado describe las dinámicas de la glucemia, los siguientes dos estados representan la dinámica de absorción de la insulina y los últimos dos estados las dinámicas de absorción de CH; $u(t)$ comprime las dos entradas: insulina [U/min.] e ingestas 10^{-3} [mg/min.] de CH. $y_{model}(t)$ [mg/dl] representa la glucemia modelada. Ef es un vector asociado con una entrada constante igual a 1 que relaciona el balance neto entre producción endógena de glucosa y el consumo de glucosa ínsulo-independiente (por ej. del cerebro).

Los 8 parámetros θ_i son estimados para cada paciente tomando en cuenta dos días de datos para estimación, y validando de dos maneras: usando los siguientes tres días de los usados para estimación, o validando en el total de los días recolectados para cada paciente. Se utiliza una enhanced scatter búsqueda comenzando de un único posible vector inicial de parámetros, como se detalla en [Egea et al. \(2007\)](#) e implementando con la Toolbox de MatLab llamada "AMIGO", descrita en [Balsa-Canto et al. \(2010\)](#); esta aplicación implementa la función `fmincon()` de la Toolbox de optimización de MatLab como solver local para mejorar el error cuadrático en las iteraciones realizadas por el algoritmo de enhanced scatter búsqueda.

4.2.3. Obtención del modelo de intervalos (ILTPM)

El modelo de intervalo se caracteriza por tener una salida que no se corresponde con una única predicción de la variable de interés, sino con el rango en el que se espera que se encuentre dicha variable. Este tipo de modelado es útil para lidiar con variaciones intra-pacientes de los parámetros de un Modelo Promedio de cada paciente.

Luego de estimar el ALTPM se calcula el valor medio y el desvío estándar (μ y σ respectivamente) de los residuos $r(t) = y_{real}(t) - y_{model}(t)$, siendo y_{real} las mediciones reales del sensor glucémico (CGM). De esta manera se pueden obtener límites inferior y superior, L y U respectivamente, a partir del siguiente cálculo $[L, U] = [\mu - \sigma, \mu + \sigma]$. Luego se calcula $y_{model2}(t) = y_{model}(t) + [L, U]$, donde $y_{model2}(t)$ es el modelo de intervalo. En este trabajo se ha adoptado como criterio que el rango para y_{model2} contenga como mínimo el 65% de los datos reales dentro de rango establecido por sus límites. Para ello se toma como referencia la inecuación de Chebyshev-Cantelli que establece que la probabilidad $P(|r_v - \mu| \geq \sigma) \leq 50\%$, donde r_v es cualquier variable con distribución gaussiana, id est. el porcentaje estimado de puntos dentro del intervalo será mayor a 50% si se representan los límites del mismo como $[L, U] = [\mu - \sigma, \mu + \sigma]$. En este caso no siempre es posible asegurar que los residuos aquí utilizados $-r(t)$ sigan una distribución gaussiana, no obstante la inecuación Chebyshev-Cantelli es usada como punto de partida para realizar una estimación iterativa para determinar el múltiplo que debe afectar a σ para la obtención de los límites capaces de incluir el 65% de la masa de datos del paciente. Se establece una relación de compromiso entre el ancho del intervalo dado por tal desvío estándar y la cantidad de puntos que se encuentran dentro del intervalo en la estimación del mismo. Una técnica similar se emplea en [Kushner et al. \(2018\)](#) donde los autores estiman modelos con capacidad de predicción de hasta 120 min. en adelante. Para ello utilizan una parte estocástica descrita por un modelo de intervalo donde $[L, U] = [\mu - 4\sigma, \mu + 4\sigma]$ para garantizar un 99% de puntos dentro de los límites del modelo. Como el desvío estándar σ es el factor que define el ancho entre límite superior e inferior del modelo de intervalo, se puede asegurar un mayor porcentaje de datos dentro de los límites tomando por ejemplo varios múltiplos de σ para establecer el ancho del intervalo. No obstante, habiéndose aquí asegurado como mínimo un 65% de datos dentro de los límites se opta por un ancho menor del intervalo de la manera ya presentada $[y_{model}(t) + \mu - \sigma, y_{model}(t) + \mu + \sigma] = [y_{model,L}(t), y_{model,U}(t)]$.

4.2.4. Obtención de modelos de corto término

En esta sección se presentan las dos alternativas con que se propone mejorar las predicciones para horizontes de 60 minutos

4.2.4.1 Modelo de corto término basado en una aplicación de Filtro de Kalman para estimación de variables de peso

En esta sub-sección se propone la construcción de un predictor a 60 min. basado en una aplicación específica del Filtro de Kalman (KF). Usualmente el KF [-Welch y Bishop \(1998\)-](#) direcciona el problema a la estimación del estado $x_{kf} \in R^n$ de un proceso en tiempo discreto gobernado por las ecuaciones en diferencias lineales estocásticas:

$$x_{kf}(k + 1) = A_{kf}x_{kf}(k) + B_{kf}u_{kf}(k) + \omega_{kf}(k) \quad (4.5)$$

Con una medición $z_{kf} \in R^m$

$$z_{kf}(k) = H_{kf}(k)x_{kf}(k) + v_{kf}(k) \quad (4.6)$$

ω_{kf} y v_{kf} corresponden al ruido del proceso y en la medición, donde se considera ruido blanco con distribución normal de probabilidad $p(\omega) \sim N(0, Q)$ y $p(v) \sim N(0, R)$ y asumiéndose independientes uno del otro. $Q \in R^n$ mientras que $R \in R^m$. Q y R son las matrices de covarianza del ruido del proceso y del error de la medición respectivamente.

El filtro estima los estados del proceso en un determinado instante de tiempo y luego calcula la diferencia entre entradas ruidosas y la salida evaluada con la nueva estima del estado del proceso. Las ecuaciones del KF se dividen en dos grupos: ecuaciones de actualización en el tiempo (predictor), y de actualización de la medición. Las ecuaciones de actualización en el tiempo son responsables de proyectar en el tiempo futuro las estimas actuales de los estados y de la covarianza del error para obtener una estima a priori para el siguiente paso. Las ecuaciones de actualización de la medición son

responsables de obtener realimentación incorporando una nueva medición del proceso real en la estima a priori para obtener una estima a posteriori mejorada.

Las ecuaciones originales del KF actuando como predictor son

$$\hat{x}_{kf}^-(k+1) = A_{kf} \hat{x}_{kf}^-(k) + B_{kf} u_{kf}(k) \quad (4.7)$$

$$\hat{P}_{kf}^-(k+1) = A_{kf} P_{kf}^-(k) A_{kf}^T + Q \quad (4.8)$$

donde $P_{kf}^- = E[e_{kf}^- e_{kf}^{-T}]$ es la covarianza del error a priori, y el error a priori es $e_{kf}^- = x_{kf} - \hat{x}_{kf}^-$.

Las ecuaciones originales de actualización de la medición son:

$$K_{kf}(k) = P_{kf}^-(k) H_{kf}^T(k) (H_{kf}(k) P_{kf}^-(k) H_{kf}^T(k) + R)^{-1} \quad (4.9)$$

$$\hat{x}_{kf}(k) = \hat{x}_{kf}^-(k) + K_{kf}(k) (z_{kf}(k) - H_{kf}(k) \hat{x}_{kf}^-(k)) \quad (4.10)$$

$$P_{kf}(k) = (I - K_{kf}(k) H_{kf}(k)) P_{kf}^-(k) \quad (4.11)$$

donde $P_{kf} = E[e_{kf} e_{kf}^T]$ es la covarianza del error a posteriori, donde el error a posteriori es $e_{kf} = x_{kf} - \hat{x}_{kf}$.

En este trabajo se adopta para todo $A_{kf}=1$, $u_{kf}=0$ para todo k , $z_{kf}(k)=y_{real}(k)$, $H_{kf}(k)=[y_{model,L}(k) \ y_{model,U}(k)]$ y $x_{kf}(k)=[w_1(k); w_2(k)]$; donde $y_{real}(k)$ es la medición real de glucosa dada por el sensor "continuo"; las matrices Q y R adquieren las dimensiones 2×2 y 1×1 respectivamente, y por simplicidad se toma Q como una matriz diagonal con los elementos diagonales iguales, e iguales a la incógnita inicial Qr ; tal que $Q=Qr \cdot [1 \ 0; 0 \ 1]$. Tomando en cuenta la estimación a 5 min. del KF es posible determinar dos parámetros de peso, $w_1(t)$ y $w_2(t)$, que permiten expresar la glucemia real e incierta como una función de los límites inferior y superior del modelo de intervalo ya mencionado. Luego se propone estimar la glucosa en sangre como: $\hat{y}_{GM,KF}(t) = w_1(t) y_{model,L}(t) + w_2(t) y_{model,U}(t)$, donde $\hat{y}_{GM,KF}(t)$ representa la predicción del Modelo Global (GM) basado en el filtro de Kalman, w_2 es estimado cada instante de tiempo por el KF y por simplicidad w_1 se toma igual a 1. Con esta estimación y manteniendo constante w_2 (de acuerdo al último valor estimado del mismo) a lo largo de 60 min. se puede extender el horizonte de predicción de la aplicación basada en KF a 60 min.. En [Figura 4.1](#) se presenta un esquema de la propuesta que muestra el procedimiento completo que combina el KF y el modelo de intervalo a largo plazo ILTPM mediante estimación de variables de peso. En la misma figura las líneas punteadas representan el mecanismo de actualización de los pesos en el caso de que ambos se estimen y se consideren variables.

Una breve descripción de la metodología completa empleando Filtro de Kalman se describe a continuación:

1. Con dos días de datos estimar los 8 parámetros del ALTPM dado por las Ecuaciones (4.1-4.4).
 2. Obtener μ y σ para calcular los límites inferior y superior el ILTPM como $y_{model,U}(t)=y_{model}(t)+\mu+\sigma$ y $y_{model,L}(t)=y_{model}(t)+\mu-\sigma$.
 3. Trabajando con el KF, y tomando $T_s=5min$.
Para $k=0$:(total de mediciones CGM-1)
 - Correr el KF para obtener $[w_1 \ w_2]$ de $y_{real}(kT_s)$ y calcular $y_{model,L}(kT_s)$ y $y_{model,U}(kT_s)$ tal que $\hat{y}_{GM}(kT_s) = w_1(kT_s) y_{model,L}(kT_s) + w_2(kT_s) y_{model,U}(kT_s)$.
 - Estimándose $y_{model,L}(kT_s+60 \ min.)$ calcular $y_{GM}(kT_s+60 \ min.)=w_1(k) y_{model,L}(kT_s+60 \ min.)+w_2(k) \cdot y_{model,U}(kT_s+60 \ min.)$.
 - Usar $y_{model}(kT_s+60 \ min.)$ como la predicción a 60 min. del ALTPM.
- Fin

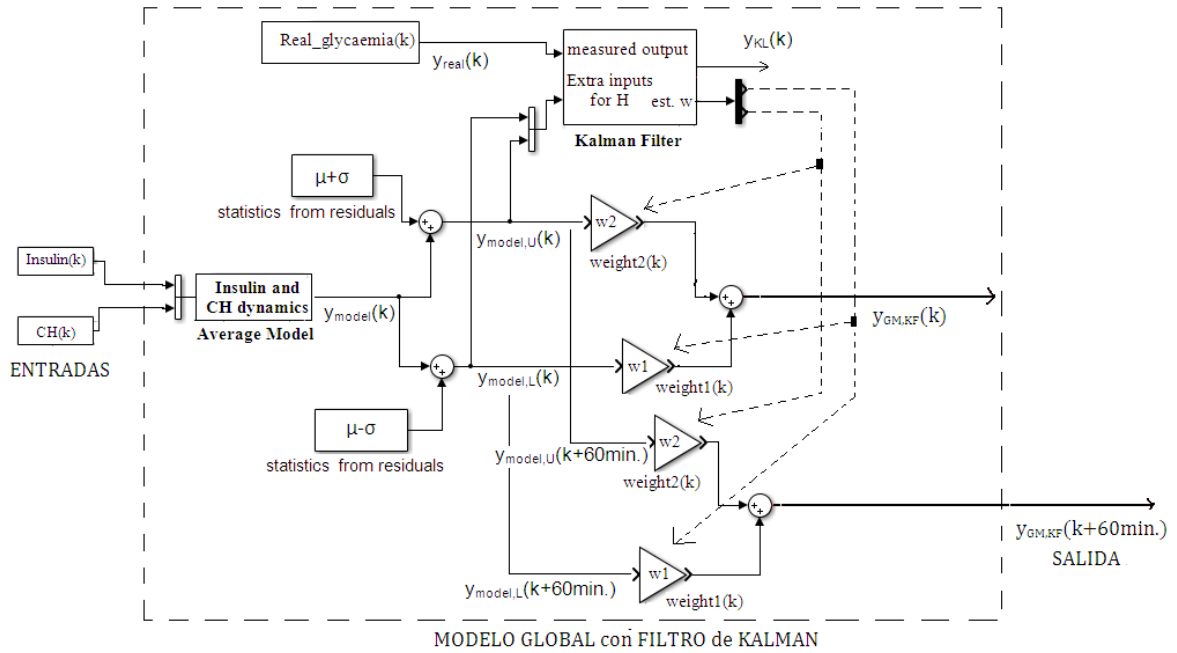


Figura 4.1: Diagrama en bloques de la metodología de obtención de GM a partir de las predicciones del modelo de intervalo (de largo término) y la aplicación de un filtro de Kalman*.

* k es una representación corta de $k \cdot T_s$, este último dado en minutos, con $T_s = 5 \text{ min.}$ el tiempo de muestreo de los datos de glucemia. $[y_{\text{model},L}(k), y_{\text{model},U}(k)]$ representa la salida del modelo de intervalo también denotada como $y_{\text{model},2}$.

4.2.4.2. Basado en DT combinado con modelos tipo Wiener o ARX

En esta sub- sección se propone emplear dos DT como técnica de supervisión capaz de seleccionar entre las predicciones provistas por los modelos de largo plazo en y las predicciones dadas por el modelo Wiener o ARX, de corto plazo. Esta novedosa alternativa permite tanto una selección más exacta de los límites entre los que se encontrará el valor real de glucemia (alternancia entre distintos modelos de intervalo), como la discriminación de cuál de los modelos dará una mejor estimación del valor de glucemia para un horizonte de 60 min..

El DT es una forma gráfica y analítica de representación de todos los eventos que pueden suceder a partir de una decisión asumida en cierto momento; luego permiten tomar la decisión probabilísticamente más acertada dadas ciertas posibles decisiones. Es un método utilizado para inferencia inductiva y para aproximación de funciones con valores de "target" discretos, donde dicha función aprendida es representada mediante el árbol: a esto se lo denomina *clasificación*. Los árboles representan una disyunción de conjunciones de restricciones en los valores de los atributos de las instancias; lo cual permitirá representar la salida del árbol de una manera lógica. Los algoritmos aquí implementados son tomados de [Quinlan et al. \(1983, 1986\)](#). Se define luego una propiedad denominada *Ganancia de Información*, que da una medida de cuan bueno es un atributo para separar las muestras en el conjunto de entrenamiento de acuerdo al valor deseado o de salida del AD. Esta propiedad es definida a partir del concepto de *Entropía* el cual da una idea de la impureza de una colección arbitraria de muestras:

$$Entropía(S) = -p_+ \log(p_+) - p_- \log(p_-) \quad (4.12)$$

$p_{+,-}$ son las proporciones de muestras de cada clase (valor de target o de salida: predicción única de glucemia de uno de los modelos, o bien predicción del intervalo de glucemia dada por uno de los modelos). Luego,

$$Ganancia\ de\ Información(S, At) = Entropía(S) - \sum_{v \in Values(At)} \frac{|S_v|}{|S|} Entropía(S_v) \quad (4.13)$$

Esto es la reducción esperada en la entropía obtenida a partir de particionar las muestras S de acuerdo al atributo At . $Values(At)$ es el conjunto de todos los posibles valores de At , S_v es el subconjunto de S para el cual el atributo At tiene el valor v . La *Ganancia de Información* es también interpretada como la información dada sobre el valor de la clase de salida, a partir del valor de algún atributo At . Esta medida es utilizada por el algoritmo para seleccionar el mejor atributo a cada paso en el crecimiento del árbol (a mayor ganancia mejor es el atributo).

En este trabajo las entradas utilizadas para clasificación son: la insulina inyectada en el pasado que está aún activa en el organismo en el presente (conocida como insulina a bordo, IOB por sus iniciales en inglés) y obtenida para el instante actual t . El cálculo de IOB se lleva a cabo a partir del modelo presentado en [Rosales et al. \(2018\)](#), con las ecuaciones:

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -K_{DIA}I_{sc1}(t) + u_i(t) \quad (4.14)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = -K_{DIA}I_{sc2}(t) + K_{DIA}I_{sc1}(t) \quad (4.15)$$

$$IOB(t) = I_{sc2}(t) + I_{sc1}(t) \quad (4.16)$$

donde $u_i(t)$ es la insulina inyectada en el tiempo t en [mU/min.] y K_{DIA} es fijo en 0.0099 min^{-1} (constante de velocidad del transporte subcutáneo de insulina); I_{sc1} y I_{sc2} [mU] representan compartimentos relacionados al transporte intersticial de insulina.

La salida actual del conjunto de datos que se presenta al primer algoritmo de DT (denominado AD) toma el valor 1 si 60 min. en adelante la glucosa real se encuentra dentro del intervalo dado por el ILTPM, y 0 si no es así, y en ese caso se switchea al intervalo dado por la predicción del modelo de tipo Wiener (o ARX para el paciente de 5 meses, ver Sección siguiente). En la [Figura 4.2](#) se presenta un diagrama en bloques de la metodología propuesta. A su vez allí se muestra un segundo DT (denominado AD2), que a partir de las mismas entradas pretende construir una predicción a 60 min., anticipando si el mejor predictor para ese horizonte será el ALTPM (entonces salida del AD2 igual a 1) o el modelo Wiener (salida del AD2 igual a 0, o modelo ARX para paciente de 5 meses).

Implementación utilizando el modelo orientado a bloques de tipo Wiener

Este modelo descrito en este capítulo fue utilizado en [Griva y Basualdo \(2018b\)](#) para pacientes cuyos datos corresponden a los descritos en el **Capítulo 3**. Todas las entradas de este modelo fueron detalladas en el mismo capítulo. La insulina en plasma se obtuvo a partir de los datos de insulina inyectada ($I(t)$ en [mU/min.]) y del filtro de pre-procesado. La segunda entrada es la tasa de aparición de glucosa en plasma obtenida a partir de las ingestas declaradas por los pacientes ($M(t)$ en [mg/min.]) con el filtro lineal de pre-procesado de las mismas. La tercera entrada son los valores actuales de glucosa en sangre (utilizados para la estimación del valor futuro en $t+60 \text{ min.}$). La cuarta entrada corresponde al factor de multiplicación de la insulina en plasma para las diferentes horas del día - tomado de [Toffanin et al. \(2013\)](#)- para contemplar la variación de la sensibilidad a la insulina debido al efecto del ritmo Circadiano.

La predicción del modelo Wiener realizada en el instante t para $t+60 \text{ min.}$ se la denomina en este Capítulo como $y_{predicted, Wiener}(t+60 \text{ min.})$ y permite definir un nuevo modelo de intervalo generando nuevos límites inferior y superior, a partir de lo representado en la **Sección 4.2.3**. Se consideran además los residuos definidos como: $r_w(t) = y_{predicted, Wiener}(t+60 \text{ min.}) - y_{real}(t+60 \text{ min.})$. Se parte de la hipótesis que la predicción de este modelo podría ser mejor en algunos períodos que la obtenida por el ALTPM. La evaluación entre ambas predicciones queda a cargo del DT responsable de corroborar si se cumplen determinadas condiciones para optar por la predicción del ALTPM como la más precisa. Caso contrario, será la predicción dada por el modelo Wiener la considerada de mayor exactitud. De manera que el uso

del DT permitirá ir alternando (switcheando) entre las predicciones de ambos modelos para mejorar la estimación de la glucemia para $t+60min$. a partir de datos en t .

El modelo de intervalo $y_{predicted,Wiener2}=y_{predicted,Wiener}+[Lw,Uw]$ es el obtenido a partir del modelo Wiener, con $[Lw,Uw]=[\mu_w-\sigma_w, \mu_w+\sigma_w]$, μ_w y σ_w el valor medio y desvío estándar respectivamente de los residuos $r_w(t)$. También, $y_{predicted,WienerL}(t)=y_{predicted,Wiener}(t)+Lw$ e $y_{predicted,WienerU}(t)=y_{predicted,Wiener}(t)+Uw$.

Finalmente se define $y_{model,3}$ como la combinación de $y_{model,2}$ y $y_{predicted,Wiener2}$ dada por el DT, cuya salida decide el switcheo entre las últimas dos salidas mencionadas.

Para el caso del paciente 6000 del que disponemos 5 meses de datos, se encontró que el modelo ARX resultó más eficiente que el Wiener. Por lo tanto para ese caso la metodología es la misma pero el ARX reemplazará al Wiener y se reconocerán las salidas de esos modelos cambiando los subíndices que contienen la palabra Wiener por ARX (mejor predictor a 60 min. en ese caso), e $y_{model,3}$ será la combinación de $y_{model,2}$ y $y_{predicted,ARX2}$. La obtención para el modelo ARX del modelo de intervalo sigue los mismos comentarios que para el modelo orientado a bloques no lineal tipo Wiener.

La implementación de esta metodología se muestra en la [Figura 4.2](#), donde previamente a su puesta en marcha se deben entrenar dos DTs empleando para ambos las entradas mencionadas en la **Sección 4.2.4.2**, utilizando dos días de datos. La salida del AD puede tomar sólo uno de dos valores posibles: un "1" si la glucemia real se encuentra dentro de los límites, estimados del modelo promedio ALTPM, 60 min. luego del tiempo t en el que ocurren las entradas; y un "0" si no es así, y en ese caso la glucemia real se estima que pueda caer dentro de los límites (más restringidos que ILTPM), estimados a partir del modelo Wiener (o ARX si se considera el paciente de 5 meses), para 60 min. luego del tiempo t en el que las entradas entran al sistema. El AD2 también toma solo uno de dos posibles valores: un "1" si dentro de los 60 min. a partir del instante actual en que se producen las entradas, el modelo Wiener (o ARX) se espera que dé la mejor predicción; y un "0" si el ALTPM dará la mejor predicción para las mismas consideraciones. Es decir que AD evalúa la mayor exactitud de los límites de la glucemia y AD2 la exactitud de la glucemia misma. En ambos casos la validación que confirmará la calidad de la estima de los parámetros de los DTs se realiza con los tres días subsiguientes de datos de los dos utilizados para el entrenamiento. En síntesis, la metodología implica seguir los siguientes pasos:

1. Utilizar dos días de datos para estimar los 8 parámetros del ALTPM dado por las Ecuaciones (4.1-4.4).
2. Obtener μ y σ para calcular los límites inferior y superior el ILTPM como $y_{model,U}(t)=y_{model}(t)+\mu+\sigma$ y $y_{model,L}(t)=y_{model}(t)+\mu-\sigma$.
3. Funcionamiento con los DTs

Para $k=0$:(total de mediciones CGM - 1)

- Calcular IOB y la integral de CH para las últimas 8 hs. hasta el instante presente, y la salida del ALTPM para dicho instante. Construir el vector de entradas del AD adicionando los valores en el instante presente de insulina y CH.
- Con las entradas correr el algoritmo del AD que dará: "1" si predice que para 60 min. luego del instante actual los mejores límites vendrán dados por el ILTPM; o "0" si no es así, y en ese caso estos vendrán dados por el modelo cuya salida es $y_{predicted,Wiener2}$ (o en forma equivalente $y_{predicted,ARX2}$ para el paciente de 5 meses de datos). Luego switcheando entre los posibles mejores modelos de intervalo obtenidos 60 min. en adelante se obtiene un modelo de intervalo swicheado, cuya salida se denomina $y_{model,3}$.
- Con las entradas correr el algoritmo resultante para el AD2 que dará: "1" si predice que la predicción del modelo Wiener es mejor que la del ALTPM para 60 min. luego del instante actual; o "0" si se da al revés. Luego switcheando entre los posibles mejores predictores a 60 min. en adelante se obtiene una salida swicheada denominada y_{SAWM} que corresponde a la salida de este *modelo global*.

Fin.

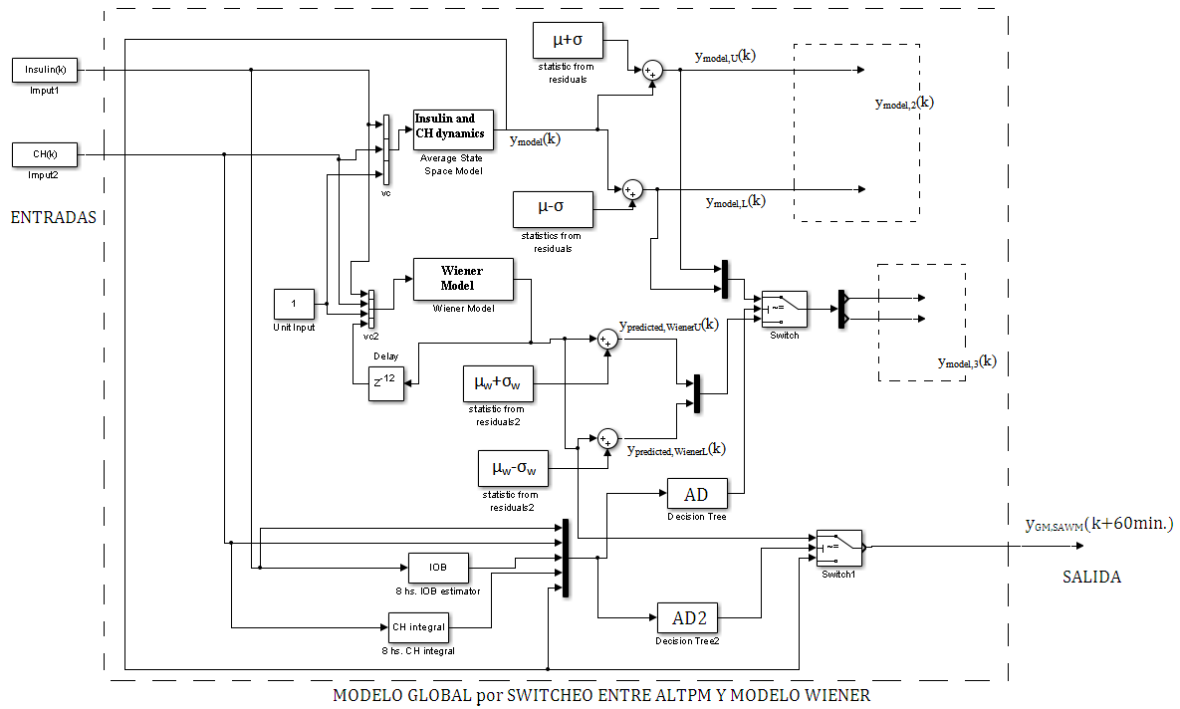


Figura 4.2: Diagrama en bloques de la metodología árboles de decisión y modelos Wiener o ARX. (k representa abreviadamente a $k \cdot Ts$, en [min.].

4.3. Resultados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos al aplicar las estrategias de modelo global propuestas previamente y evaluadas con los 7 pacientes seleccionados. En el uso de KF se debe determinar primeramente las matrices Q y R que se corresponden con las matrices de covarianza del ruido del proceso y del error de medición respectivamente; R resulta escalar pero Q queda determinada a partir de la elección del parámetro Qr ya mencionado. Los valores iniciales que se toman al azar son $R=1$ y $Qr=1e-5$; luego se varía Qr hasta que el KF resulte consistente y las mediciones reales CGM puedan ser seguidas con mínimo error por el mismo. Los resultados para el tuneo de estas matrices para los siete pacientes resultaron $Qr=0.1$ y $R=1$; si se toma en cuenta la estimación de una única variable de peso (ver **Sección 4.2.4.1**), entonces $Q=Qr$, es decir Q es escalar.

Para ambas alternativas aquí propuestas se usa RMSE -Ecuación (4.17)- como métrica para evaluar la calidad de las estimaciones a 60 min de los modelos considerados y seleccionar al mejor de ellos. Se utiliza también el $RMSE_2$ -Ecuación (4.18)- ya que se trata de una métrica típica empleada para los modelos de intervalo -Laguna et al. (2012)-:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{Nt} \sum_{k=1}^{Nt} (y_{real}(k) - y_{modeled}(k))^2} \quad (4.17)$$

$y_{modeled}$ de la Ecuación (4.17) puede ser, de acuerdo a la nomenclatura usada en este trabajo: y_{model} , $y_{predicted,Wiener}$ ($y_{predicted,ARX}$ para el caso del paciente 6000) y_{GM} , o y_{SAWM} dependiendo de qué modelo global se esté utilizando (ver **Figura 4.1**, o **Figura 4.2**).

$$RMSE_2 = \sqrt{\frac{1}{Nt} \sum_{k=1}^{Nt} e_k^2}, \quad e_k = \begin{cases} 0 & \text{if } y_{real}(k) \in [y_{model,L}, y_{model,U}] \\ y_{real}(k) - y_{model,U}(k) & \text{if } y_{real}(k) > y_{model,U}(k) \\ y_{model,L}(k) - y_{real}(k) & \text{if } y_{real}(k) < y_{model,L}(k) \end{cases} \quad (4.18)$$

En la Ecuación (4.18) Nt es el total de grupos de entradas-salida en los datos. La [Figura 4.3](#) muestra las variaciones en el tiempo del peso w_2 estimado para la aproximación que emplea KF. En la [Figura 4.4](#) se puede ver la salida del ALTPM y la salida del modelo de intervalo ILTPM.

En la [Tabla 4.2a](#) se presentan los RMSE para los siete pacientes tomando en cuenta 3 días de validación. La [Tabla 4.2b](#) muestra la contribución de los DTs junto con el ALTPM y el modelo tipo Wiener para fortalecer la estima de los límites de un modelo de intervalo switcheado, en términos de la métrica calculada según la Ecuación (4.18); se utiliza también aquí los mismos tres días ya mencionados para validación. Con el objetivo de analizar la incidencia de la cantidad de datos utilizados para validar el modelo, en la [Tabla 4.2c](#) se presentan los mismos ítems de la [Tabla 4.2a,b](#) pero con el set de validación ampliado a todos datos disponibles que se cuenta para cada paciente. En [Figuras 4.3-6](#) se presentan resultados gráficos para el paciente 5041. Este paciente fue elegido porque presenta bajo valor medio de glucosa y la desviación estándar de glucosa obtenida de los datos. Esto conduciría a evitar grandes excursiones de glucosa que en varios sistemas físicos presentan diversas no linealidades y la consiguiente pérdida de precisión cuando se emplean modelos lineales. Además, el paciente exhibe varias excursiones a la hipoglucemia (por debajo de 70 mg / dl). En este contexto, se debe notar que los modelos estimados se desempeñaron bien al predecir los peligrosos episodios de hipoglucemia mencionados (ver la [Figura 4.6](#)).

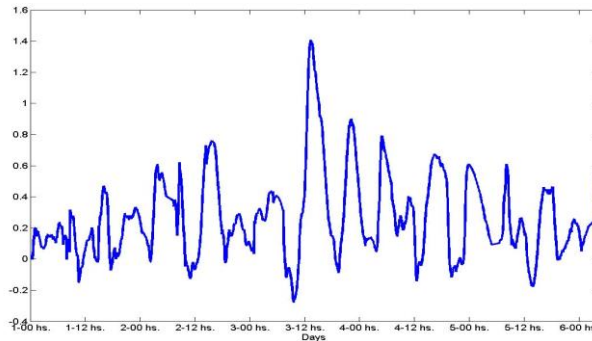


Figura 4.3: Peso estimado, w_2 .

Partiendo de la estructura del ALTPM se definen sus parámetros θ_i (θ_1 a θ_8) y luego se busca la construcción de un modelo de intervalo donde los parámetros se determinan a partir de la variación de los originales θ_i . Basados en el trabajo de [Laguna et al. \(2012\)](#) los parámetros del modelo de intervalo θ_j se calculan como: $\theta_i + \theta_j$, es decir hay un total de 16 θ_j , 8 de los cuales corresponden al modelo que generará el límite superior, y 8 al modelo que generará la curva del límite inferior. Estos nuevos parámetros son estimados de manera de minimizar la métrica de la Ecuación (4.18) y el ancho máximo del intervalo. Se utiliza para este propósito el mismo optimizador multi-objetivo, llamado e-MOGA -desarrollado en [Herrero et al. \(2007\)](#)-, que se utilizó en [Laguna et al. \(2012\)](#) para la minimización de las mismas métricas. La [Figura 4.5](#) muestra los nuevos límites obtenidos con esta última aplicación para el paciente 5041; en la [Tabla 4.3](#) se muestran los resultados correspondientes para los siete pacientes que se analizan.

En [Figura 4.6](#) (Superior) se muestra la comparación de las predicciones a 60 min. del ALTPM, el modelo Wiener y el Modelo Global obtenido con la aplicación basada en KF; en [Figura 4.6](#) (Inferior) se muestra una comparación entre las dos aplicaciones que derivan en un Modelo Global, la obtenida mediante KF y la obtenida mediante switcheo entre modelo Wiener y ALTPM. En [Tabla 4.4](#) se presentan los parámetros obtenidos para el ALTPM para los siete pacientes.

En [Figura 4.7](#) se presentan las entradas y la salida del árbol de decisión AD2, que permite la existencia del predictor switchheado. En la parte superior de las sub-gráficas se comparan la salida del AD2 (en azul) con la señal real (en rojo) usada como salida para validación. Las curvas corresponden a los tres días utilizados como conjunto de validación. En [Figura 4.8](#), con comentarios similares, se presentan las entradas y la salida del árbol de decisión AD, que permite la existencia de la salida $y_{model,3}$. En azul la predicción de AD, y en rojo la señal de validación. En la fase de teteo de los clasificadores se obtuvo para el AD2 un error de 8.3% en el conjunto de validación, y un error de 7.6% para el AD.

4.4. Discusión de los resultados

Los resultados presentados aquí se obtienen aplicando la metodología propuesta a siete pacientes que fueron elegidos de una población de sesenta individuos. Estos siete sujetos fueron seleccionados debido a que sus comportamientos glucémicos resultaban muy diferentes entre sí en relación con las mismas entradas. Las métricas RMSE y RMSE2 se calculan para cada uno de ellos. Los pacientes seleccionados presentaron resultados muy diferentes entre sí. El paciente N° 5041 tiene una media de glucemia menor al resto y también un menor desvío estándar de la variable como puede verse en la [Tabla 4.1](#); esto implica que al haber menores variaciones de glucemia las mismas pueden ser mejor modeladas con dinámicas lineales. Esto facilita el modelado, teniendo en cuenta las entradas que aquí se consideraron para los modelos, y para la rutina de identificación es más fácil encontrar un set de parámetros adecuado.

En las [Tablas 4.2a](#) y [4.2b](#) se muestran las métricas para comparar la calidad de predicción para las diferentes opciones aquí analizadas. La primera versión de los modelos se obtiene mediante el entrenamiento utilizando dos días de datos, mientras que para la validación se consideran los siguientes tres días. Por otro lado, también se probaron los resultados cuando los datos de validación se forman con los datos correspondientes a la totalidad de los días disponibles para cada paciente en lugar de utilizar sólo 3, manteniendo constante los dos días para el entrenamiento. A lo largo de este período más largo, se encontró que para todos los pacientes los valores de $RMSE_2$ aumentan como se muestra en la [Tabla 4.2c](#). Esto podría producirse porque en algunos períodos se detecta un comportamiento dinámico inesperado de la glucemia, aparentemente sin relación con la ingesta o las dosis de insulina. Esto significaría que otras variables no medibles están afectando la respuesta de glucemia. Probablemente, en el futuro, para mejorar las predicciones, una opción sería modelar este efecto incluyendo una nueva perturbación aleatoria no medible, equivalente a un consumo extra de carbohidratos *ficticio* como una forma de tener una representación más precisa en casos de glucemias altas.

En este trabajo, se definen los límites para incluir al menos el 65% de los datos disponibles del paciente, siendo el ancho del modelo dependiente de la desviación estándar de los residuos del modelo promedio respecto de los datos reales, y esta desviación estándar relacionada al RMSE, el ancho del intervalo crece junto al RMSE. Esta forma de obtener un modelo de intervalo lleva además a un ancho fijo del mismo a lo largo de todos los días lo que deriva en una sobre-contención de los datos en los casos en que la glucemia se encuentra en un estado de menores variaciones. Es decir que la aplicación del criterio del 65% podría conducir a un intervalo más amplio a medida que aumenta el RMSE y en un ancho fijo a lo largo de los días. En el caso de aplicar el algoritmo ϵ -MOGA, se puede encontrar un ancho de intervalo variable que siempre contiene un porcentaje menor de puntos CGM que el 65% aquí propuesto. Los resultados mostrados en [Laguna et al. \(2012\)](#) y [Kirchsteiger et al. \(2014\)](#), quienes también se avocaron a la búsqueda de modelos de intervalo, corresponden a diferentes variaciones post-prandiales de una misma franja horaria y resultan interesantes en cuanto a resultados en tanto el período post-prandial que se quiere predecir sea de 4-5 hs.

Los resultados presentados en la [Tabla 4.2a](#) mostraron que la predicción a 60 min., generada por el modelo global (combinado), es mejor que la predicción de cada modelo por separado promedio y Wiener.

En la [Tabla 4.2b](#) se observa que el porcentaje de puntos dentro del nuevo modelo de intervalo es más bajo que si se considera sólo $y_{model,2}$. El $RMSE_2$ también resultó más favorable cuando se implementa el uso del modelo global lo cual se registró para todos los pacientes considerados en este trabajo.

Respecto de aplicaciones del filtro de Kalman al problema de diabetes se encuentran algunas referencias como [Hajizadeh et al. \(2017a\)](#) y [Boiroux et al. \(2016\)](#) quienes lo utilizaron de forma tradicional para realizar un buen seguimiento de la medición continua de glucosa en sangre. Lógicamente se debe contar con el valor real de glucemia, provisto por el sensor continuo en cada paso. Sin embargo, no se encuentra ningún trabajo aplicado al problema de diabetes usando el filtro de Kalman para estimar y predecir la glucemia real realizando una combinación lineal ponderada de los límites iniciales tal como se define aquí $(\hat{y}_{GM}(t) = w_1(t)y_{model,L}(t) + w_2(t)y_{model,U}(t))$, estimando en cada instante los pesos w_1 y w_2 . Esta técnica da una predicción para los próximos 5 min. Los RMSE obtenidos para ese horizonte de predicción son de 6.5 mg / dl en Hajizadeh et al. y 9.9 mg / dl en Boiroux et al. vs. 6.5 mg / dl obtenidos aquí, demostrando el buen potencial de la aproximación basada en Kalman para la estimación de los pesos. Cabe aclarar que sólo [Hajizadeh et al. \(2017a\)](#) trabajaron con mediciones reales de glucemia con sensor continuo como se hace aquí, mientras que [Boiroux et al. \(2016\)](#) trabajaron sólo con datos provenientes de un simulador. Se encuentra un resultado interesante manteniendo constante el peso estimado durante 60 min., basado en el enfoque de Kalman, que permite realizar predicciones a una hora, que mejora tanto la obtenida con el modelo de Wiener como las predicciones del modelo promedio. El grado de precisión de estos nuevos resultados depende de las características del paciente. En todos los casos que se analizaron aquí se encontraron mejores predicciones que los modelos mencionados y también se encontraron que estos resultados son comparables a las referencias citadas en el review desarrollado en [Oviedo et al. \(2017\)](#), en gran parte citadas y comentadas en la introducción de esta Tesis (**Capítulo 1**).

Respecto de la cantidad de datos para realizar la validación se encuentra que los tres días adoptados aquí presentaban buena calidad de predicciones y que no era conveniente extenderla mucho más. Se realizaron algunas pruebas y en la [Tabla 4.2c](#) se muestran los valores del RMSE para una validación con la totalidad de los datos que se disponen de los pacientes de aproximadamente 30 días, encontrando cierto grado de deterioro en los resultados. El hecho de que el rango de glucemia determinado por los límites del modelo de intervalo (ILTPM) dependan del RMSE calculado en base a los datos de estimación genera un primer error. Esto se debe a que hay un mayor deterioro del RMSE del modelo promedio cuando se emplea el total de días en comparación con el calculado con sólo los dos primeros días de estimación que en los siguientes tres días de los datos disponibles. Este hecho demuestra que sólo en 30 días el comportamiento glucémico de los pacientes es bastante dispar. Por otro lado, la metodología aquí propuesta para realizar una predicción a 60 min. empleando la aproximación del filtro de Kalman está fuertemente vinculada a que los límites sean bien determinados por el modelo de intervalo. Comparando los resultados de la predicción a 60 min. con el enfoque de filtro de Kalman, se encuentra aun en esta situación que resulta, mejor que el modelo promedio. En base a esto se puede pensar que es factible que el modelo promedio necesitaría ser actualizado, para contemplar que la extensión de los días de validación puede hacer aparecer dinámicas no tomadas en cuenta en los datos de estimación. Otra alternativa es actualizar cada 5 a 7 días los límites que dependen de los cálculos de RMSE entre la glucosa real y la predicción del modelo promedio o generar una estrategia de selección de los límites más adecuados como se hizo aquí empleando técnicas de árboles de decisión.

Si se pone atención en el paciente 5041, considerado para presentar los resultados en forma gráfica, el RMSE obtenido con el modelo promedio estimado con dos días de datos para cada uno de los días del total disponible por separado son significativamente diferentes de los presentados en la [Tabla 4.2c](#) y representan otra posibilidad de estimación de los modelos. En síntesis, el valor medio del RMSE para los 34 días, que es la cantidad total de datos disponibles del paciente 5041, fue de 45 mg/dl, alcanzando un máximo de 86.6 mg/dl y un mínimo de 18.5 mg/dl, con un 56% de días por debajo del valor RMSE medio. Esto muestra la posibilidad de encontrar uno o dos días para estimar el modelo promedio de

manera que el modelo obtenido tenga un comportamiento promedio válido para la mayor parte de los datos disponibles.

Tabla 4.2a: Sumario de resultados de RMSE (mg/dl) para una predicción a 60 min.. Validación con 3 días de datos.

Paciente ID	Modelo promedio	Modelo Wiener (o ARX)	Modelo global c/ Wiener (o ARX) y DT.	Modelo global c/ KF
5002	39	34.5	31.5	25.3
5011	40	34.0	28.8	24.1
5016	34	25.0	23.0	14.0
5021	61	44.7	38.6	27.8
5041	35	24.0	20.0	19.2
5051	55	45.4	40.7	37.3
6000	40.2	36.9	31.4	23.8

Tabla 4.2b: Sumario de resultados. Mejora con DT para predicción a 60 min. de límites entre los que variará la glucemia. Validación con 3 días de datos.

Paciente ID	RMSE ₂ para modelo de intervalo de salida $y_{model,2}$ (mg/dl)	RMSE ₂ para modelo de intervalo de salida $y_{model,3}$ (mg/dl)	% of Time fuera de los límites dados por $y_{model,2}$	% of Time fuera de los límites dados por $y_{model,3}$
5002	16.9	10.4	30.9	13.0
5011	17.8	7.5	27.5	12.0
5016	11.9	5.9	33.5	13.6
5021	34.2	11.1	23.6	10.9
5041	14.9	6.0	28.6	9.8
5051	23.2	11.4	30.1	11.0
6000	19.4	8.2	37.0	13.0

Es difícil encontrar una forma rigurosa de comparar los resultados logrados a través de las metodologías aquí desarrolladas, con los reportados por otros investigadores ya que la mayoría de ellos presentan resultados obtenidos con simuladores reconocidos o con datos de pacientes que no están disponibles para la comunidad científica. Por lo tanto, es incluyen en esta sección algunos valores que refieren a los índices de error informados que podrían ser una buena referencia para que tener una idea concreta de los logros obtenidos mediante la propuesta aquí desarrollada. En [Godoy et al. \(2018\)](#) los autores trabajan con la métrica FIT definida como:

$$FIT = 100 \left(1 - \frac{\|y_{real} - y_{simulated}\|}{\|y_{real} - \text{mean}(y_{real})\|} \right),$$

reportándose buenos resultados con un promedio entre los ocho pacientes allí analizados de 64%, donde las curvas mostradas presentan evoluciones bastante regulares. En el caso de este capítulo se considera que las dinámicas glucémicas de los pacientes estudiados presentan comportamientos más aleatorios y por tanto, más complejos de modelar. Por ejemplo, se encuentra para el paciente 5041, que después de las 12 hs. del día 3º (ver [Figura 4.5](#)) se detectan incrementos o disminuciones significativos del nivel de glucemia que no pueden justificarse como respuesta a ingestas o dosis de insulina respectivamente. Este comportamiento podría deberse a diversos factores y no han sido tenidos en cuenta por el ALTPM que sólo considera insulina y CH como entradas.

En [García-Tirado et al. \(2018\)](#) los autores presentan valores de RMSE semejantes a los aquí obtenidos para la mayoría de los pacientes y modelos utilizados: 25-, 20- y 24 mg/dl en promedio para los cinco pacientes que se analizaron y para cada tipo de modelo encontrado. En la [Tabla 4.2a](#), donde se detecta que el modelo global que emplea la aproximación de Kalman es el que presenta los mejores valores de RMSE, se encuentra que el promedio para los 7 pacientes es de 24.5mg/dl. Este resultado es muy alentador ya que en [García-Tirado et al. \(2018\)](#) estimaron cuatro modelos por día por paciente a lo

largo de una semana considerando 6 hs. de datos para estimar cada modelo, y validando sus modelos en las mismas 6 hs.

Tabla 4.2c: Sumario de resultados de las consignas de Tablas 4.2a-b, pero validando en el total de días de cada paciente.

Paciente ID	RMSE para modelo promedio (mg/dl)	RMSE ₂ para modelo de intervalo de salida $y_{model,2}$ (mg/dl)	RMSE ₂ para modelo de intervalo de salida $y_{model,3}$ (mg/dl)	% of Time fuera de los límites dados por $y_{model,2}$	% of Time fuera de los límites dados por $y_{model,3}$	RMSE para modelo Wiener predicción a 60 min. (o ARX)	RMSE para switcheo entre modelo promedio y tipo Wiener (o ARX) con DT. Predicción a 60 min. (mg/dl)	RMSE para aplicación con KF para 60 min. de predicción (mg/dl)
5002	52	28.7	16.8	47.4	18.6	34.5	33.8	35.6
5011	50	41.0	11.4	39.8	17.8	34.0	33.3	41.3
5016	45	20.7	10.3	51.1	20.5	25.0	24.6	29.8
5021	70	70.9	16.9	33.6	16.3	44.7	44.5	39.1
5041	42	22.7	8.8	41.4	14.5	24.0	23.8	37.6
5051	70	52.6	17.1	43.2	16.2	45.4	45.0	48.9
6000	44.1	22.5	9.0	36.6	13.3	37.4	31.7	24.5

Se introduce también aquí una nueva estrategia que combina predictores basados en modelo no lineal orientado a bloques tipo Wiener y ALTPM para la predicción a 60 min. en adelante con un clasificador de tipo DT.

Esta propuesta, que utiliza para el modelo del clasificador todas entradas que pueden obtenerse en cada instante, mejora las predicciones a 60 min. de cada modelo de los que participan en el switcheo (ver Tabla 4.2a), de forma separada.

El segundo clasificador DT (AD2) predecirá a 60 min. cuál es el mejor set de curvas límites (mejor modelo de intervalo) entre el derivado del modelo tipo Wiener, y el derivado del ALTPM tal como se propuso primeramente. Con esta metodología y observando la Tabla 4.2b se concluye que, si se desea con un anticipo de 60 min., conocer entre qué límites de glucemia se encontrará la del paciente real, el switcheo de modelos de intervalo será más efectivo que cada modelo de intervalo separadamente. Para el paciente 6000 se obtuvieron resultados similares a los determinados para los otros seis pacientes, solo que el modelo ARX fue elegido en lugar del Wiener por ser para esos datos un mejor predictor a 60 min.

4.5. Conclusiones

En este capítulo se presentan dos estrategias para generar modelos globales capaces de predecir el comportamiento glucémico de pacientes diabéticos. Estos modelos globales se generan mediante una combinación de modelos orientados al control de largo y corto plazo. Los de largo plazo corresponden al denominado modelo promedio (ALTPM) y modelo de intervalo (ILTPM) donde se determinan los límites superior e inferior que contendrán los valores reales de glucemia del paciente. La necesidad de contar con un modelo de intervalo de largo término permite mejorar el ajuste de los modelos lineales de este tipo tomando como referencia los datos históricos de los pacientes obtenidos en condiciones de vida libre. De esta forma nos garantizamos de contemplar la gran variabilidad que presentan las dinámicas glucémicas fuertemente no-lineales relacionadas posiblemente a los efectos de la actividad física diaria, el estrés y las ingestas desordenadas. Esta hipótesis de trabajo nos condujo a una mejora

en la predicción final del modelo global, ajustado a cada paciente, al tener en cuenta las variaciones acotadas que presenta respecto a las predicciones del modelo lineal de largo término. La implementación computacional del modelo global, a medida de cada individuo diabético, permite disponer de un *paciente virtual* más realista que resulta de gran ayuda a la hora de realizar el comisionado del controlador. De esta forma también se puede hablar de un páncreas virtual trabajando fuera de línea pero como soporte en la toma de decisiones sobre las dosis de insulina a inyectarse.

De las estrategias desarrolladas en este capítulo una utiliza como modelo de corto plazo una aproximación basada en el filtro de Kalman para estimar dos pesos que afectan a los valores límites de glucemia. La segunda estrategia emplea modelos de Wiener o ARX y utiliza técnicas de árboles de decisión que operan como mecanismo de supervisión para optar por los mejores límites y la predicción más exacta. La alternativa basada en el filtro de Kalman es capaz de predecir valores glucémicos con un horizonte de 60 min. Esta técnica demostró su superioridad en mejorar la calidad de la predicción respecto de otras técnicas analizadas en este trabajo y reportadas en la literatura especializada. Por otra parte, se ha logrado reproducir el comportamiento glucémico por períodos más largos de tiempo lo cual posibilita el uso del modelo como un paciente virtual realista. Este hecho resulta de interés para el desarrollo de nuevos algoritmos de control y facilita el comisionado del mismo sin necesidad de emplear simuladores comerciales de alto costo. La predicción a 60 min. que realiza el modelo global ha demostrado ser una propuesta novedosa y eficiente ya que fue capaz de mejorar los resultados previos. Adicionalmente se encontró que la estrategia con modelo Wiener o ARX y el modelo promedio para predecir a horizontes de 60 min. en forma conjunta con los árboles de decisión ha presentado buenos resultados especialmente en casos donde el modelo promedio presentaba predicciones poco exactas. Para optar por la mejor alternativa el DT requiere de la información de ingestas de CH, inyección de insulina, la salida del modelo promedio en el instante actual junto con la insulina “on board” y la totalidad de CH ingeridos en las pasadas 8 horas.

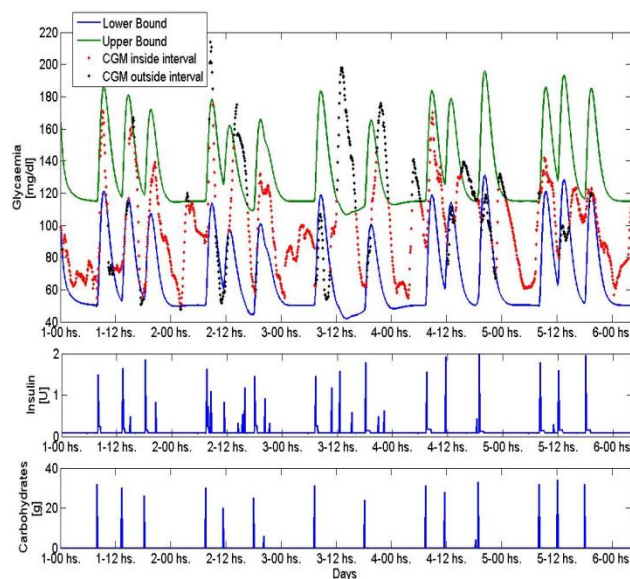


Figura 4.4: Límites inferior y superior tal como se obtienen del LTAPM y evolución real de la glucemia para 5 días de datos.

Tabla 4.3: Resultados para modelo de intervalo obtenido con estimación de parámetros θ_j con ϵ -MOGA optimización. 3 días de validación.

Paciente ID	RMSE ₂ para nuevo modelo de intervalo (mg/dl)	% de tiempo fuera de nuevo modelo de intervalo	Ancho máximo en mg/dl obtenido para $y_{model,2}$	Ancho máximo en mg/dl obtenido para nuevo modelo de intervalo
5002	27.4	60.1	82.1	85.3
5011	30.1	52.1	86.6	87.8
5016	18.7	58.6	74.1	83.2
5021	42.3	45.7	110.0	131.1
5041	21.6	51.8	64.0	63.0
5051	36.3	52.3	112.0	125.0
6000	29.3	51.3	80.4	85.1

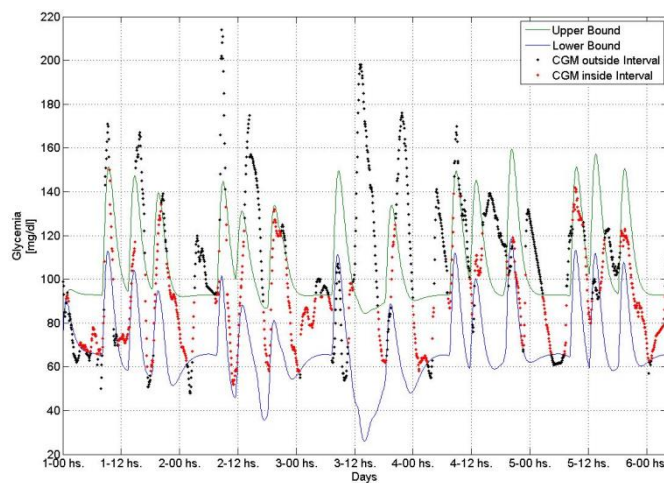


Figura 4.5: Límites obtenidos usando ϵ -MOGA toolbox para la estimación de dos nuevos modelos.

El segundo objetivo de la introducción del modelo Wiener o ARX y el clasificador DT es disponer de un intervalo de predicción a 60 minutos de mayor precisión, es decir, saber si el valor futuro de la glucemia resultará bien predicha por $y_{model,2}$ o no. Si la respuesta es negativa, se puede cambiar a los límites del modelo Wiener presentados en **Sección 4.2.4.2** o ARX.

Para los pacientes estudiados en este capítulo se concluye que el enfoque del Modelo global con filtro de Kalman constituye la mejor estrategia para predecir el perfil glucémico con un horizonte de 60 minutos en comparación con las otras alternativas analizadas aquí.

Se considera que estas primeras pruebas realizadas en 7 pacientes representan resultados alentadores del enfoque propuesto si bien se puede extender a más pacientes y considerar otras alternativas para mejorar la calidad de las predicciones, especialmente para que sean eficientes por períodos más largos. Este nuevo concepto para tener buenos modelos representativos de pacientes con diabetes ofrece la oportunidad de ayudar a mejorar su calidad de vida y ofrece una buena guía para el procedimiento de ajuste de diferentes algoritmos de control.

Tener en cuenta que los modelos de intervalos para generar los límites superior e inferior son útiles para implementar un control robusto, algoritmos de control predictivo funcional, entre otros, para asegurarse de que la variación de parámetros esté dentro de una zona de control.

Los modelos a largo plazo (el modelo promedio y el modelo de intervalo) también son útiles para implementar un algoritmo de control predictivo robusto si se pueden obtener dos modelos que den cada curva enlazada. En ese caso, el control buscará garantizar que la predicción del modelo promedio y las predicciones de los límites asociados caigan en el rango de glucosa en sangre saludable optimizando la administración de insulina para cumplir con las tres restricciones, como se describe en

Dutta et al. (2018). En dicho trabajo los autores usan redes neuronales para generar el modelo promedio y los dos modelos correspondientes a límites superior e inferior con un horizonte de predicción de 30 min.

Tabla 4.4: Parámetros obtenidos para le modelo promedio.

Parámetro\ Paciente	5002	5011	5016	5021	5041	5051	Pac. 5 meses
θ_1 [mg/dl·U·min]	0.0052	0.004	0.0012	0.0012	0.0044	0.00057	0.0032
θ_2 [1/dl.min]	0.0283	0.00043	0.0001 1	0.0037	0.0049	0.01	0.0105
θ_3 [min.]	34.1	326.4	66.8	151.9	73.3	141.4	77.3
θ_4 [min.]	490.2	38.8	67.1	151.9	67.4	140.6	74.5
θ_5 [min.]	10	50.2	151.3	46.7	49.4	500	111.2
θ_6 [min.]	10	280.1	151.3	46.7	48.4	10	98.7
θ_7 [sin dimensiones]	3.9	3.4	0.8	10	1.8	6.7	4.1
θ_8 [min.]	38.1	96.6	201.7	11.6	33.8	19.5	82.5

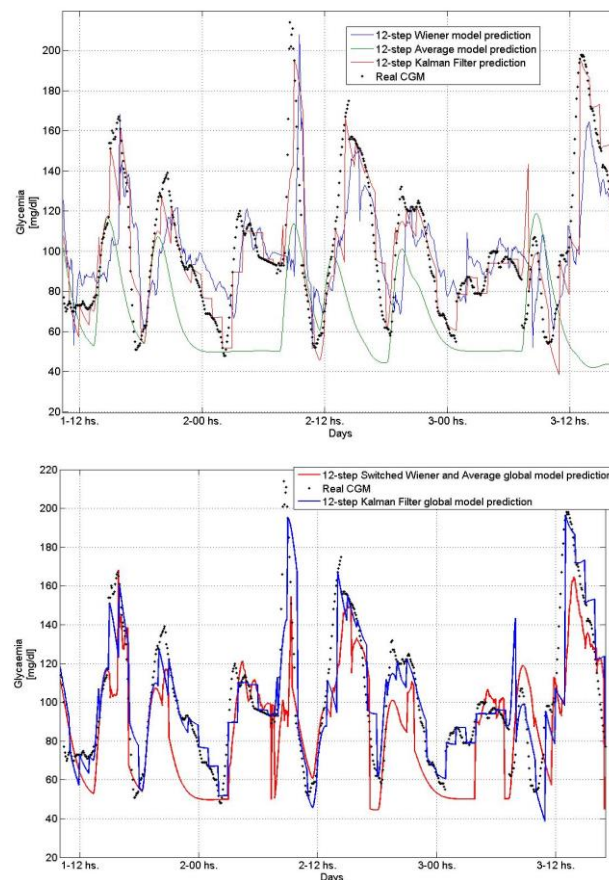


Figura 4.6: (Superior) Predicción a 60 min. en adelante dada por el modelo promedio, modelo de tipo Wiener y aplicación basada en filtro de Kalman. (Inferior) Predicción a 60 min. en adelante para ambos modelos globales, el obtenido del switcheo entre modelos Wiener y promedio mediante DT, y el obtenido de la aplicación basada en filtro de Kalman.

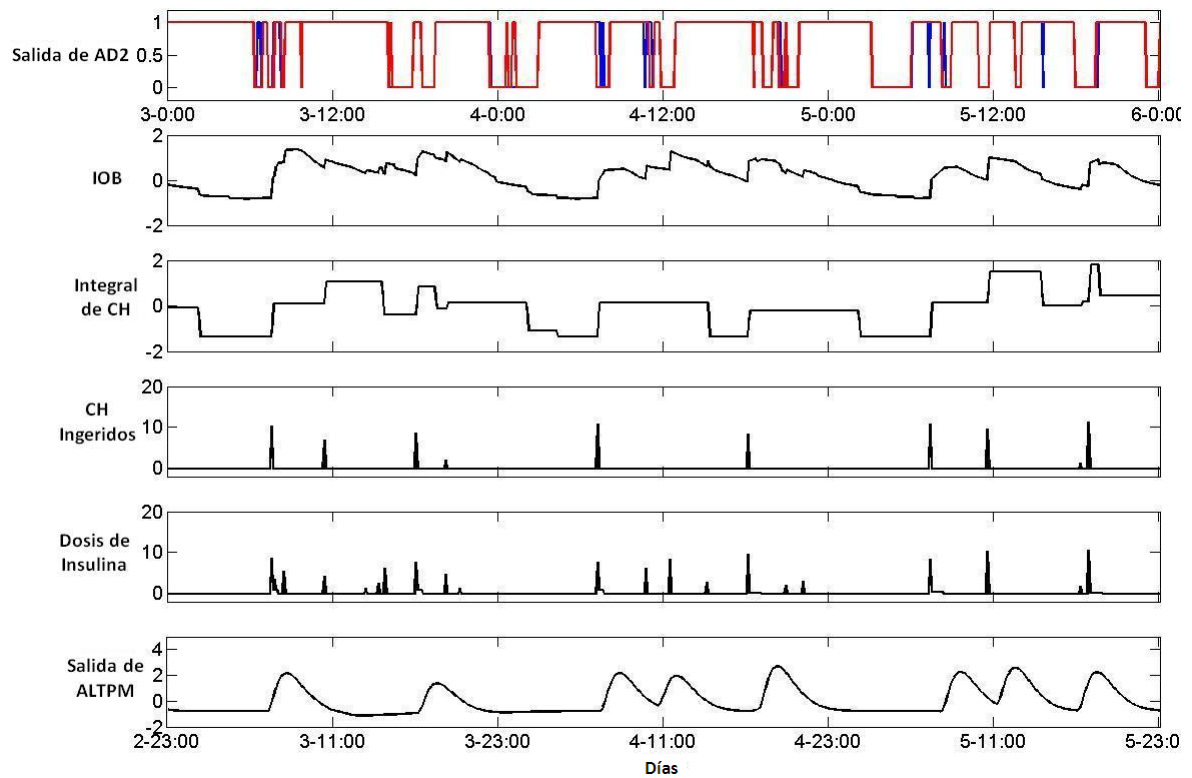


Figura 4.7: En la parte superior: la comparación entre la salida del AD2 (azul), y la señal de switcheo utilizada para propósitos de validación. Luego, las cinco entradas utilizadas. Estas entradas en un cierto tiempo t dan la señal de switcheo útil para la predicción de $t+60 \text{ min}$.

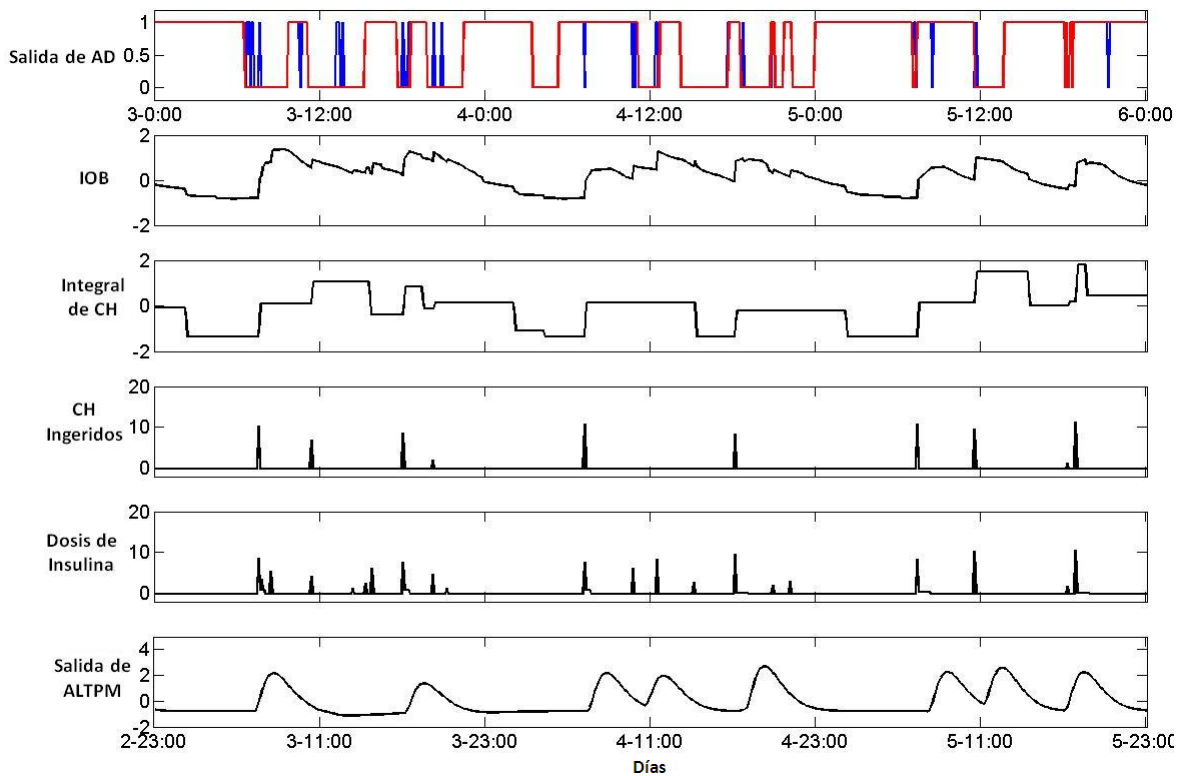


Figura 4.8: En la parte superior: la comparación entre la salida de AD (azul), y la señal switcheada usada para propósitos de validación. Luego, las cinco entradas usadas. Estas entradas en un dado tiempo t dan la señal de switcheo necesaria para la construcción del modelo de intervalo que se usará para $t+60 \text{ min}$.

4.6. Nomenclatura

ALTPM Modelo de predicción promedio de largo término.

ILTPM Modelo de intervalo promedio de largo término.

KF Filtro de Kalman.

GM Modelo global.

SAWM Modelo switchheadado entre Wiener y promedio.

DT Árbol de Decisión.

ALTPM

(t) [min] Tiempo continuo.

$x(t)$ Vector de estados del ALTPM en el tiempo t .

$u(t)$ Vector de entradas del ALTPM, insulina y CH ([mU/min] y [mg/min] respectivamente), en el tiempo t .

A Matriz de estados del ALTPM.

B Matriz de entrada del ALTPM, relacionada con insulina y CH.

E_f Matriz de entrada del ALTPM, relacionada con entrada constante igual a 1.

$y_{model}(t)$ [mg/dl] Glucemia modelada por ALTPM (salida del mismo).

θ_1 [mg/(dl·U·min)] Parámetro relacionado a insulina del ALTPM a ser estimado.

θ_2 [1/(dl·min)] Parámetro relacionado a CH del ALTPM a ser estimado.

θ_3 [min] Parámetro relacionado a insulina del ALTPM a ser estimado.

θ_4 [min] Parámetro relacionado a insulina del ALTPM a ser estimado.

θ_5 [min] Parámetro relacionado a CH del ALTPM a ser estimado.

θ_6 [min] Parámetro relacionado a CH del ALTPM a ser estimado.

θ_7 [-] Parámetro relacionado a entrada constante del ALTPM a ser estimado.

θ_8 [min] Parámetro relacionado a insulina y CH del ALTPM a ser estimado.

ILTPM

$r(t)$ [mg/dl] Residuos entre glucemia real y estimada por el ALTPM.

μ [mg/dl] Valor medio de $r(t)$.

σ [mg/dl] Desvío estándar de $r(t)$.

L [mg/dl] Valor a sumársele a $y_{model}(t)$ para obtener el límite inferior del ILTPM.

U [mg/dl] Valor a sumársele a $y_{model}(t)$ para obtener el límite superior del ILTPM.

$y_{model2}(t)$ [mg/dl] Salida del ILTPM.

$P()$ Probabilidad estadística de.

r_v Cualquier variable de distribución gaussiana.

$y_{model,L}(t)$ [mg/dl] Representación de curva inferior dada por el ILTPM.

$y_{model,U}(t)$ [mg/dl] Representación de curva superior dada por el ILTPM.

KF

(k) Índice representativo de la discretización del tiempo t .

$x_{kf}(k)$ Vector de estados de sistema representativo para uso de KF, en el instante k .

$u_{kf}(k)$ Vector de entradas de sistema representativo para uso de KF, en el instante k .

A_{kf} Matriz de estados de sistema representativo para uso de KF.

B_{kf} Matriz de entrada de sistema representativo para uso de KF.

H_{kf} Matriz de salida de sistema representativo para uso de KF, en el instante k .

$z_{kf}(k)$ [mg/dl] Representación de la medición en modelo para uso de KF, en el instante k .

$\omega_{kf}(k)$ Ruido del proceso del sistema representativo para uso de KF, en el instante k .

$v_{kf}(k)$ Ruido en la medición del sistema representativo para uso de KF, en el instante k .

$p(\)$ Probabilidad de.

N Distribución normal.

Q Matriz de covarianza del ruido del proceso.
 R Matriz de covarianza del error de medición.
 $\hat{x}_{kf}(k)$ Vector de estados estimado para el instante k .
 $\hat{x}_{kf}^-(k+1)$ Estimación a priori del vector de estados para el instante $k+1$.
 e_{kf} Error a posteriori en la estima de los estados del sistema representativo para uso en KF.
 $P_{kf}(k)$ Covarianza del error a posteriori $(x_{kf}(k) - \hat{x}_{kf}(k))$.
 e_{kf}^- Error a priori en la estima de los estados del sistema representativo para uso en KF.
 $\hat{P}_{kf}^-(k+1)$ Estimación a priori de la Covarianza del error a priori $(x_{kf} - \hat{x}_{kf}^-)$ en el instante $k+1$.
 $E[\]$ Esperanza matemática.
 $K_{kf}(k)$ Matriz de realimentación en KF en el instante k .
 I Matriz de identidad.
 $w_1(k), w_2(k)$ Variables de peso que componen el vector de estados a estimarse mediante KF.
 $\hat{y}_{GM}(k)$ [mg/dl] Modelación de la glucemia real a partir de las variables de peso y de las curvas límites del ILTPM, salida del modelo global.
 Ts [min] Tiempo de muestreo de la glucemia real y de los modelos en tiempo discreto aquí utilizados.
 Qr Valor equivalente para todos los términos de la diagonal de la matriz diagonal Q .

DT

S Colección arbitraria de muestras a usarse en Árbol de Decisión, compuesta de clases y atributos.
Entropía Entropía de una colección arbitraria de muestras.
 p_+, p_- Probabilidades de que sucedan cada una de las clases presentes en la muestra S .
 At Uno de los atributos que componen la colección de muestras S .
Ganancia de Información Variable ganancia de información de una colección de muestras S , a partir de un cierto atributo At de la misma.
 v Valor determinado de un atributo.
 S_v Subconjunto de S para el cual el atributo At toma el valor v .
 $u_i(t)$ [mU/min] Insulina inyectada en tiempo t para cálculo de insulina a bordo.
 IOB Insulina a bordo acumulada desde una cierta cantidad de horas hasta el instante actual.
 K_{DIA} [1/min] Variable representativa para obtención de IOB para esa cierta cantidad de horas previas; constante de velocidad del transporte subcutáneo de insulina.
 I_{sc1}, I_{sc2} Compartimentos en modelo para obtención de IOB ; compartimentos relacionados a transporte intersticial de insulina.

Modelo de tipo Wiener o ARX

$I(t)$ [mU/min] Insulina ingresante al modelo.
 $M(t)$ [mU/min] CH ingresantes al modelo.
 $y_{predicted,Wiener}(t+60min.)$ [mg/dl] Predicción en el instante actual (t) para el instante ($t+60$) de la glucemia con el modelo no-lineal orientado a bloques de tipo Wiener.
 $r_w(t)$ [mg/dl] Residuos entre la predicción hecha hace 60 min. para la glucemia actual con modelo Wiener, y la glucemia actual.
 μ_w, σ_w [mg/dl] Valor medio y desvío estándar de r_w respectivamente.
 $y_{predicted,Wiener2}$ [mg/dl] Salida del modelo de intervalo obtenido a partir de la predicción del modelo Wiener.
 Lw [mg/dl] Valor a sumársele a $y_{predicted,Wiener}(t)$ para obtener el límite inferior de $y_{predicted,Wiener2}$.
 Uw [mg/dl] Valor a sumársele a $y_{predicted,Wiener}(t)$ para obtener el límite superior de $y_{predicted,Wiener2}$.
 $y_{predicted,ARX}(t+60min)$ [mg/dl] Predicción en el instante actual (t) para el instante ($t+60$) de la glucemia con el modelo ARX.

$y_{predicted,ARX2}$ [mg/dl] Salida del modelo de intervalo obtenido a partir de la predicción del modelo ARX.

y_{model3} [mg/dl] Salida del modelo de intervalo resultante del switcheo a partir de Árbol de Decisión entre la salida del ILTPM y la salida del modelo de intervalo obtenido a partir del modelo Wiener o ARX dependiendo el grupo de pacientes.

AD Árbol de decisión con el que se obtendrá y_{model3} .

AD2 Árbol de decisión con el que se obtendrá *SAWM*.

Resultados

$y_{modeled}$ [mg/dl] Cualquiera de las salidas de los modelos globales o promedio o Wiener (o ARX).

y_{real} [mg/dl] Glucemia del paciente real.

e_k [mg/dl] Error entre las dos últimas.

Nt Cantidad de datos utilizados en la estima de los errores.

$RMSE$ [mg/dl] Raíz cuadrada del error cuadrático medio para modelos de salida simple ($y_{modeled}$).

$RMSE_2$ [mg/dl] Raíz cuadrada del error cuadrático medio para modelos de intervalo.

θ_i Cualquiera de los parámetros del ALTPM.

θ_j Cualquiera de los parámetros del modelo de intervalo obtenido con uso de ϵ -MOGA, constituyen desviaciones positivas y negativas de los parámetros θ_i .

FIT Métrica para cuantificar error de predicción.

CAPÍTULO 5

Proceso de Comisionado para Control Predictivo basado en Modelos ARX y ALTPM de Pacientes con DMT1

5.1. Introducción

Aquí se presenta una forma sistemática de asistir en el comisionado del algoritmo de Control Predictivo Funcional (PFC en inglés) para ser implementado en el contexto de Páncreas Artificial (PA) para pacientes con DMT1. PFC ha demostrado su alta potencialidad en procesos industriales desde hace varias décadas -[Richalet y O'Donovan \(2009\)](#), [Díaz et al. \(2005\)](#)-. Su uso para PA ha sido específicamente adaptado y testeado en el modelo validado del sistema endocrino conocido como UVa/Padova [Dalla Man et al. \(2007a,b, 2009\)](#), ver [Campetelli et al. \(2010b\)](#). Primeramente, los tests fueron hechos *in silico* usando los parámetros de 30 pacientes: 10 niños, 10 adolescentes y 10 adultos. La performance del controlador fue evaluada en términos de Análisis de Grilla de Variabilidad de Control -CVGA en inglés, [Clarke et al. \(1987\)](#)- dando excelentes resultados - [Campetelli et al. \(2010b\)](#)-. Se propone aquí el uso de modelos derivados de datos como paso previo para realizar el ajuste final del PFC, de manera que sólo reste realizar pequeños ajustes para su uso en PA en pacientes reales. Los modelos derivados de datos aquí obtenidos se implementan computacional teniendo en cuenta además los datos glucémicos históricos del sujeto diabético. Esto nos permite realizar una simulación realista con lo que consideramos nos conduce a disponer de un confiable paciente *in silico*. Se simulan las dinámicas glucémicas resultantes de trabajar a lazo cerrado frente a políticas de ingestas históricas detectadas en el paciente bajo estudio. Bajo esta metodología se estudiaron 50 pacientes cuyos datos provienen del Centro de Tecnologías para Diabetes (UVa/EEUU). En todos los casos se construyen modelos ARX basados en datos históricos registrados de pacientes durante un promedio de 26 días. Estos modelos presentaron buenas predicciones para un horizonte de 30 min.. Los modelos simplificados utilizados en la estructura del modelo interno del PFC fueron obtenidos de los modelos ARX al aislar los impactos de insulina y CH en la glucemia. Finalmente se realizaron las simulaciones a lazo cerrado tomando en cuenta las

restricciones relacionadas a la bomba de insulina. Se realizan además comparaciones con implementaciones de PID para la obtención de las conclusiones finales. Posteriormente, en el Capítulo 6, se presentarán los resultados obtenidos utilizando el modelo global propuesto en esta Tesis y las modificaciones al algoritmo PFC empleado aquí y se compararán los desempeños para ambos algoritmos.

5.2. Datos históricos de los pacientes con DMT1

Los datos utilizados son los denominados como Phase 1 en el **Capítulo 3**. Se obtuvieron mediante experimentación con bomba de insulina usada por dos semanas en un período de entrenamiento más un período de un mes de estudio activo durante el cual el sensor DexCom SEVEN® PLUS CGM fue utilizado conjuntamente con el Sistema de Manejo de Insulina OmniPod®. Este último contiene un glucómetro FreeStyle que permitió el registro de alimentos ingeridos y de actividades físicas realizadas con cada valor de glucosa en sangre medido (SMBG). El OmniPod® PDA también almacenó información acerca del suministro de insulina y de los tamaños de las ingestas en relación al contenido de CH. El propósito general del registro de tales datos fue el desarrollo de un generador de eventos para uso en futuros algoritmos de control para dosificación inteligente de insulina. Se utilizan aquí datos históricos de 50 pacientes cuyas características principales se muestran en [Tabla 5.1](#) (10 pacientes del total fueron descartados por no poseerse información de su peso corporal). Los datos cuentan también con el registro de mediciones de glucosa en sangre obtenidas mediante dígito-punción en un promedio de 8 veces diarias, especialmente antes y después de cada ingesta; esto último fue necesario para la correcta calibración de los sensores continuos.

Tabla 5.1: Características de los 50 pacientes analizados.

Promedio de días en estudio	HbA1c (%)	CH ingerido (g)	Rango de glucemia [mg/dl]
26	8.4	10 – 140	39 – 401

5.3. Construcción de modelos ARX

En los **Capítulos 1** y **2** aparecen citados diversos trabajos que han utilizado modelos con componentes auto-regresivos (AR, ARX, ARMAX) para predicción de glucosa en sangre en pacientes con DMT1. Aquí se propone la construcción de modelos ARX tomando en cuenta las variaciones de glucosa en sangre con respecto a ingestas, dosis de insulina y datos históricos de glucosa en sangre concebidas como entradas del modelo para predicción de glucemia a horizontes de 30-, 60-, 90- y 120 min. en adelante. Los dos propósitos principales de los predictores son: obtener un modelo simplificado para ser implementado en una estructura de Control Predictivo basado en Modelos, y para ser utilizados como pacientes *in silico* para acompañar el procedimiento de tuneo del controlador para una aplicación de PA. El modelo fue obtenido utilizando la función *arx()* de la Toolbox de Identificación de Sistemas de MatLab -Ljung (1999)-. La ecuación que gobierna el modelo es

$$y_x(k+1) = -a_1 y_x(k) - \dots - a_{nm} y_x(k-nm) + b_{1,1} u_1(k-1) + \dots + b_{1,m_1} u_1(k-m_1) + b_{2,1} u_2(k-1) + \dots + b_{2,m_2} u_2(k-m_2) \quad (5.1)$$

donde a_i , b_{ji} son parámetros estimados por la función para ajustarse a los datos históricos de glucosa en sangre disponibles. Se utilizaron los primeros dos tercios de datos para la estimación del modelo, y el tercio restante con propósitos de validación. Las entradas u_j se corresponden con pulsos de insulina (mU/min) almacenados en la bomba de insulina que son filtrados para obtención

de insulina en plasma, y anotaciones de CH (mg/min) ingeridos filtrados para obtención de la tasa de aparición de glucosa en plasma. El uso de los filtros permite a la función de estimación de parámetros un mejor aislamiento los efectos de insulina y CH en la glucemia. La variable y se corresponde con la glucemia.

5.3.1. Filtrado de pulsos de insulina y CH

Los filtros utilizados están basados en las ecuaciones descritas en [Patek et al. \(2016\)](#),

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -k_d * I_{sc1}(t) + I(t) \quad (5.2)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = -k_d * I_{sc2}(t) + k_d * I_{sc1}(t) \quad (5.3)$$

$$\dot{I}_p(t) = -k_{cl} * I_p(t) + k_d * I_{sc2}(t) \quad (5.4)$$

donde $I_p(t)$ es la insulina en plasma e $I(t)$ son las dosis de insulina (mU/min.).

$$\dot{Q}_1(t) = -k_\tau * Q_1(t) + \omega(t) \quad (5.5)$$

$$\dot{Q}_2(t) = -k_{abs} * Q_2(t) + k_\tau * Q_1(t) \quad (5.6)$$

$$R_a(t) = (Q_2(t) * k_{abs} * f) / BW \quad (5.7)$$

donde $R_a(t)$ es la tasa de aparición de glucosa en plasma, $\omega(t)$ es la tasa de ingesta de CH en (mg/min.) y BW es el peso corporal del paciente. Las constantes utilizadas en ambos filtros están fijadas en valores medios de la población, y pueden consultarse en [Tabla 5.2](#). Se constata que el uso de los filtros no resultará en degradación de la predicción cuando el controlador es finalmente aplicado a los modelos derivados de datos reales.

Tabla 5.2. Valores de los parámetros utilizados en los filtros.

$k_{abs}=0.01193$ (1/min.)	$k_d=0.02$ (1/min.)	$f=0.9$
$k_{cl}=0.16$ (1/min.)	$k_\tau=0.0893$ (1/min.)	

En [Tabla 5.3](#) se pueden apreciar los valores de RMSE y p-CGA para diferentes horizontes de predicción para los modelos estimados. Para comparación de los resultados se obtuvo para cada paciente un modelo de tipo zero-order-hold ZOH, cuyas predicciones $\hat{g}(t_k)$ son tal que $\hat{g}(t_k) = g(t)$, $t \leq t_k \leq t + PH$ y PH se corresponde con un horizonte de predicción determinado en (min.), donde $g(t)$ es el valor actual de glucosa en plasma. Los modelos ARX reportan los mejores resultados en términos de capacidad predictiva. En [Figura 5.1](#) se muestran las diferentes predicciones para un día en particular del paciente 5004 comparadas con la evolución glucémica real.

5.4. Descripción del paciente virtual

La aplicación basada en KF descrita en el **Capítulo 4** permite la representación de la evolución de glucosa a partir de las curvas límites del modelo de intervalo en la forma $gl(t) = w_1 y_{model,L}(t) + w_2 y_{model,U}(t)$ donde w_i para $i = 1,2$ son los pesos estimados mediante KF (en este caso sólo w_2 fue estimado) e $y_{model,L}$ e $y_{model,U}$ son las curvas límites del modelo de intervalo obtenidas a partir del modelo promedio. Ahora bien, para la utilización de dicho modelo como paciente virtual para testear los controladores, no se contará con la medición continua de glucosa en el intersticio (CGM) y por consiguiente se debe establecer una evolución promedio para el/los pesos o una evolución que dependa de variables con las que se cuente. Se pensó entonces al peso w_2 como aquel que “absorbiera” las variaciones de los parámetros del modelo promedio lineal ALTPM debidas a variables como estrés, actividad física, ritmo circadiano, diferencias en los contenidos de las

ingestas, entre otras; estas variables no se encuentran representadas en los datos con los que se cuenta para la estimación y validación de modelos matemáticos. Se pensó también que la mencionada variable de peso fuera siempre igual a 0, excepto en las 4 hs. posteriores a las ingestas correspondientes a desayuno, almuerzo y cena. Las variaciones de dicho peso para cada etapa posterior a las tres ingestas consideradas son obtenidas promediando la evolución de los pesos w_2 para las 4 hs. siguientes a la ingesta (etapa post-prandial), obtenidos mediante la aplicación con KF para todos los días de datos del paciente. El paciente utilizado fue el 5041, cuyos datos fueron utilizados entre otros en el **Capítulo 4** para mostrar ciertos tipos de modelado de glucosa en sangre.

En la **Figura 5.2** se observa la evolución de w_2 utilizada para uno de los días considerados en los testeos. Se puede notar en dicha figura que el peso es idéntico a 0 hasta prácticamente las 8:00 hs. momento en el cual desayuna y el peso varía con la evolución promedio característica obtenida promediando todas las evoluciones de w_2 para la etapa post-prandial de todos los desayunos presentes en la totalidad de datos del paciente 5041. A partir de las 12:00 hs. el paciente en tal día almuerza y, como el desayuno fue cerca de las 08:00 hs., y además las evoluciones post-prandiales se consideraron de 4 hs. de duración; se puede notar en **Figura 5.2** que la evolución del peso no llega a hacerse igual a 0 entre el desayuno y el almuerzo. Luego de las 4 hs. post-almuerzo el peso se hace igual a 0 y vuelve a no nulo para las 4 hs. posteriores a la cena, observada en la citada figura alrededor de las 19:00 hs.

Tabla 5.3. Calidad de los modelos ARX para diferentes horizontes de predicción (valores promediados con los resultados de los 50 pacientes).

Horizonte de predicción (min)	RMSE (mg/dl)	Clarke Grid Zone %		
		A	B	CDE
30 (arx-zoh)	11.44	94.31	2.25	3.44
	16.42	91.62	3.34	5.04
60 (arx-zoh)	30.44	86.43	11.16	2.41
	33.18	84.27	13.44	2.29
90 (arx-zoh)	47.27	55.13	39.79	5.08
	51.34	52.34	37.25	10.41
120 (arx-zoh)	56.23	47.11	41.17	11.82
	60.81	44.35	39.19	16.46

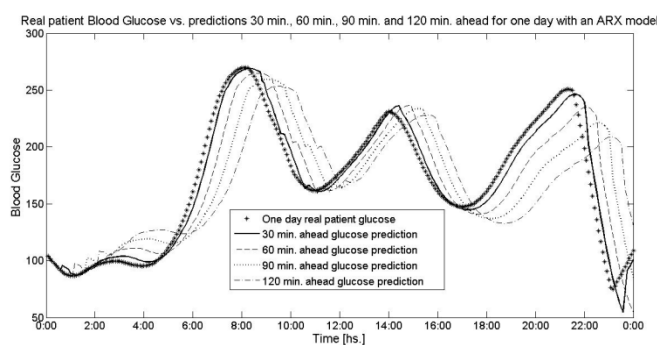


Figura 5.1: Comparación de la performance del modelo ARX para diferentes horizontes de predicción para un paciente (ID paciente 5004).

5.5. Modelos simplificados para uso en la estructura interna del PFC

Una vez que se validan los modelos ARX se excitan en forma separada con funciones de tipo escalón unitario como entradas correspondientes a la insulina en plasma y a la tasa de aparición de glucosa en plasma. De esta forma se pretende obtener dos funciones transferencias para perturbación (ingesta de CH) y variable manipulada (insulina). El resultado de los escalones en las entradas se puede aproximar como funciones sigmoideas en la glucosa en sangre. De esta manera

la relación glucosa-entrada puede representarse mediante una función transferencia en el dominio de Laplace del tipo primer orden con retardo (FOTD en inglés), $\frac{K * e^{-\theta s}}{(T * s + 1)}$, dando una representación adecuada para cada entrada. Seis parámetros en total para las dos funciones transferencias son estimados, dos ganancias (K_{mi} y K_{di}), dos constantes de tiempo (T_{mi} y T_{di}) y dos retardos (θ_{mi} y θ_{di}).

Estos nuevos modelos pueden validarse con datos reales para mostrar la gran capacidad de copiar la evolución temporal del paciente. Las siguientes ecuaciones en Transformada de Laplace representan los modelos internos del PFC:

$$G_{mi} = \frac{K_{mi} e^{-\theta_{mi} s}}{T_{mi} s + 1} \quad (5.8)$$

$$G_{di} = \frac{K_{di} e^{-\theta_{di} s}}{T_{di} s + 1} \quad (5.9)$$

Pasándolos a Transformada Z quedan, con tiempo de muestreo $T_s=5\text{min.}$, las ecuaciones (5.10-11):

$$\begin{cases} G_{mi}(z) = K_{mi} \frac{(1 - \alpha_m)}{(z - \alpha_m)} \\ \alpha_m = \exp(-T_s/T_{mi}) \end{cases} \quad (5.10)$$

$$\begin{cases} G_{di}(z) = K_{di} \frac{(1 - \alpha_d)}{(z - \alpha_d)} \\ \alpha_d = \exp(-T_s/T_{di}) \end{cases} \quad (5.11)$$

Un procedimiento similar de excitación de entradas se lleva a cabo con el modelo ALTPM. Con las curvas obtenidas se buscan funciones de transferencia de tipo FOTD, y los parámetros característicos de las mismas se utilizarán para el comisionado del PFC con el nuevo paciente virtual ya descrito.

5.6. Breve descripción del PFC: conceptos y diseño

En esta sección se presenta un sumario de los conceptos principales del algoritmo de PFC relacionados a su adaptación para el uso en un contexto de PA. Diferentes implementaciones industriales de este tipo de control pueden encontrarse en [Richalet y O'Donovan \(2009\)](#). El PFC básicamente consiste en cuatro elementos principales: un modelo de la dinámica del proceso, una trayectoria de referencia $y_r(k)$, una auto-compensación del error predicho y una estructura específica de la variable manipulada. Se estima el error futuro entre $y_r(k)$ y la salida predicha a lo largo de un horizonte de coincidencia $[H_1, H_2]$. La auto-compensación es realizada teniendo en cuenta el error actual entre datos reales y salida del modelo interno. La estimación del error futuro en el horizonte de coincidencia por un tipo específico e extrapolación permite mejorar la predicción del modelo.

Dentro del PFC se pueden diseñar conjuntamente acciones de feed-forward y realimentación y se pueden tener en cuenta restricciones de una forma muy natural. La ley de control para los modelos FOTD entre la glucosa en sangre (variable controlada) y la insulina inyectada (variable manipulada) (G_{mi}), y entre la concentración de glucosa en sangre y la ingesta considerada como perturbación (G_{di}) será desarrollada. La glucosa que ingresa al sistema como ingestas será aquí considerada como la principal perturbación. Partiendo de las ecuaciones (5.10-11), se puede expresar en forma canónica:

$$\begin{cases} y(k+1) = \alpha_m x_{mi}(k) + \alpha_d x_{di}(k) + K_{mi}(1 - \alpha_m)u(k) + K_{di}(1 - \alpha_d)d(k) \\ y_m(k) = x_m(k) \end{cases} \quad (5.12)$$

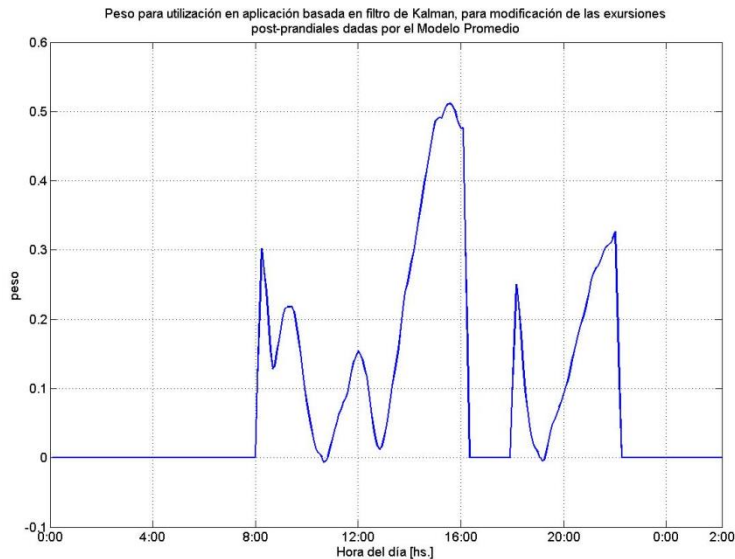


Figura 5.2: Evolución del peso para concepción del paciente *in silico*, teniendo en cuenta las evoluciones post- prandiales promedios a lo largo de un mes de datos del paciente 5041.

Denominando como $u(k)$ a la variable manipulada y $d(k)$ a la perturbación, la respuesta de los modelos FOTD para un único punto de coincidencia $(k+H)$ en el intervalo de coincidencia es:

$$y_m(k + H) = e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H} * y_{mi}(k) + e^{-\left(\frac{T_s}{T_{di}}\right)^H} * y_{md}(k) + \dots + K_{mi} * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H}\right) * u(k) + K_{di} * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{di}}\right)^H}\right) * d(k) \quad (5.13)$$

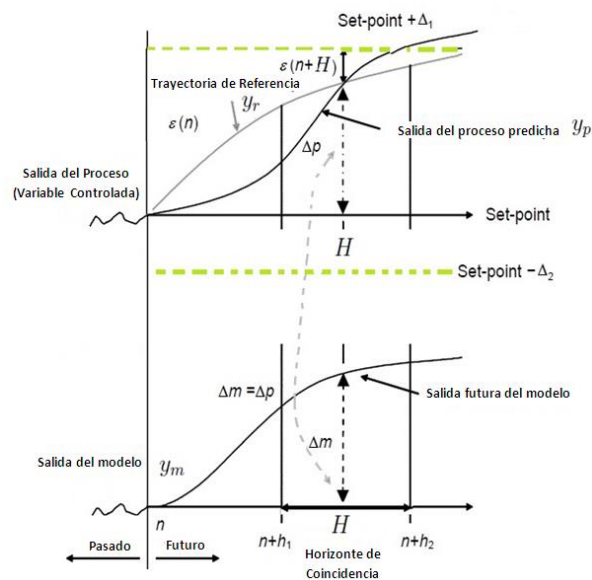


Figura 5.3: Principios de diseño del PFC para un punto de coincidencia $(n=k)$.

La solución de una ecuación diferencial lineal o de diferencias finitas, desde $t=0$ hasta t actual, se compone de un término denominado respuesta libre, y otro denominado respuesta forzada. El primero se define como la salida del sistema cuando la entrada es cero para $t>0$, pero no para $t<0$. La repuesta forzada asume que las señales pasadas de entrada y salida son cero, mientras que la entrada futura ($t>0$) es una señal distinta de cero conocida o determinada, y de esta entrada depende la señal de salida que se calculará. De acuerdo a esto y considerando a $y_f(k+H)$ como la

respuesta forzada, y a $y_L(k+H)$ como la libre (donde n representa la discretización del tiempo t de acuerdo al tiempo de muestreo),

$$y_m(k+H) = y_F(k+H) + y_L(k+H) \quad (5.14)$$

La trayectoria de referencia $y_r(n)$ (Figura 5.3), define una respuesta a lazo cerrado esperada para alcanzar el set-point ($C(k)$, considerado aquí como una constante conocida) y se resetea a cada instante de muestreo. Por simplicidad se utiliza comúnmente como respuesta a lazo cerrado deseada una dinámica de primer orden, donde CLTR es el tiempo de respuesta a lazo cerrado seleccionado para la trayectoria de referencia. Luego se tiene,

$$\varepsilon(k+H) = \varepsilon(k)\lambda^H \quad (5.15)$$

$$C(k+j) - y_r(k+j) = \lambda^j * (C(k) - y_p(k)), 0 \leq j \leq H \quad (5.16)$$

$$\lambda = e^{-3*T_s/CLTR} \quad (5.17)$$

donde λ es un parámetro que representa la convergencia exponencial del algoritmo y fija el comportamiento a lazo cerrado.

$$\begin{cases} \alpha_m^H y_{mi}(k) \\ \alpha_d^H y_{di}(k) \end{cases} \text{ respuesta libre} \quad (5.18)$$

$$\begin{cases} K_{mi}(1 - \alpha_m)u(k) \\ K_{di}(1 - \alpha_d)d(k) \end{cases} \text{ respuesta forzada} \quad (5.19)$$

Para un set-point $C(k)$ de tipo escalón se tiene:

$$\begin{cases} \varepsilon(k) = C(k) - y_p(k) \\ \varepsilon(k+H) = C(k) - y_r(k+H) \end{cases} \quad (5.20)$$

$$C(k) - y_r(k+H) = \lambda^H (C(k) - y_p(k)) \quad (5.21)$$

Considerando que,

$$\Delta_p(H) = (C(k) - y_p(k))(1 - \lambda^H) \quad (5.22)$$

$$\begin{cases} \Delta_p(H) = \Delta_m(H) \\ (C(k) - y_p(k))(1 - \lambda^H) = y_m(k+H) - y_m(k) \end{cases} \quad (5.23)$$

Luego,

$$\begin{aligned} & (C(k) - y_p(k)) * (1 - \lambda^H) \\ &= e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H} * y_{mi}(n) + e^{-\left(\frac{T_s}{T_{di}}\right)^H} * y_{md}(n) + \dots + K_{mi} \\ & * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H}\right) * u(k) + K_{di} * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{di}}\right)^H}\right) * d(k) - y_m(k) \end{aligned} \quad (5.24)$$

$$u(k) = K_0 * \varepsilon(k) + K_1 * y_{mi}(k) + \dots + K_2 * y_{md}(k) + K_3 * d(k) + K_4 * y_m(k) \quad (5.25)$$

con

$$K_0 = \frac{(1 - \lambda^H)}{K_{mi} * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H}\right)} \quad (5.26)$$

$$K_1 = \frac{-e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H}}{K_{mi} * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H}\right)} \quad (5.27)$$

$$K_2 = \frac{-e^{-\left(\frac{T_s}{T_{di}}\right)^H}}{K_{mi} * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H}\right)} \quad (5.28)$$

$$K_3 = \frac{K_{di} * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{di}}\right)^H}\right)}{K_{mi} * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H}\right)} \quad (5.29)$$

$$K_4 = \frac{1}{K_{mi} * \left(1 - e^{-\left(\frac{T_s}{T_{mi}}\right)^H}\right)} \quad (5.30)$$

Si se asume que $d(k) = y_{md}(k) = 0$,

$$\frac{U(z)}{\varepsilon(z)} = \frac{K_0(z - \alpha_m)}{(z - 1)} \quad (5.31)$$

Se observa en esta última ecuación la presencia de un integrador que garantizará error de seguimiento nulo para entradas de tipo escalón.

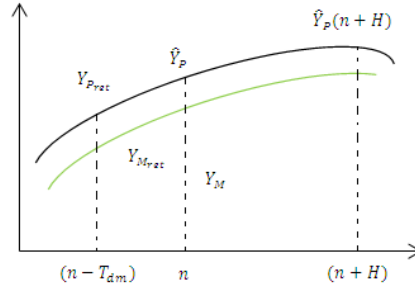
La respuesta forzada se calcula asumiendo que la entrada al sistema está relacionada a funciones base como escalones, rampas o parábolas: $B_1(i)=1$, $B_2(i)=i$, $B_3(i)=i^2$ respectivamente. La elección de estas define el perfil de entrada y aseguran un comportamiento determinado.

$$u(k + i) = \sum_{K=1}^{N_b} \mu_K(k) UB_K(i) \quad (5.32)$$

Para un sistema con retraso se estima, como se observa en [Figura 5.4](#), el error entre los datos reales del sistema y las predicciones del modelo en el instante $(k-T_{dm})$. T_{dm} es el tiempo muerto, por lo tanto la salida prevista de la planta es:

$$\widehat{y}_p(k) = y_m(k) + e_{0ret}(k) \quad (5.33)$$

$$e_{0ret} = y_{Pret} - y_{Mret} \quad (5.34)$$


 Figura 5.4: Predicción de la respuesta retrasada ($n=k$).

con

$$\hat{\varepsilon}(k) = C(k) - \widehat{y}_p(k) \quad (5.35)$$

Con las ecuaciones anteriores -Ecuaciones (5.33-35)- la acción de control del algoritmo para el sistema con retraso es:

$$u(k) = K_0 \hat{\varepsilon}(k) + K_1 y_{mi}(k) + K_2 y_{md}(k) + K_3 d(k) + K_4 y_m(k) \quad (5.36)$$

Los parámetros a ser tuneado para el PFC son: número de puntos de coincidencia, en este caso un único punto en $k+H$ es adoptado, el parámetro $CLTR$, la zona de control considerada tal que $CLTR$ se mueve linealmente entre dos valores extremos denominados $CLTR_L$ y $CLTR_H$, la zona de transición [%] que setea la zona permitida para la variable controlada en torno al valor de set-point y expresada como $\pm \Delta$ [%] y restricciones sólo a la variable manipulada tal como valor mínimo ($Umin$), máximo ($Umax$) y variaciones máximas con respecto al tiempo $[(du/dt)max]$, adoptadas según parámetros correspondientes a las bombas de insulina comerciales. Las restricciones de positividad en la variable manipulada se utilizan para anticipar saturaciones y obtener dosificaciones de insulina que impidan episodios de hipoglucemia.

El modelo interno de la relación glucemia-insulina representado aquí por una función transferencia de tipo FOTD puede también modelarse por ejemplo con un modelo de respuesta al impulso finita (FIR, finite impulse response, por sus siglas en inglés). Internamente se le aplicará una mejora al algoritmo para que adapte continuamente los parámetros del modelo interno glucemia-insulina, actualizando en una primera instancia los parámetros de un modelo de respuesta al impulso finita, y posteriormente optimizando la ganancia, tiempo muerto y constante de tiempo de la función transferencia de tipo FOTD, que es también una respuesta al impulso; esto se hace minimizando el error entre la curva de respuesta al impulso que dará esa nueva función de transferencia y la curva dada por el modelo FIR (esta curva se conforma por definición con los mismos parámetros del modelo FIR).

La estimación recursiva utiliza la forma conocida como factorización UD -[Biermann \(1977\)](#), [Isermann et al. \(1992\)](#)-. Sea θ_{FIR} y $\hat{\theta}_{FIR}$ el conjunto de los parámetros correspondientes al modelo FIR y la estimación de dicho conjunto respectivamente, se obtendrá la estimación como:

$$\hat{\theta}_{FIR}(k) = \hat{\theta}_{FIR}(k-1) + UU(k)DD(k)UU(k)^T \psi(k) \tilde{\varepsilon}(k) \quad (5.37)$$

$$\tilde{\varepsilon}(k) = y_p(k) - y_{dist}(k) - \psi(k)^T \hat{\theta}_{FIR}(k-1) \quad (5.38)$$

$$UU(k) = f_U(UU(k-1), \psi(k), \lambda_2(k)) \quad (5.39)$$

$$DD(k) = f_D(DD(k-1), \psi(k), \lambda_2(k)) \quad (5.40)$$

donde λ_2 es un factor de olvido, generalmente fijo, $UU(k)$ y $DD(k)$ constituyen las matrices factores en que se descompone la matriz de covarianza del error, $\psi(k)$ es el vector de regresores conformado por los valores pasados en las dosis de insulina; $\tilde{\varepsilon}(k)$ es una estimación a priori del error

obtenida como la diferencia entre la salida actual del proceso (glucemia del paciente virtual, $y_p(k)$), $y_{dist}(k)$ que es una estimación de los efectos en la glucemia dados por la ingesta de CH y basada en el modelo promedio ALTPM, y el efecto en la glucemia dada por la insulina a partir del modelo FIR del instante previo ($\hat{\theta}_{FIR}(k-1)$).

Se establecen los siguientes valores iniciales para $k = 0$:

$$DD(0) = \text{diag}\left[\frac{N+1}{N}, \frac{N}{N-1}, \dots, \frac{3}{2}, 2\right] \quad (5.41)$$

$$UU(0) = \begin{bmatrix} 1 & -\frac{N-1}{N} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & -\frac{N-2}{N-1} & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 1 & \ddots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & -\frac{1}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (5.42)$$

$$\psi(0) = [u(0), u(0), \dots, u(0)]^T \quad (5.43)$$

donde N es la cantidad total de parámetros correspondientes al modelo FIR; un vector de parámetros inicial para el modelo FIR es calculado a partir de la respuesta al escalón del ALTPM con respecto a la insulina.

5.7. Resultados

Los órdenes m_1 y m_2 de la Ecuación (5.1) correspondientes a la cantidad de datos pasados de las entradas del modelo ARX tomadas para la predicción del instante futuro, se fijaron para ser igual a 1, y la ganancia de insulina tal que coincida con la sensibilidad a la insulina (SF) presente dentro de los datos de los pacientes, donde dicha sensibilidad se corresponde con el valor máximo de decrecimiento de la glucosa en sangre frente a la inyección de 1 U de insulina y fue obtenida mediante una prueba clínica; mientras que la ganancia de CH se tomó tal que se relacione con el ICR (relación insulina-CH: insulina a inyectar para bloquear la excursión dada por la ingesta de 1g de CH, obtenido empíricamente por profesionales médicos), siendo igual a SF/ICR.

Se presenta inicialmente un sumario sobre los resultados principales obtenidos utilizando el simulador de UVa/Padova como paciente virtual.

5.7.1. Testeos previos

El test *in silico* realizado con PFC y presentado en [Campetelli et al. \(2010b\)](#) toma en cuenta los parámetros de 30 pacientes usando una versión vieja del simulador cuyos datos fueron obtenidos de la patente WO/2008/157781 [Kovatchev et al. \(2008\)](#). El CVGA -[Clarke et al. \(1987\)](#)- es una representación gráfica de los valores min/max de glucosa obtenidos en una población de pacientes y fue usado es aquel trabajo para evaluar diferentes estrategias para definir la mejor técnica de tuneo de parámetros para PFC. La información en la cima de cada diagrama de CVGA es útil para comparar los logros con cada escenario y estrategia ya que da los porcentajes de cada zona (A a E). Cuatro casos de estudios se presentaron allí; en el primero los parámetros del PFC se ajustaron a cada paciente individualmente mostrándose porcentajes en zona A y B de 36.7- y 63.3 % respectivamente. En el segundo caso de estudio el simulador es corrido sin utilizar modelo de sensor para la generación de ruido a la salida del mismo, dando como resultados 26.7- y 73.3 % en zonas A y B. En el tercer caso los parámetros son ajustados para cada sujeto de acuerdo a valores medios

correspondientes al grupo al que pertenecen (niños, adolescentes, adultos); en ese caso los porcentajes obtenidos fueron de 20- y 80 % para las zonas A y B. En el último caso de estudio se tomaron para cada paciente los valores medios de los parámetros obtenidos entre todos los pacientes, observándose porcentajes en zonas A y B de 13.3- y 86.7 % respectivamente. Basado en estos resultados se decidió probar la estrategia de control en pacientes *in silico* representados por modelos derivados de datos.

5.7.2. Testeo de PFC con datos reales de pacientes

Para este caso se utilizaron los modelos ARX detallados en **Sección 5.3** del presente Capítulo, como pacientes *in silico* (un modelo por paciente) lo que permitió primeramente identificar dos modelos FOTD considerando cada entrada de forma separada en el tiempo para estimar los parámetros de cada uno de ellos. En **Tabla 5.4** se presentan los parámetros promedios obtenidos para el tuneo del PFC incluyendo los correspondientes a las funciones transferencias FOTD. Una vez obtenidas las respuestas al escalón mencionadas, se utiliza el método de **Cohen y Coon (1953)** para la obtención de los parámetros de los modelos FOTD. Luego $CLTR_L$ es obtenido como la mitad de T_{mi} mientras que $CLTR_H$ se considera igual a T_{mi} . El valor de *Delta* correspondiente a la zona en la cual $CLTR$ varía linealmente con el objetivo de mantener al paciente en el rango saludable, se adoptó para ser igual a 20%. Los parámetros asociados con la variable manipulada se adoptaron de acuerdo a las restricciones de una bomba de insulina comercial. Los parámetros para ambos modelos internos G_m y G_d dependen de la buena calidad del procedimiento de identificación y por supuesto del efecto de lazo cerrado. Solo un único punto de coincidencia fue tomado y equivale al primer punto del horizonte de coincidencia $[H_1, H_2]$ donde $H_1=5min.$, esto es, igual a θ_{di} , mientras que $H_2 = 3 * T_{di} + \theta_{di}$.

Para comparar rigurosamente los beneficios de usar PFC como un método de soporte de decisión de confianza para definir dosis de insulina, se seleccionó de forma aleatoria dos días de datos de cada paciente almacenados en condiciones de vida libre. De 8- a 16 hs. del primer día, el comisionado del control consta de un valor de set-point equivalente a los datos de glucosa reales medidos. De esta manera el PFC comienza con error nulo y tiene un período de estabilización. Las predicciones del modelo interno son también evaluadas durante este tiempo inicial. Luego, el set-point es puesto en 100 mg/dl con una zona permitida de 80- a 120 mg/dl. Los pacientes desayunan a las 06:30 hs. consumiendo 80 g. de CH, produciendo un incremento en la glucosa en sangre. Las siguientes ingestas corresponden a almuerzo a las 12 hs., de 40 g. y cena a las 19 hs., de 50 g., las cuales representan las perturbaciones al PFC. Bajo las mismas condiciones se diseña un controlador PID cuyos parámetros se eligen siguiendo el trabajo de **Rivera et al. (1986)**, que utiliza la teoría de control con modelo interno (IMC en inglés) para el tuneo de los controladores. Se considera el modelo FOTD G_m utilizado como modelo interno en el algoritmo de PFC para calcular los parámetros para el algoritmo de PID: $(K_c(1 + \frac{1}{\tau_I s} + \tau_D s))$, donde $K_c = \frac{(T_{mi} + 0.5\theta_{mi})}{K_{mi}(\lambda_2 + 0.5\theta_{mi})}$, $\tau_I = T_{mi} + 0.5\theta_{mi}$ y $\tau_D = \frac{T_{mi}\theta_{mi}}{2T_{mi} + \theta_{mi}}$, donde λ_2 es en este caso $\lambda_2 = 0.8\theta_{mi}$. El promedio de los parámetros obtenidos entre todos los pacientes se muestra en **Tabla 5.5**. Los resultados expuestos en **Figura 5.5** corresponden a uno de los pacientes que mejor respondió, al utilizar cada paciente sus propios conjuntos de parámetros. Mientras que en **Figura 5.6** los resultados expuestos corresponden a uno de los pacientes que peor respondió. Teniendo en cuenta en estas últimas dos consideraciones los resultados de aplicar PFC. En ambas figuras mencionadas se aprecian los límites de hipo- e hiperglucemia, fijados en 70- y 180 mg/dl respectivamente. **Tablas 5.6 y 5.7** muestran las comparaciones entre la evolución de glucosa en sangre para el promedio de los pacientes de acuerdo al estilo de vida libre mostrado en los datos reales, determinando sus propios bolos de insulina basados en el conocimiento previo de un profesional médico sobre el paciente, y los resultados utilizando los dos algoritmos de control para ayudar en la dosificación de insulina. Se observa en las **Tablas 5.6-7** que con el uso de los controladores no se incrementa el tiempo en el “rango Delta” (80-120 mg/dl) con respecto al desarrollo en los datos reales; pero si se aprecia una

mejora significativa del porcentaje de tiempo en la zona saludable (70-180 mg/dl), siendo el PFC el que presenta mejores resultados (81 % de tiempo en rango saludable). Ambos controladores llevan a 0 la cantidad de eventos hipoglucémicos. El valor de hbA1c es mejorado en ambos casos con la aplicación de las diferentes estrategias de control, siendo el PID el que lleva a un valor más cercano a 112.5 mg/dl, reconocido como valor de glucosa basal.

Los últimos dos índices que aparecen en [Tablas 5.6](#) y [5.7](#) corresponden al índice de glucosa en sangre baja (LBGI en inglés) e índice de glucosa en sangre alta (HBGI en inglés), [Kovatchev et al. \(1997\)](#). Los algoritmos de PFC y PID permiten reportar un LBGI menor a 1.1 que indica riesgo mínimo de tener episodios hipoglucémicos. En este caso los datos reales manifestaron un LBGI mayor a tal límite. El HBGI menor a 5 significa un riesgo mínimo de episodios hiperglucémicos. Los datos aquí analizados para el paciente real (lazo abierto) y los resultados de aplicar ambas estrategias de control corresponden con valores ligeramente mayores a ese límite, siendo la estrategia de lazo abierto la de mayor valor de HBGI.

De [Figura 5.5](#) se puede notar que el PFC muestra una mejor evolución post-prandial llevando la glucosa en sangre siempre sobre 100 mg/dl y siempre dentro del rango saludable. En [Figura 5.6](#) (paciente con uno de los peores desempeños) puede observarse que la glucosa alcanza el valor de 307 mg/dl (hiperglucemia) a las 12:00 p.m. del segundo día, y que posterior a las primeras dos ingestas el paciente no logra alcanzar el valor de set-point. En [Figura 5.7](#) se aprecian los resultados de CVGA de la posterior aplicación de ambos controladores para el caso en que cada paciente utiliza su propio conjunto de parámetros. Los porcentajes de puntos en cada zona son, para PFC: 66% en zona A, 32% en zona B y 2% en zona C; mientras que para PID resultan: 58% en A, 30% en B y 12% en C. Todos los puntos allí mostrados se encuentran lejos de episodios de hipoglucemia pues el valor mínimo obtenido para el día de control resulta siempre mayor a 90 mg/dl para todos los pacientes. El PFC presenta resultados levemente superiores en cuanto a la comparación de porcentajes en las zonas saludables (A+B, 98% vs. 88% para el PID). Ambos algoritmos de control dieron mejores resultados que la estrategia de lazo abierto utilizada por el paciente real, cuya mayoría de puntos (min,max) de glucosa para el día considerado cayeron en la zona E. Una cantidad significativa de punto en el CVGA tienen su valor mínimo de glucosa mayor a 100 mg/dl.

Se exponen además los siguientes resultados. En [Figura 5.8](#) se puede observar los CVGA obtenidos usando un tuneo con parámetros promedios de entre todos los pacientes para ambos controladores. La performance de los mismos es aún mucho mejor que la estrategia de lazo abierto. Los resultados de utilizar un control tipo PID con valores promedios de sus parámetros no presenta casi diferencias al caso de parámetros individuales. La performance con PFC es ahora peor que en el caso de parámetros individuales, y también peores que los resultados de aplicar un PID. Aunque los porcentajes de tiempo en el rango saludable es el mismo para la aplicación de ambos controladores con parámetros promedios (88%), resulta significativamente peor que luego de aplicar PFC con parámetros individuales (98%). Los resultados con este nuevo tuneo siguen estando lejos de episodios hipoglucémicos.

Los parámetros tuneados muestran ser muy aceptables pues los pacientes en lazo cerrado se encuentran capacitados para permanecer durante prácticamente la totalidad del período de test, en el rango saludable. Se evidencia que el control por zona es una de los elementos más importantes de la estrategia de MPC presentada pues da una herramienta poderosa para una mayor seguridad a la hora de regular la glucemia.

Tabla 5.4: Parámetros promedios de ajuste del PFC (valor mínimo | valor máximo), cuando corresponde.

Parámetro	Valor	Unidades
$CLTR_L$	162	min.
$CLTR_H$	328	min.
Δ	20	%
U_{min}	0	U
U_{max}	8	U
$(dU/dt)_{max}$	1	U/min.
K_{mi}	-8.67 (-12.13 -6.6)	(mg/dl)/U
T_{mi}	328 (255 340)	min.
θ_{mi}	5	min.
K_{di}	79 (43.5 173)	(mg/dl)/g
T_{di}	326 (255 340)	min.
θ_{di}	5	min.
H	1	Dimensionless
H_1	5	min.
H_2	989	min.
T_s	5	min.

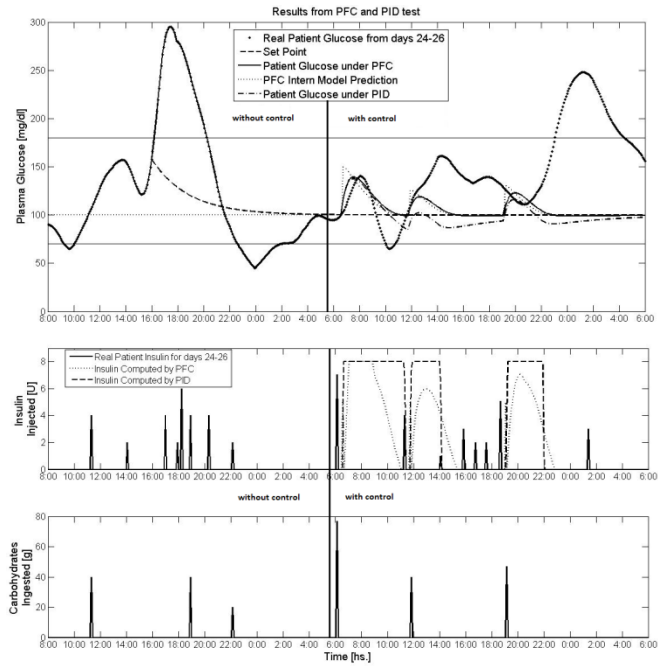


Figura 5.5: Comparación entre días 24 a 26 con el paciente con estilo de vida libre y con la misma dieta pero usando PFC y PID para regulación de glucosa en sangre (paciente ID 5004, considerado el de mejor performance).

Tabla 5.5: Parámetros promedios de ajuste del PID (valor mínimo | valor máximo).

Parámetro	Valor	Unidades
K_c	-6.26 (-8.0 -4.07)	U/(mg/dl)
τ_I	404.3 (257.5 342.5)	min.
τ_D	2.481 (2.4757 2.4818)	min.

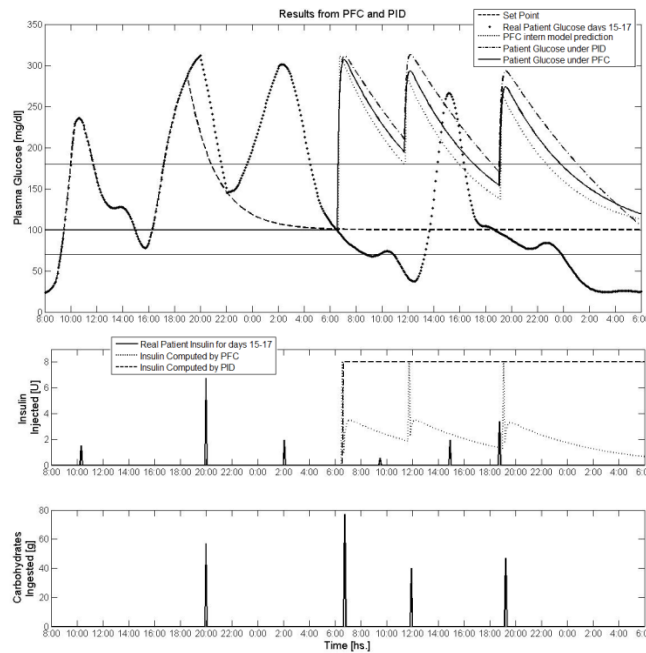


Figura 5.6: Comparación entre días 15 a 17 con el paciente con estilo de vida libre y con la misma dieta pero usando PFC y PID para regulación de glucosa en sangre (paciente ID 5054, considerado el de peor performance).

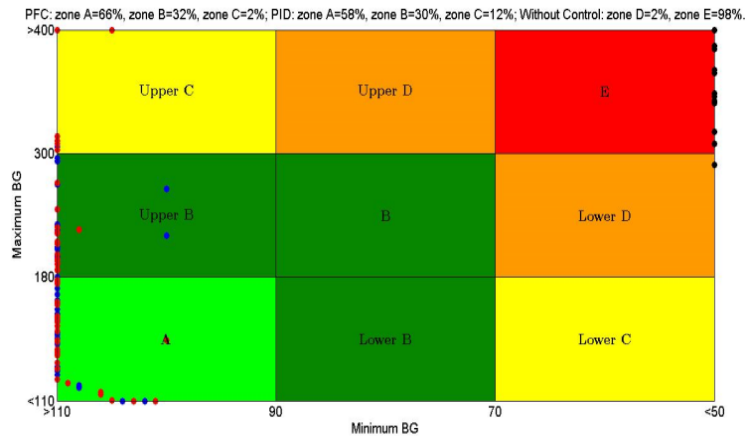


Figura 5.7: CVGA para los resultados con PFC, PID (ambos con parámetros personalizados para cada paciente) y sin control. Los círculos azules corresponden a los resultados con PFC, los círculos rojos al PID y los círculos negros al paciente sin control.

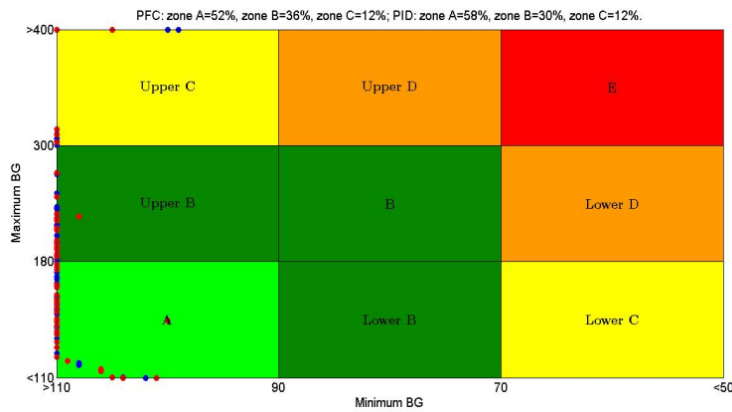


Figura 5.8: CVGA para los resultados con PFC y PID (ambos con parámetros promedios del total de pacientes, para cada paciente). Los círculos azules corresponden al PFC y los círculos rojos al PID.

Tabla 5.6: Análisis comparativo (parámetros personalizados).

Resultados del estudio	Paciente real	Paciente in silico con PFC	Paciente in silico con PID
Glucosa promedio	158.9 mg/dl	123.9 mg/dl	109.8 mg/dl
% tiempo < 70 mg/dl	7.3	0	0
% tiempo 80-120 mg/dl	23.3	15.2	19.2
% tiempo > 180 mg/dl	32.7	18.8	23.2
% tiempo 70-180 mg/dl	61.0	81.2	76.8
Nº eventos < 70 mg/dl > 15 min.	2	0	0
LBGI	1.66	0.01	0.01
HBGI	7.84	4.92	6.25

Tabla 5.7: Análisis comparativo (parámetros promedios).

Resultados del estudio	Paciente real	Paciente in silico con PFC	Paciente in silico con PID
Glucosa promedio	158.9 mg/dl	124.5 mg/dl	113.3 mg/dl
% tiempo < 70 mg/dl	7.3	0	0
% tiempo 80-120 mg/dl	23.3	13.8	19.2
% tiempo > 180 mg/dl	32.7	27.0	23.2
% tiempo 70-180 mg/dl	61.0	73.0	76.8
Nº eventos < 70 mg/dl > 15 min.	2	0	0
LBGI	1.66	0.01	0.01
HBGI	7.84	6.38	6.25

5.7.3 Testeos con único paciente virtual a partir de combinación de modelos de corto y largo término

5.7.3.1 Resultados para el nuevo paciente virtual, a partir de modelos internos de PFC basados en ALTPM

Se testearon para este caso 10 días diferentes. Es decir, se tomaron los conjuntos de ingestas que se observaron en los datos para los diez días mencionados, elegidos a lo largo de todo el set de datos, y se conformaron las evoluciones del peso a partir de los horarios en los cuales se podía considerar que el paciente desayunaba, almorzaba y cenaba.

Se utilizaron dos tipos diferentes de PFC ambos presentados en las secciones previas: el denominado nominal, y el que posee una modificación en el algoritmo original que le permite la adaptación de los parámetros del modelo interno relacionado a la insulina. Los parámetros iniciales del PFC se ajustaron de dos maneras diferentes: partir del modelo promedio (ALTPM) del paciente

5041, para uso en el nuevo modelo virtual de dicho paciente; y a partir del modelo ARX mencionado en las primeras secciones de este Capítulo, obtenido para el paciente 5041, para uso con el nuevo modelo de paciente virtual del mismo sujeto.

En [Tabla 5.8](#) se observan los parámetros de ajuste obtenidos con el modelo promedio del paciente 5041.

El lazo de control se cerró antes de las 02:00 hs. de cada día en cuestión y los controladores comenzaron con sus respectivos cálculos de las dosis de insulina en los momentos previos al desayuno (a partir de las 07:00 hs. teniendo en cuenta los diez días de testeo).

Se construyeron tres gráficas a partir de los resultados obtenidos. La [Figura 5.9](#) consta de dos de ellas: en la primera ([Figura 5.9a](#)) se comparan el Set-point, y las evoluciones glucémicas de un único día del paciente real en lazo abierto (sin control), del modelo combinado del paciente virtual bajo PFC y del modelo combinado del paciente virtual bajo el PFC con adaptación de parámetros del modelo interno de insulina (ver [Sección 5.6](#)); en la [Figura 5.9b](#) se comparan las dosis de insulina utilizadas en cada una de las situaciones mencionadas anteriormente. En la [Figura 5.10](#) se muestran las comparaciones para un único día de las evoluciones de Insulina a Bordo (IOB, por sus siglas en inglés) para el paciente real a lazo abierto, y el paciente virtual bajo los dos tipos de PFC utilizados; la Insulina a Bordo se obtiene de acuerdo a las ecuaciones presentadas en [Kushner et al. \(2018\)](#):

$$\sum_{k=1}^{k=15} u_I(t - 5 * k)(1 - 25 * 7.4 * 10^{-5} * k^2 + 5 * 3.75 * 10^{-4} * k) + \sum_{k=16}^{k=36} u_I(t - 5 * k)(0.56 + 25 * 5.3 * 10^{-5} * k^2 - 5 * 0.011 * k) \quad (5.44)$$

Finalmente en [Figura 5.11](#) se presenta el CVGA obtenido para las mismas consideraciones de control que se vienen comentando pero mostrándose los puntos correspondientes a cada uno de los diez días de prueba utilizados.

Tabla 5.8: Parámetros correspondientes al PFC.

<i>Parámetro</i>	<i>Trbf_L</i>	<i>Trbf_H</i>	<i>Delta</i>	<i>Inicio Intervalo de Predicción</i>	<i>Final Intervalo de Predicción</i>	<i>Mín/Máx. valor insulina</i>
Valor	110 min.	1800 min.	20 %	30 min.	516 min.	-0.09/3 U/min.
<i>Parámetro</i>	<i>Ganancia Insulina</i>	<i>Cte. De tiempo insulina</i>	<i>Tiempo muerto insulina</i>	<i>Ganancia CH</i>	<i>Cte. De tiempo CH</i>	<i>Tiempo muerto CH</i>
Valor	-742.6 mg·min./(U·dl)	210.7 min.	43.8 min.	396.6 10 ³ ·mg·min./(mg/dl)	157.1 min.	35 min.

5.7.3.2. Resultados para el nuevo paciente virtual, a partir de modelos internos de PFC basados en modelo ARX

Al principio de este capítulo se propuso el comisionado de un PFC testado en pacientes virtuales representados con modelos de tipo ARX. Se supuso en un principio que los parámetros internos del PFC que se obtenían para ese modelo en particular serían de utilidad en el caso en que se quiera probar esa metodología de control en un paciente real. Es decir, que a partir de datos de un paciente real (glucemia, insulina inyectada y CH ingeridos) se podría obtener un modelo de tipo ARX que resultara en un predictor confiable de la glucemia del paciente real, y a partir de dicho modelo se obtendrían

parámetros para el ajuste interno del PFC, siendo dichos parámetros los que se podrían utilizar con el controlador ante el paciente real. Para esta sección entonces se tomarán los parámetros de ajuste del PFC para el paciente N° 5041 y se testeará dicho controlador con el modelo de paciente virtual mencionado en la sección anterior: obtenido a partir del modelo de intervalo ILTPM que surge luego de la obtención del Modelo Promedio ALTPM, y con el ajuste especial de los pesos estimados con filtro de Kalman para considerar evoluciones post-prandiales promedios para desayuno, almuerzo y cena. Se testearon tanto el PFC nominal, es decir sin adaptación on-line de los parámetros correspondientes al modelo interno de insulina, y también el PFC denominado completo, el cual si presenta la adaptación on-line de parámetros internos del PFC.

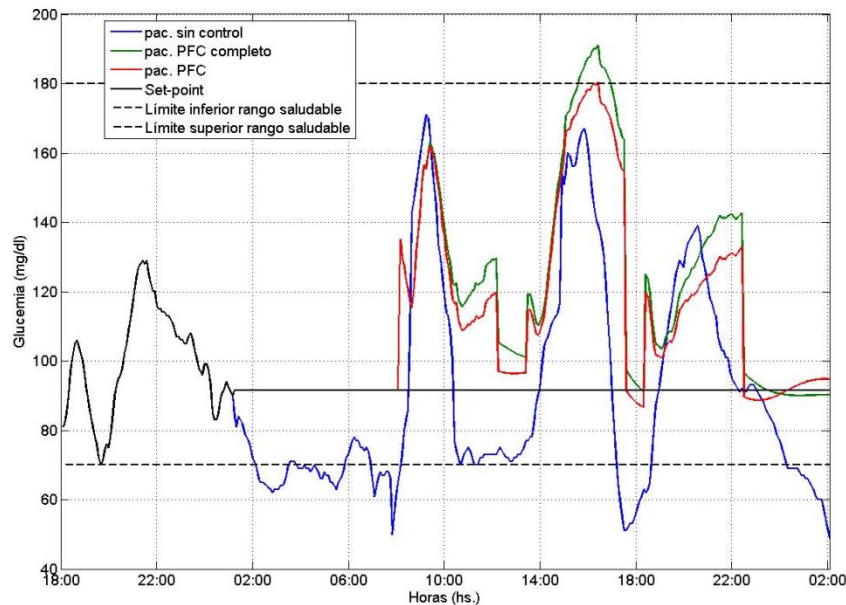


Figura 5.9a: Evoluciones glucémicas para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores predictivo funcional (PFC), paciente virtual basado en modelos de **Capítulo 4**.

En [Tablas 5.9a-b](#) se observan los resultados obtenidos en cuanto a *IAE*, calculado con la fórmula $IAE = \int_{t=inicioDia}^{t=finalDia} |glucosa(t) - 90 \text{ mg/dl}| dt$, es decir la integral para el día analizado del valor absoluto de la diferencia entre *glucosa* (que puede ser la glucosa almacenada del paciente real, o alguna de las evoluciones obtenidas con el paciente virtual bajo control) y el valor de set-point; y porcentaje de tiempo en rango saludable para los dos tipos de PFC ajustados con el modelo ARX, y utilizados en el paciente virtual que se presenta aquí; contrastados con los obtenidos con los dos tipos de PFC ajustados con el nuevo modelo de paciente virtual, y testeados en dicho paciente, y además con los resultados del paciente real a lazo abierto. El PFC nominal presentó diferencias significativas con *IAEs* de un orden de magnitud mayor en todos los casos (en los diez días diferentes analizados) y porcentajes de tiempo en el rango saludable que diferían en 60-70% aproximadamente con respecto a sus pares obtenidos con el PFC ajustado con el nuevo paciente virtual. Las diferencias significativas en los *IAEs* llevan a la conclusión de que existen excursiones amplias (peligrosas) con respecto al set-point y a su vez mantenidas durante un tiempo prolongado. El PFC completo presenta la posibilidad de adaptar continuamente los parámetros iniciales a partir de los datos de glucemia actuales, en caso que el ajuste inicial dado por estos demuestre un error considerable. Esto es la causa de que los resultados obtenidos para este controlador, a partir de parámetros que se desvían de los mejores posibles, terminen tendiendo a asemejarse a los de [Tablas 5.9a-b](#). Si bien siguen siendo mejores los resultados dados por el comisionado de los controladores con parámetros obtenidos del nuevo paciente virtual, para varios días tanto los *IAEs* como los porcentajes de tiempo en el rango saludable resultan ser mejores que en el caso del paciente sin controlar (algo que no ocurrió para el caso del PFC

nominal, ver [Tablas 5.9a-b](#)). Aun así la diferencia en cuanto a IAE resulta ser del doble para el caso de los PFC probados en el nuevo paciente virtual pero con los parámetros obtenidos del modelo ARX.

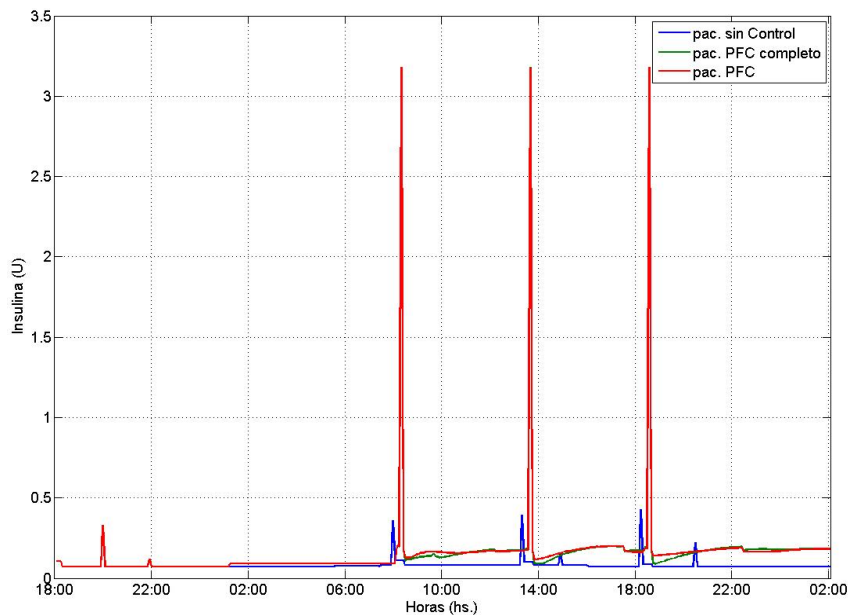


Figura 5.9b: Evoluciones de dosis de insulina para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores predictivo funcional (PFC), paciente virtual basado en modelos de **Capítulo 4**.

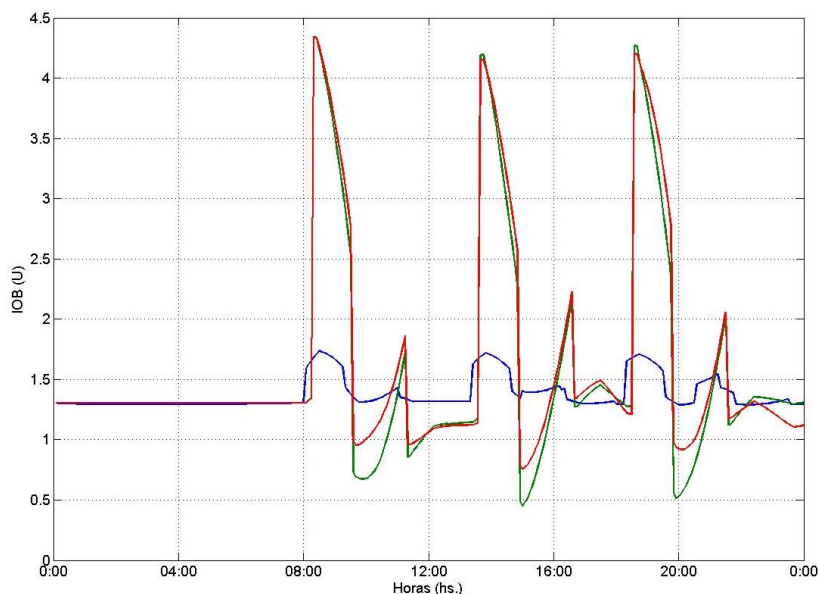


Figura 5.10: Evoluciones de IOB para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores predictivo funcional (PFC), paciente virtual basado en modelos de **Capítulo 4**.

5.8. Conclusiones

Este Capítulo presenta el estudio profundo sobre la implementación de PFC para el cuidado de diabetes tipo 1 donde los pacientes *in silico* empleados para el análisis se obtuvieron a partir de técnicas de modelado derivados de datos reales. Los modelos ARX validados con datos reales e implementados computacionalmente para disponer de un buen paciente *in silico* contribuyeron para confirmar que el PFC presenta un muy buen desempeño en los diferentes escenarios de prueba aquí propuestos. Adicionalmente, el PFC reveló una gran ventaja comparando con el mismo período en que el paciente lleva su estilo de vida libre y él mismo decide qué dosis de insulina aplicarse en

base a su entrenamiento de individuo diabético. También se realizaron comparaciones con algoritmos de tipo PID. La tasa de insulina calculada por el PFC para mantener al paciente en la zona saludable de glucosa en sangre se muestra a lo largo de Figuras 5.5-6. Aunque el PFC presenta varios parámetros a ser ajustados se destaca que muchos de ellos se obtienen directamente de las características de la bomba de insulina y de los modelos internos se pueden adoptar de valores promedios de un conjunto de pacientes tal como se demuestra en la Sección 5.7.2. Los resultados presentados aquí para 50 pacientes pueden demostrar la gran potencialidad del PFC para este tipo de problemas complejos. Se confirma lo ya obtenido para 30 pacientes virtuales reportado en [Campetelli et al. \(2010b\)](#) pero utilizando una versión previa del simulador UVA/Padova. Las limitaciones que presenta el uso de modelos ARX nos conduce a realizar testeos del controlador sobre un modelo más complejo que pueda tener en cuenta variaciones ligadas al ritmo circadiano de los pacientes, estimadas sobre datos reales como se realizó en esta Tesis.

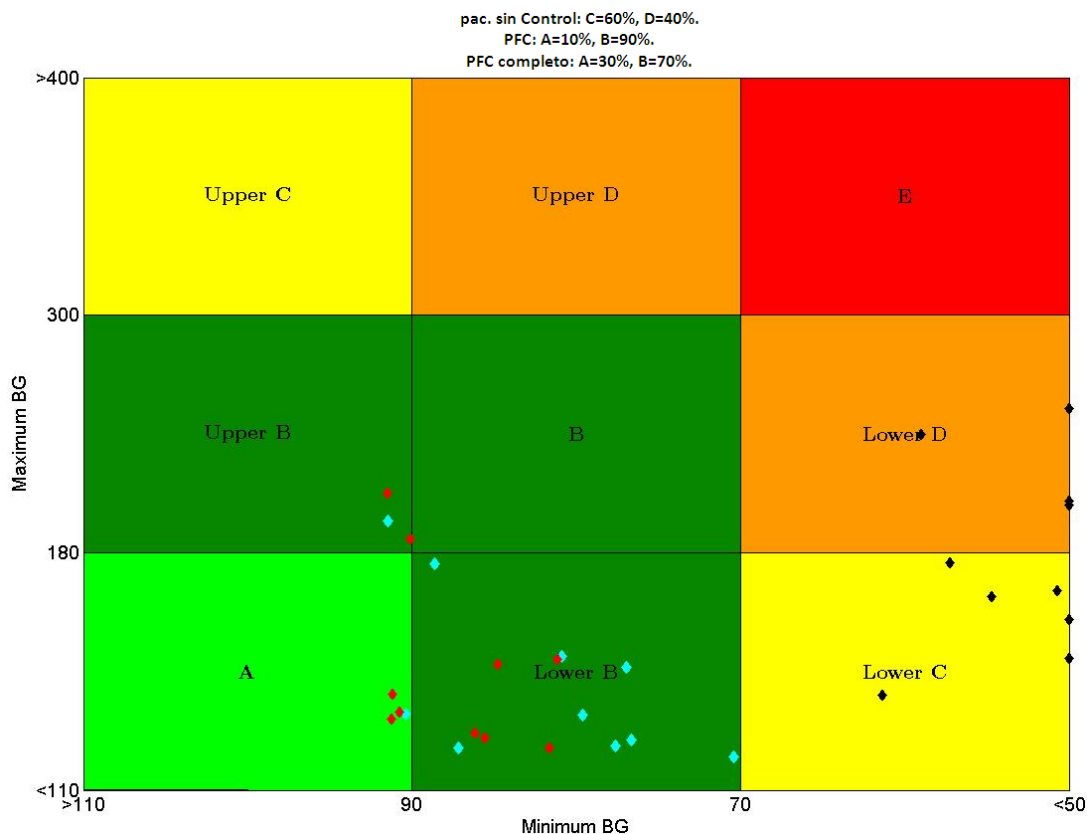


Figura 5.11: CVGA resultante de aplicación de las 2 metodologías de control mencionadas, y el resultado de los días correspondientes del paciente sin control. Los rombos rellenos con negro corresponden al paciente sin control, los rombos rellenos en azul al PACwRF, los rombos en rojo PACwRF completo.

Se procedió entonces a testear el PFC sobre un nuevo modelo de paciente virtual basado en las conclusiones del Capítulo anterior. Este nuevo testeo se realizó en base a diez días diferentes de un único paciente real (diferentes horarios y cantidad de ingestas, y diferentes cantidades de CH ingeridos): el paciente N° 5041. El ajuste del PFC se llevó a cabo con la información dada por uno de los modelos que conforman el paciente real: el ALTPM, que podía informar sobre las variaciones de glucemia debidas a insulina y CH separadamente. Este nuevo paciente virtual también se utilizó como sujeto de pruebas con PFC ajustado a partir de la información de los modelos ARX, tal como se realizó para las pruebas mencionadas en los párrafos anteriores. Se compararon estas alternativas de ajuste, con la incorporación además de un algoritmo de PFC con una sección de estimación recursiva de los parámetros del modelo interno de insulina. En general se concluyó que ante un modelo de paciente virtual más preciso, es decir más cercano a la realidad, conviene tomar los datos de ajuste del PFC de dicho modelo; el mecanismo de estimación recursiva agregado es de suma

importancia en la mejora de los resultados del control, como se observa principalmente del CVGA. Este mecanismo será utilizado y mejorado en el capítulo siguiente. La insulina calculada por el PFC y suministrada al paciente virtual resulta en picos considerablemente mayores a los que por lo general se aplica el paciente, si bien continúan estando dentro de los límites posibles de dosis de insulina a inyectar; esta es otra de las características a las que se le prestará atención en los capítulos siguientes.

Tabla 5.9a: Valores de IAE obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control basadas en PFC, con parámetros internos obtenidos a partir de modelo ARX vs. los obtenidos a partir del modelo de paciente virtual basado en combinación de modelos de corto y largo término.

Estrategia de control/DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin control	7006	5654	6518	6430	8306	9447	9706	11688	10450	7154
PFC completo	7670	9369	3615	2735	2399	3853	3548	3441	3015	3047
PFC	6598	8238	3356	2654	2335	2877	2504	3477	2915	2418
PFC completo, a partir de ARX	6999	10674	9326	7896	5316	7685	7590	9140	6610	5147
PFC, a partir de ARX	43848	41881	22654	19702	14549	23645	31757	20866	32595	22004

Tabla 5.9b: Porcentajes de tiempo (%) en rango saludable (70-180 mg/dl) obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control basadas en PFC, con parámetros internos obtenidos a partir de modelo ARX vs. los obtenidos a partir del modelo de paciente virtual basado en combinación de modelos de corto y largo término.

Estrategia de control/DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin control	76	87	80	83	85	69	87	73	83	64
PFC completo	94	90	100	100	100	100	100	100	100	100
PFC	100	92	100	98	100	100	100	100	100	100
PFC completo, a partir de ARX	87	72	67	75	88	66	72	76	79	83
PFC, a partir de ARX	30	31	33	30	39	32	26	27	31	33

5.9. Nomenclatura

5.9.1. Modelo ARX y Filtrado de pulsos de insulina y CH.

(t) Tiempo continuo.

(k) Discretización del tiempo continuo t . Índice con el que se lo representará.

$y_x(k)$ [mg/dl] Salida del modelo ARX.

$u_1(k)$ [mU/min] Entrada del modelo ARX que representa la Insulina.

$u_2(k)$ [mg/min] Entrada del modelo ARX que representa los CH.

a_1 hasta a_{nm} Parámetros del modelo ARX que multiplican las salidas pasadas hasta aquella retardada nm cantidad de tiempo de muestreos de la salida actual $y_x(k)$.

$b_{1,1}$ hasta $b_{1,m1}$ y $b_{2,1}$ hasta $b_{2,m2}$ Parámetros del modelo ARX que multiplican las entradas (Insulina y CH) pasadas con respecto al instante actual dado por k , hasta aquellas retardadas $m1$ y $m2$ instantes de muestreo con respecto a $u_1(k)$ y $u_2(k)$ respectivamente.

ZOH Modelo de Zero-Order-Hold.

$I(t)$ [mU/min] Representación en tiempo continuo de la Insulina presente en los datos de los pacientes.

$\omega(t)$ [mg/min] Representación en tiempo continuo de los CH presentes en los datos de los pacientes.

$I_{sc1}(t)$ y $I_{sc2}(t)$ [mU] Compartimentos que representan el transporte de insulina intersticial.

$Q_1(t)$ y $Q_2(t)$ [mg] Compartimentos que representan el transporte de glucosa en el intestino.

k_{ci} [1/min] Constante de velocidad del transporte subcutáneo de insulina.

k_d [1/min] Constante de velocidad del transporte subcutáneo de insulina.

k_τ [1/min] Constante de velocidad asociada con la absorción oral de glucosa.

k_{abs} [1/min] Constante de velocidad asociada con la absorción oral de glucosa.

R_a ($\frac{mg}{kg}$ /min) Velocidad de aparición de glucosa en plasma.

I_p (mU) Masa de insulina en plasma.

f Fracción de la absorción intestinal que realmente aparece en plasma.

BW (kg) Peso corporal.

5.9.2. Control Predictivo Funcional.

PFC Control Predictivo Funcional (Predictive Functional Control, en inglés).

PID Proporcional Integral Derivativo, control (Proportional Integrative Derivative, en inglés).

G_{mi} Función de transferencia entre la insulina infundida y la concentración de glucosa en sangre.

G_{di} Función de transferencia entre la glucosa ingerida y la concentración de glucosa en sangre.

K, θ, T Parámetros de ganancia, tiempo muerto y constante de tiempo de una función transferencia de primer orden con retardo general.

K_{mi}, K_{di} Ganancias de estado estacionario de cada función de transferencia.

θ_{mi}, θ_{di} Tiempos muertos de cada función de transferencia.

T_{mi}, T_{di} Constantes de tiempo de cada función de transferencia.

$y_r(n)$ Trayectoria de referencia.

H_1 Inicio del horizonte de predicción.

H_2 Fin del horizonte de predicción.

s Variable de la transformada de Laplace.

$u(k)$ Entradas de la variable manipulada.

$d(k)$ Entradas de la perturbación.

H Número de puntos de coincidencia.

$C(k)$ Set-point.

$y_p(k)$ Salida real del proceso.

$y_m(k)$ Salida del modelo.

$y_F(k)$ Respuesta forzada.

$y_L(k)$ Respuesta libre.

$\varepsilon(k)$ Diferencia entre el set-point y la salida del proceso.

λ Parámetro que representa la convergencia exponencial del algoritmo.

T_s Tiempo de muestreo.

CLTR Tiempo de respuesta a lazo cerrado (Closed Loop Time Reponse).

CLTR_L Tiempo de respuesta a lazo cerrado mínimo (L de Low, en inglés).

CLTR_H Tiempo de respuesta a lazo cerrado máximo (H de High, en inglés).

U_{max} Máximo permitido para la bomba.

U_{min} Mínimo permitido para la bomba.

$\left(\frac{dU}{dt}\right)_{max}$ Máxima variación permitida para la bomba.

Delta Zona de transición permitida para la variable controlada.

$B_1(i)$, $B_3(i)$, $B_2(i)$ Funciones base.

z Variable de la transformada Z.

FIR Respuesta al Impulso Finita, Finite Impulse Response, por sus siglas en inglés.

$\theta_{FIR}(k)$ y $\hat{\theta}_{FIR}(k)$ Vector de parámetros de modelo FIR para el instante k y estimación del mismo, respectivamente.

$y_{dist}(k)$ Estimación de los efectos en glucemia de los CH de acuerdo a ALTPM, para el instante k .

$\tilde{e}(k)$ Estimación a priori del error para el instante k , para estimación recursiva y adaptación de parámetros de modelo FIR.

$\psi(k)$ Vector de regresores de las dosis de insulina hasta el instante k

UU , DD Matrices factores para la descomposición de la matriz de covarianza del error.

λ_2 Factor de olvido para estimación recursiva y adaptación de los parámetros de modelo FIR.

N Cantidad total de parámetros correspondientes al modelo FIR para estimación recursiva y adaptación de parámetros de modelo FIR.

$gl(k)$ Glucemia real en instante k

Para PID, K_c [$U/(mg/dl)$] Constante proporcional del controlador, τ_i [min] Constante de Tiempo de parte integral, τ_D [min] Constante de Tiempo de parte derivativa.

CAPÍTULO 6

Regulación de glucosa en sangre en pacientes con DMT1 mediante el uso de Control Adaptivo Predictivo con Filtro Robusto

6.1. Introducción

En este capítulo se brindan los detalles de implementación del algoritmo de Control Adaptivo Predictivo con Filtro Robusto (PACwRF por sus iniciales en inglés) en el contexto de la tecnología de PA. Este algoritmo de control parte del presentado en [Zumoffen y Basualdo \(2012\)](#) y [Campetelli \(2014\)](#), al cual se le introdujeron modificaciones específicas a fin de atender a las necesidades de la problemática planteada para pacientes con DMT1. Los cambios introducidos incluyen el agregado de un control por zona que presenta un factor de peso variable en la función de costo del controlador para lograr acciones más contundentes que respondan rápidamente en caso de situaciones de hipoglicemia e hiperglucemia. A su vez se definen las condiciones según las cuales se puede trabajar con el algoritmo en modo Adaptivo Predictivo o Robusto mediante un mecanismo de switcheo.

Los modelos internos de la estructura de control están basados en un modelo orientado a bloques no-lineal de tipo Wiener que predice a 60 min. cuyos estados internos se actualizan continuamente dependiendo de que se satisfagan ciertas condiciones de suficiencia de excitación en la señal de insulina) mediante un Filtro de Kalman (KF) tradicional. mientras que el otro predictor consta de un modelo de Respuesta al Impulso Finita (FIR por sus iniciales en inglés) cuyos parámetros, que constituyen una cantidad finita de los primeros valores de la señal de la respuesta al impulso del sistema a la variable insulina, se actualizan cada vez que la señal de insulina se encuentra debidamente

excitada mediante un enfoque basado en Filtro de Kalman. Las condiciones para determinar la suficiencia de excitación de la señal de insulina se detallan en las Ecuaciones (6.8-9).

El caso del controlador tal como se presenta en [Campetelli \(2014\)](#) también es utilizado para propósitos de comparación.

Los controladores de tipo adaptivo aquí utilizados tienen el objetivo de paliar las variaciones diarias de la sensibilidad a la insulina que pueden presentar los pacientes con DMT1 debido a factores como la actividad física, dieta, o factores psicológicos como el estrés. Se parte de la hipótesis de que resultarán más aptos que aquéllos con modelo interno de parámetros fijos. Dentro de los que han tratado este tipo de adaptaciones se pueden citar [Hovorka et al. \(2004a\)](#), [El-Khatib et al. \(2007\)](#), [Eren-Oruklu et al. \(2009\)](#).

Dentro de los trabajos que tratan el manejo de restricciones tanto en entradas como en la salida se tiene a [Boiroux et al. \(2018\)](#) quienes agregan en la función objetivo del MPC utilizado una restricción suave en la salida la cual debe seguir curvas exponenciales con mayor o menor tiempo de respuesta hacia la zona de control dependiendo de si se encuentra en hiper- o hipoglucemia respectivamente; en la entrada se utiliza un término de regularización para penalizar cambios abruptos en el delivery de insulina. En [Campetelli \(2014\)](#) la salida debe seguir idealmente la glucemia de un paciente sano ante las mismas perturbaciones, mientras que el error entre la salida y el set-point se penaliza de diferentes maneras si el paciente se encuentra fuera de la zona de control (mayor penalización), entre el límite inferior de la zona de control y el set-point, y entre el set-point y el límite superior de la zona de control (menor penalización cercano al set-point). En [Messori et al. \(2015\)](#) se plantean diferentes tipos de restricciones para la entrada, en particular al tamaño del bolo sugerido previo a la ingesta, a la velocidad máxima de la insulina durante los períodos rápidos, al valor de insulina suministrado cuando la glucosa es superior a un límite peligroso para la formación de cuerpos cetónicos, y a la insulina suministrada previa a la ingesta y antes que finalice el período post-prandial; para la salida toma como restricciones una función de costo asimétrica con un peso mínimo en las cercanías del set-point y máximo a medida que tiende a la hiperglucemia, a su vez que restricciones dedicadas a disminuir el tiempo en hiperglucemia debido a una ingesta y el tiempo en hipoglucemia debido a un sobre-suministro de insulina. Una función de costo asimétrica en la salida también es propuesta y utilizada en [Copp et al. \(2018\)](#) en este caso con un peso mayor para los valores por debajo del set-point y con un peso creciente pero no tan abrupto a medida que se aleja por encima del set-point. En [Gondhalekar et al. \(2018\)](#) se propone una función de peso en relación al cambio en la glucosa en sangre para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por el controlador, y una penalidad para dicha velocidad para una corrección más efectiva de la hiperglucemia.

En el presente capítulo se utilizará el modelo global presentado previamente cuya implementación computacional y la incorporación de información específica del paciente bajo estudio constituye un paciente virtual bastante realista. La información del paciente real que utilizamos para configurar al paciente virtual consta de recopilar datos con diferente cantidad de CH de las ingestas y del horario en que las mismas se consumen. Se analizan estos períodos porque presentan una evolución de la glucosa en sangre con ciertas particularidades que resultarán más desafiantes para contrastar con las predicciones del modelo propuesto. Para comparar los diferentes tipos de controladores a su vez con la evolución real del paciente para ese día se utilizará como métricas la Integral del Error Absoluto (IAE por sus iniciales en inglés), el porcentaje de tiempo en rango saludable y la Grilla de Análisis de la Variabilidad del Control (CVGA por sus iniciales en inglés) presentada en [Clarke et al. \(1987\)](#).

6.2. Modelado del paciente

Se utilizará un único paciente virtual basado en combinación de modelos de corto y largo término, tal como se describió en **Capítulo 5** para el uso con PFC. Se trata además del modelado del mismo sujeto N° 5041 permitiendo realizar un riguroso estudio comparativo.

6.3. Descripción del PACwRF

Los controladores predictivos basados en modelos necesitan de la especificación *a priori* de las respuestas futuras del proceso. Tal como se afirma en Grosman et al. (2010) esto puede realizarse mediante el uso de set-point fijo, zona, trayectoria de referencia y embudo. Por las dificultades de contar con una trayectoria de referencia que se corresponda con la evolución glucémica de un paciente normal, tal como se utiliza en Campetelli (2014), se opta aquí por la utilización de un set-point fijo fijado en 90 mg/dl. que corresponde a un nivel medio de glucemia incluyendo una zona aceptable para que esta variable fluctúe dentro de magnitudes saludables para el paciente.

La estructura del PACwRF involucra la conmutación entre un filtro robusto lineal variante en el tiempo en la realimentación y un controlador predictivo adaptivo. Mediante la relación entre dos indicadores específicos (z_N y s_I) se establecerá cuál de los modos mencionados funcionará. Estos indicadores se encuentran ligados al estado del paciente bajo control que se verifica a cada instante de muestreo. Tanto la parte adaptativa como la robusta presentan a su vez un switcheo entre dos predictores de la glucemia diferentes que dependiendo de la eficiencia de la predicción en el instante anterior y serán elegidos o no en el siguiente instante para predecir glucemia del paciente. En Zumoffen y Basualdo (2012) se detallan aspectos ligados a la convergencia y estabilidad del sistema de control.

El modelo de tipo Wiener utilizado es el presentado en los Capítulos 2 y 3 con una adaptación constante de sus estados internos mediante KF para el modo adaptivo predictivo, y utilizado sin la mencionada adaptación para el caso de filtro robusto. Lo mismo sucede con el modelo FIR implementado en la estructura original del controlador.

Cuando la glucemia del paciente diabético entra en zona de peligro (hipo- o hiper glucemia), un peso mayor (α) se aplica al error de seguimiento entre el set-point fijo y la salida del sistema predicha. La estructura del controlador se presenta en Figura 6.1.

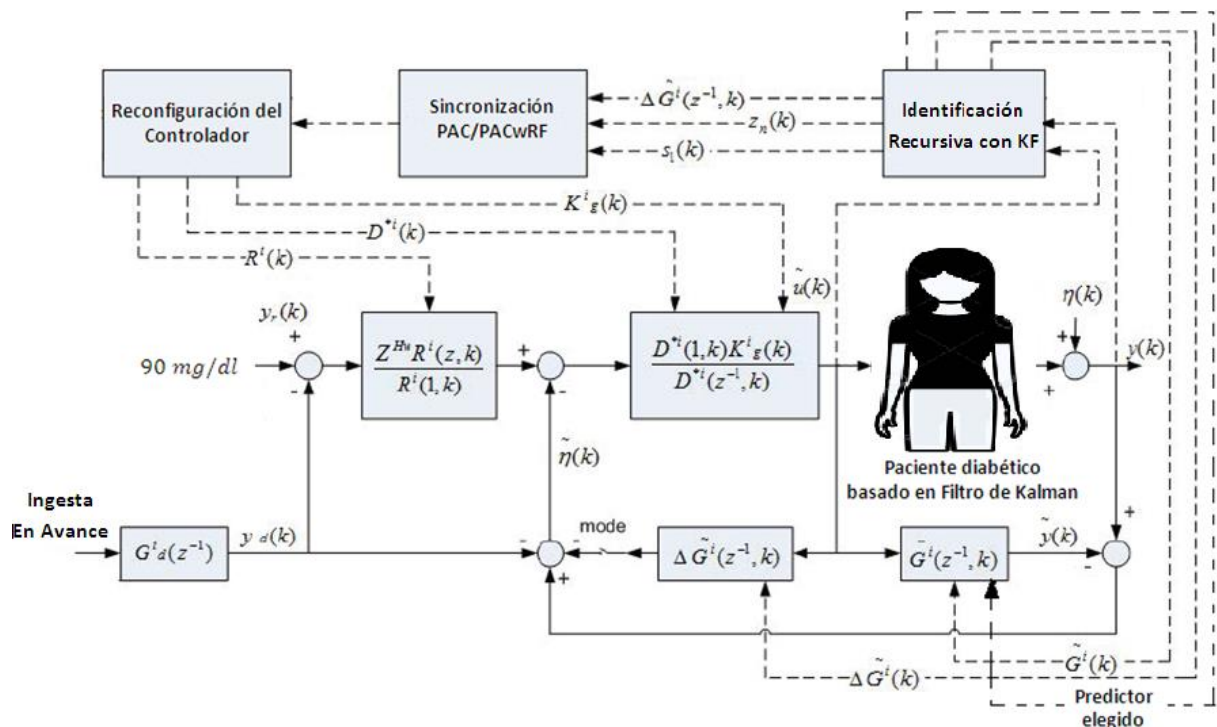


Figura 6.1: Estructura del Control Predictivo Adaptivo con Filtro Robusto (PACwRF).

6.3.1. Enfoque predictivo adaptivo

La estructura del controlador predictivo para el caso de un sistema de una entrada y una salida con dinámica linealizable para todos los puntos de operación en la región de trabajo, puede obtenerse minimizando el criterio de energía de la Ecuación (6.1) aplicada en todos los pasos k .

$$J(k) = \sum_{j=H_w}^{H_p} \alpha_j^2 e^2(k+j) + \sum_{j=0}^{H_u-1} \beta_j^2 \hat{u}^2(k+j) \quad (6.1)$$

donde α_j es un coeficiente de peso de $e(k)$, error de seguimiento entre el set-point deseado $y_r(k) = 90 \text{ mg/dl}$ y la salida predicha por el modelo del sistema $\hat{y}(k)$ evaluada en el denominado horizonte de predicción $[H_w, H_p]$, $y(k)$ corresponde a los valores pasados de las salidas del sistema y $\hat{u}(k)$ las acciones de control futuras calculadas sobre el llamado horizonte de control $[0, H_u - 1]$. La Ecuación (6.1) puede estar acompañada por restricciones en $y(k)$ y en $\hat{u}(k)$, si bien no es el caso de la implementación aquí realizada. La trayectoria de las salidas futuras es calculada originalmente por medio del modelo FIR ($\hat{g}(k), j = 1, \dots, N$) del sistema. La secuencia de control óptima $\hat{u}(k)$ puede ser deducida fácilmente para el caso no restringido buscando el mínimo global de $J(k)$ con respecto a $\hat{u}(k)$ sobre H_u .

La ley de variación del factor de peso α_j se ilustra en [Figura 6.2](#). Cuando la concentración de glucosa en sangre excede el rango saludable, el valor de α_j alcanza su máximo. De lo contrario, varía linealmente dependiendo de la concentración de glucosa en sangre y está centrado a mitad de camino desde el límite inferior y el superior. La distancia entre Set-point y límite inferior de variación de α_j es menor que la distancia entre el límite superior y el Set-point; con esto se busca ser más severo a la hora de impedir eventos hipoglucémicos.

Como el funcional de Ecuación (6.1) es cuadrático, el mínimo puede obtenerse analíticamente como un problema de optimización lineal sin restricciones. El criterio de energía poder ser expresado como:

$$J(k) = e^T(k)A^2e(k) + \hat{u}^T(k)B^2\hat{u}(k) \quad (6.2)$$

Luego la ley de control puede ser obtenida por medio de $\frac{\partial J}{\partial u} = 0$ y considerando que sólo el primer componente del vector de las acciones de control futuras óptimas $\hat{u}(k)$ será aplicado en el instante de muestreo actual.

En el caso presentado originalmente en [Jordán et al. \(2006\)](#) la adaptación online de parámetros se realiza mediante identificación recursiva de mínimos cuadrados con factor de olvido y factorización UD. Aquí se valdrá de dicho método además de la identificación recursiva mediante KF.

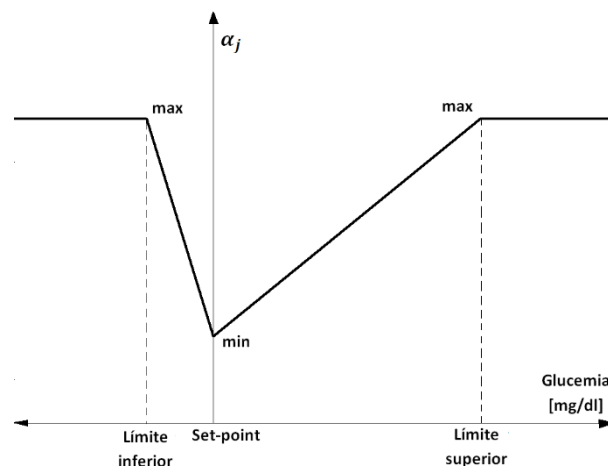


Figura 6.2: Esquema de variación de α_j .

6.3.2. Enfoque predictivo adaptivo con Filtro Robusto

La estructura de compensación paralela provee un modo directo de conseguir robustez a lazo cerrado incluyendo un filtro en la realimentación, en el caso que exista diferencia entre el modelo y el proceso $\Delta G = G - \hat{G} \neq 0$. Básicamente se pretende hacer una corrección de las predicciones dadas por el modelo nominal $G_0(z^{-1})$ (sea el FIR o el de tipo Wiener) por medio de una modificación adaptiva.

Considerando que:

$$\hat{G}(z^{-1}, k) = \widehat{\Delta G}(z^{-1}, k) + G_0(z^{-1}) \quad (6.3)$$

donde,

$$\widehat{\Delta G}(z^{-1}, k) = \widehat{\Delta g}(1, k)z^{-1} + \widehat{\Delta g}(N, k)z^{-N} \quad (6.4)$$

Los dos tipos de modelos nominales $G_0(z^{-1})$ están disponibles por un procedimiento de identificación off line; en el caso del modelo FIR donde interesa la estimación recursiva de sus parámetros, sus coeficientes son $g_0(j) = [h(j) - h(j-1)]/\Delta u(k)$ y $h(k)$ son las respuestas del sistema endocrino a cambios de tipo escalón en la señal de control $u(k)$. Este modelo nominal genera un controlador estable representado por $D_0(z^{-1})$, $R_0(z)$, K_g . Por lo tanto, re-escribiendo las predicciones del modelo FIR como:

$$\hat{y}(k) = \sum_{j=1}^N \widehat{\Delta g}(j)u(k-j) + \sum_{j=1}^N g_0(j)u(k-j) + y_a(k) + cgl + \eta(k) \quad (6.5)$$

donde cgl es el estado de la concentración de glucosa en sangre y $\eta(k)$ una perturbación de salida. Si se lo representa como una regresión lineal, se puede encontrar la misma estructura que la del caso PAC (Control Adaptivo Predictivo por sus iniciales en inglés) con el regresor $\varphi(k)$ [Jordán et al. \(2006\)](#). Los valores de $y_a(k)$ fueron calculados *off line* por medio del modelo FIR nominal para la perturbación dada por diferentes ingestas de alimentos que fueron anticipadas con 60 min. El modelo de tipo Wiener contempla ya en su predicción la componente relacionada a la perturbación medible.

Aplicando algún algoritmo recursivo con propósitos de identificación (UD o KF), se pueden actualizar los modelos on-line para ser usados para el filtro robusto $\widehat{\Delta G}(z^{-1})$. Con estas consideraciones la compensación estática es:

$$K_g(k) = \frac{1}{(\widehat{\Delta G}(1, k) + G_0(1))} \quad (6.6)$$

Esta ganancia se utiliza tanto si se opta por el modelo FIR o por el modelo de tipo Wiener. Lo mismo sucede con las variables que representan al modelo tanto las nominales como las que se adaptan ($D_0(z^{-1})$, $R_0(z)$, K_g y $D(z^{-1})$, $R(z)$). Sólo varía en la ecuación del cálculo de $\hat{u}(k)$ la utilización de la predicción de uno u otro modelo.

Esta estrategia de control está basada en un controlador nominal estable obtenido desde el modelo FIR nominal identificado *off line*. Con las Ecuaciones (6.5-6) y la identificación recursiva la estructura de control mostrada en [Figura 6.1](#) puede implementarse. La ley de control resulta:

$$\hat{U}(z) = \frac{D^*(1)K_g}{D^*(z^{-1})} [z^{H_w} \frac{R(z)}{R(1)} (y_r(z) - y_a(z)) - y(z) + \hat{y}(z) + y_a(z)] \quad (6.7)$$

En el caso de que el predictor basado en modelo tipo Wiener sea elegido los dos últimos términos del corchete se reemplazan por $\hat{y}(z)$ que es la predicción de dicho modelo, y el término $y_d(z)$ que se resta al set-point $y_r(z)$ es el calculado para el caso del modelo FIR.

De acuerdo a esta última ecuación, tanto el set-point como la señal de anuncio de ingestas $y_d(z)$ deben conocerse *a priori* a lo largo del horizonte de predicción: $(H_p - H_w)$ muestras hacia el futuro desde el instante actual. La performance asintótica del sistema de control adaptivo suele ser mejor que la obtenida con el sistema de filtro robusto, principalmente si los coeficientes de ajuste permiten al control adaptivo asegurar estabilidad asintótica en el estado estacionario. Si cambios repentinos afectan significativamente el comportamiento de la respuesta a lazo cerrado, pueden ser mucho mejor amortiguados con el sistema de filtro robusto. Un comportamiento asintóticamente estable y de buena performance es conseguido sin ajustes de parámetros extras. Una sincronización apropiada de ambos enfoques es útil para poder compartir las ventajas de ambos modos de operación [Jordán et al. \(2006\)](#).

6.3.3. Control Predictivo Adaptivo con Filtro Robusto (PACwRF)

Una sincronización apropiada entre ambos modos del controlador es necesaria para mejorar el rendimiento de la estructura total de control. El indicador *mode* permite la conmutación entre ambos algoritmos automáticamente. El sistema de control adaptivo puede sufrir de inestabilidad a largo plazo cuando la variable manipulada $u(k)$ no es lo suficientemente rica para asegurar una buena persistencia en el regresor excitado $\varphi(k)$ en el espacio R^M . Si esta condición se alcanza o no puede supervisarse mediante un indicador apropiado. Un ejemplo es chequear la evolución de los autovalores de $P(k) = U_*(k)D_*(k)U_*^T(k)$ o $D_*(k)$ para detectar una futura degradación de la estima de parámetros $\hat{\theta}(k)$, donde $P(k)$ es la matriz de covarianza del error de predicción. Otro indicador útil es la variable real utilizada en [Jordán et al. \(2006\)](#):

$$z_N = \frac{\lambda}{\lambda + \psi^T(k)U_*(k-1)D_*(k-1)U_*^T(k-1)\psi(k)} \quad (6.8)$$

donde $0 \leq z_N \leq 1$, indicando un sistema bien excitado cuando el valor de z_N es cercano a 0, y uno pobremente excitado cuando se acerca a 1. El segundo indicador definido está descrito por las ecuaciones:

$$s_1(k) = \begin{cases} 0.7s_1(k-1) + 0.3z_N^2(k) & , \text{si } s_1(k-1) \leq 0.8z_N(k) \\ 0.99s_1(k-1) + 0.01z_N^2(k) & , \text{en otro caso} \end{cases} \quad (6.9)$$

En consecuencia, se dispone de un set de ecuaciones para evaluar si la calidad de la excitación fue lo suficientemente buena como para decidir si actualizar el vector de parámetros o no. Se debe realizar además una supervisión de la estabilidad del lazo de control en el modo de control predictivo adaptivo. Una manera de hacerlos es analizando las raíces del polinomio $D^*(z^{-1}, k)$ en cada período de muestreo. Por lo tanto, un set de condiciones completo para desarrollar las reglas de sincronización es dado.

En [Figura 6.3](#) se puede apreciar un diagrama de flujo que representa cómo el algoritmo de sincronización trabaja. La variable *mode* indica qué algoritmo de control debe ser ejecutado. Para cada período de muestreo *mode* es analizada, donde si coincide con 0 indica que el enfoque PAC se ejecutó en el instante de muestreo anterior. Antes de continuar con PAC se chequea la estabilidad del controlador $D^*(z^{-1}, k)$. En caso de ser estable, se chequea mediante la condición $z_N < s_1$ si se continúa en dicho modo o se switchea al controlador robusto; en caso de ser verdadera se continúa con PAC y se actualizan las matrices del controlador. Si el polinomio $D^*(z^{-1}, k)$ resulta inestable o el grado de excitación no es suficiente, el algoritmo PAC se apaga y el filtro robusto (RF) comienza a trabajar actualizándose *mode* a 1. RF funciona durante un período de N muestras (donde N es la

cantidad elegida de muestras del modelo FIR) antes de regresar al PAC y actualizar las matrices del controlador. Cuando el grado de excitación es pobre no se actualiza ninguno de los predictores. En el caso del RF la estimación recursiva del modelo es siempre hecha sin considerar el grado de excitación, pues leves modificaciones alrededor del modelo FIR nominal son realizadas.

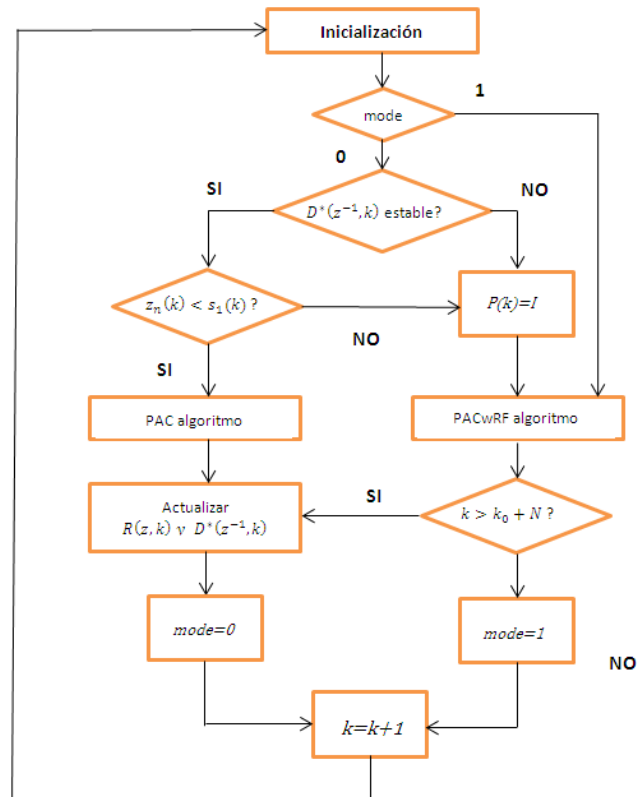


Figura 6.3: Diagrama en bloques de operación conjunta de algoritmos predictivo-adaptivo, y predictivo-adaptivo con filtro robusto.

La conmutación al enfoque RF da mejores características de robustez especialmente ante cambios repentinos (como ser fallas, modificaciones significativas en la concentración de glucosa en sangre, grandes perturbaciones). Mientras que el enfoque PAC es apropiado bajo pequeños cambios dinámicos y en condiciones de operación normales. Cuando el PACwRF conmuta desde RF a PAC las matrices del controlador R y D^* son adaptadas y la estabilidad evaluada. La necesidad de utilizar durante N muestras consecutivas el RF una vez activado radica en la necesidad de tener un vector regresor completamente actualizado. Así se garantiza que el modelo FIR se actualiza completamente.

6.3.4. Filtro de Kalman para estimación recursiva

En el **Capítulo 4** se brinda una breve descripción del Filtro de Kalman. Aquí se mostrarán las ecuaciones del mismo adaptado al problema que atañe al algoritmo de control: identificación recursiva de los parámetros del modelo FIR y estimación instantánea a instantánea del estado interno del bloque lineal del modelo orientado a bloques no-lineal de tipo Wiener (ver **Capítulo 2 y 3**).

Retomando las ecuaciones que describen el sistema al que se aplicará Filtro de Kalman descrito en espacio de estados discreto, se tiene:

$$x_{kf}(k+1) = A_{kf}x_{kf}(k) + B_{kf}u_{kf}(k) + \omega_{kf}(k) \quad (6.10)$$

con una medición $z_{kf} \in R^m$

$$z_{kf}(k) = H_{kf}(k)x_{kf}(k) + v_{kf}(k) \quad (6.11)$$

se aclara que, para la estimación recursiva del modelo FIR, A_{kf} es una matriz identidad de dimensión $N \times N$ (con N el orden del modelo FIR), $u_{kf}=0$ para todo k , $z_{kf}(k)$ es para todo k la salida del modelo del paciente virtual, $H_{kf}(k) = \varphi(k)$ es decir el regresor conformado por las dosis de insulina estimadas por el controlador y $x_{kf}(k)=[g(1); \dots; g(N)]$ id est. los parámetros del modelo FIR.

Para el caso de la estimación en cada instante de muestreo del estado interno del bloque lineal del modelo Wiener, A_{kf} es la matriz de transición de la transformación a espacio de estados del bloque lineal del modelo Wiener originalmente dado en forma de modelo *output-error* (ver **Capítulo 2**) y de dimensión dependiente del orden de dicho modelo transformado; u_{kf} contiene cuatro columnas que se corresponden con las cuatro entradas que se usaron para estimar el predictor, insulina en plasma, tasa de aparición de glucosa en plasma, datos pasados de glucosa en sangre, entrada correspondiente al ritmo circadiano (detallado en **Capítulo 3**), registradas 60 min. antes del instante actual k ; $z_{kf}(k)$ es la misma que la mencionada en el párrafo anterior; $H_{kf}(k)$ es la matriz "C" que en la representación en espacio de estados relaciona los estados con la salida, y tomada como la misma matriz de la representación del bloque lineal del modelo Wiener; $x_{kf}(k)$ son los estados de la representación mencionada.

Esta forma de adaptación de los parámetros del modelo FIR se propone como alternativa a la presente en el algoritmo original -ver [Jordán et al. \(2006\)](#)- basada en factorización 'UD' de la matriz de covarianza del error. La mencionada alternativa fue la que se utilizó y describió en **Capítulo 5**.

6.4. Resultados

6.4.1. Desarrollo de lo propuesto en el presente capítulo

Se eligieron diez días del total de los datos del paciente 5041 para probarse como paciente virtual para los dos tipos de controladores utilizados: PACwRF con adaptación de modelo FIR de manera tradicional -como se propone en [Zumoffen y Basualdo \(2012\)](#)-; y el mismo controlador con adaptación mediante KF de modelo FIR y de modelo de tipo Wiener, y switcheo entre ambos modelos para mejorar la predicción del modelo interno que se compara con la glucosa real. Como se explica en el **Capítulo 5** la dinámica del paciente virtual se construye a partir de la evolución del Modelo Promedio (**Capítulo 4**) a las ingestas que el paciente real tuvo ese día y a las dosis de insulina que calcula el controlador, sumadas a la insulina basal que se eligió para ser el valor medio de la basal que se inyecta el paciente 5041. A su vez con esa insulina basal y la elección adecuada del parámetro de la matriz E_f -**Capítulo 4**, Ecuación (4.3)- se pretendió que la glucosa basal del paciente virtual fuese de 90 mg/dl (mismo valor que el set-point). Luego siguiendo los detalles del **Capítulo 4** se construye la dinámica real a partir de las curvas extremas del modelo de intervalo, a su vez calculado de la evolución dada por el Modelo Promedio. En este caso y siguiendo la sección mencionada, el peso a multiplicar la curva límite superior del modelo de intervalo estaba conformado por una evolución promedio del peso, para las situaciones post-prandiales de desayuno, almuerzo y cena, obtenidas del peso original estimado con la aplicación de KF; dichas evoluciones post-prandiales se tomaron igual a 4 hs., en consecuencia cuando no se encontraba en un momento del día correspondiente a los momentos post-ingestas el peso tomó el valor 0. Los diez días elegidos correspondían con 10 conjuntos de ingestas diferentes. A su vez, la insulina que el paciente real se había inyectado en esos días era diferente entre sí, y también las evoluciones de glucosa resultaron de diferentes características. Estos días corresponden a los mismos que se utilizaron en el capítulo anterior.

El lazo de control se cerró antes de las 02:00 hs. de cada día en cuestión y los controladores comenzaron con sus respectivos cálculos de las dosis de insulina en los momentos previos al desayuno (a partir de las 07:00 hs. teniendo en cuenta los diez días de testeo).

Se presenta en [Figura 6.4](#) para el día 1 de los elegidos las evoluciones de glucemia ([Figura 6.4a](#)) e insulina ([Figura 6.4b](#)) resultantes de la aplicación de los dos tipos de controladores y comparadas con la glucemia e insulina (respectivamente) almacenadas correspondientes a ese día para el paciente real

sin control. En [Tabla 6.1](#) se muestran los parámetros de los controladores PACwRF que se utilizaron, siendo para cada día de la prueba los mismos valores. En [Tabla 6.2a](#) los porcentajes de tiempo en el rango saludable (70- 180 mg/dl) bajo las mismas consideraciones que para la [Figura 6.4](#); también en [Tabla 6.2b](#) se muestran los IAE calculados bajo las mismas condiciones.

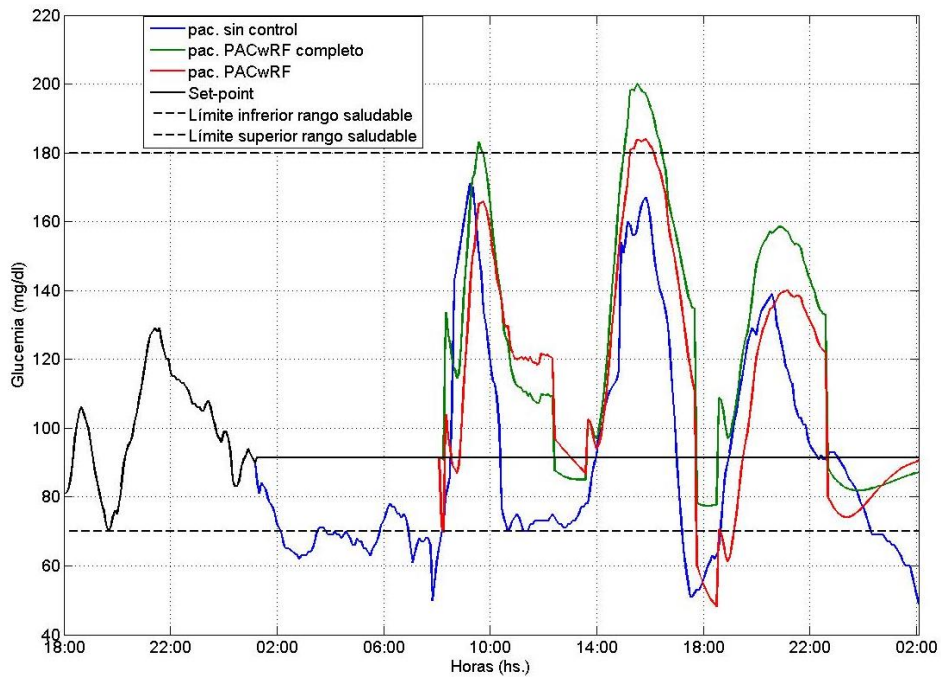


Figura 6.4a: Evoluciones glucémicas para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).

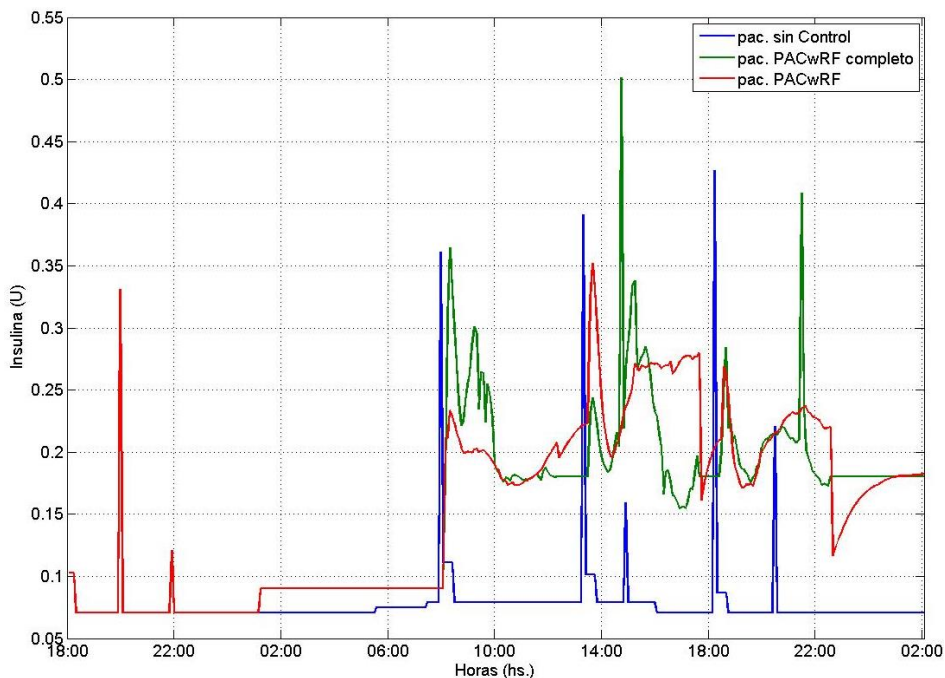


Figura 6.4b: Evoluciones de dosis de insulina para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).

Lo primero en apreciarse en la [Figura 6.4a](#) es que todos los tipos de controladores utilizados mejoran significativamente el desempeño de la glucemia del paciente sin control, el cual tiende a rondar la zona

de hipoglucemia (<70 mg/dl) posteriormente y previo a cada ingesta. El PACwRF sin mejoras es el único que para el día mostrado llega a la hipoglucemia, lo cual muestra la importancia de las mejoras realizadas al algoritmo para impedir que el paciente llegue a dichos valores; vale aclarar que el tiempo del paciente en hipoglucemia bajo el PACwRF sin mejoras es menor a los 30 min.. De [Figura 6.5b](#) y [6.6](#) se concluye que en general los controladores hacen al paciente utilizar mayor insulina que si este se encontrara sin control; sin embargo y observando la [Figura 6.6](#) se puede establecer que el IOB no sobrepasa límites molestos (nunca es mayor a 6 U), y si bien suele ser mayor que comparado al paciente sin control en la mayor parte del tiempo, esto redundo en un paciente mejor controlado por lo que es un compromiso a tomar (mayor insulina en pos de mejor regulación de glucemia).

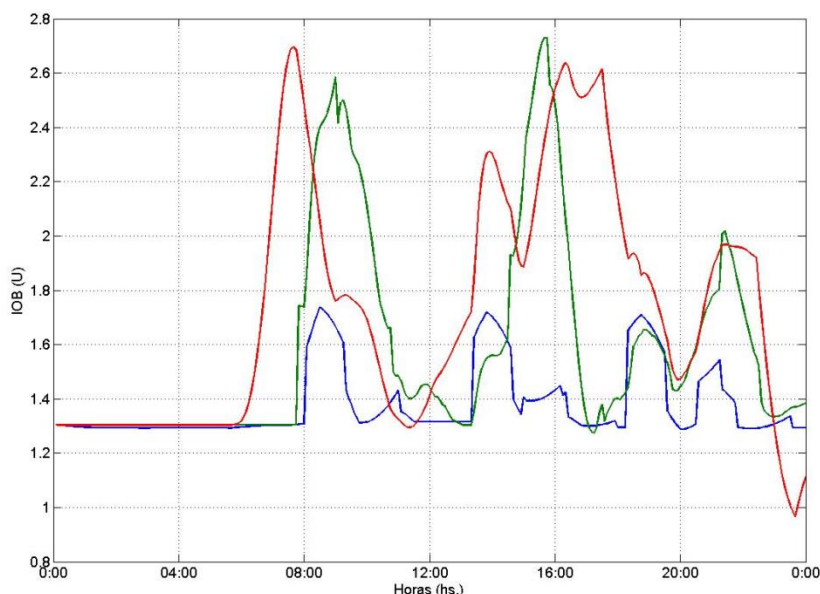


Figura 6.5: Evoluciones de IOB para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los dos tipos de controladores adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).

En [Figura 6.6](#) se observa el CVGA para los diez días con los diferentes controladores y el caso del paciente real a lazo abierto, observándose a su vez los porcentajes en cada zona con cada control: pac.-sControl es el paciente real sin uso de controladores, PACwRF es el PACwRF detallado en [Zumoffen y Basualdo \(2012\)](#), y PACwRF completo es el algoritmo que se presenta completo en el presente Capítulo.

Las [Tablas 6.2a-b](#) si bien muestran una mejora (en general, menor IAE y mayor porcentaje de tiempo en rango saludable) para el caso de los diversos controladores con respecto al paciente sin control, no se ve una clara mejora para el caso de utilizar uno de los controladores con mejoras (aquel que se denomina completo) con respecto al que no las tiene. Esta diferencia no obstante se observa en las gráficas de CVGA, donde la balanza se inclina a favor del PACwRF completo.

Tabla 6.1: Parámetros correspondientes al PACwRF.

Parámetro	H_w	H_p	H_u	T_s	B	λ	Control por zona [lower-Upper]
Valor	1 muestra	sMod: 30 muestras cMod: 20 muestras	1 muestra	5 min.	1.5	0.9836	[85- 110 mg/dl]

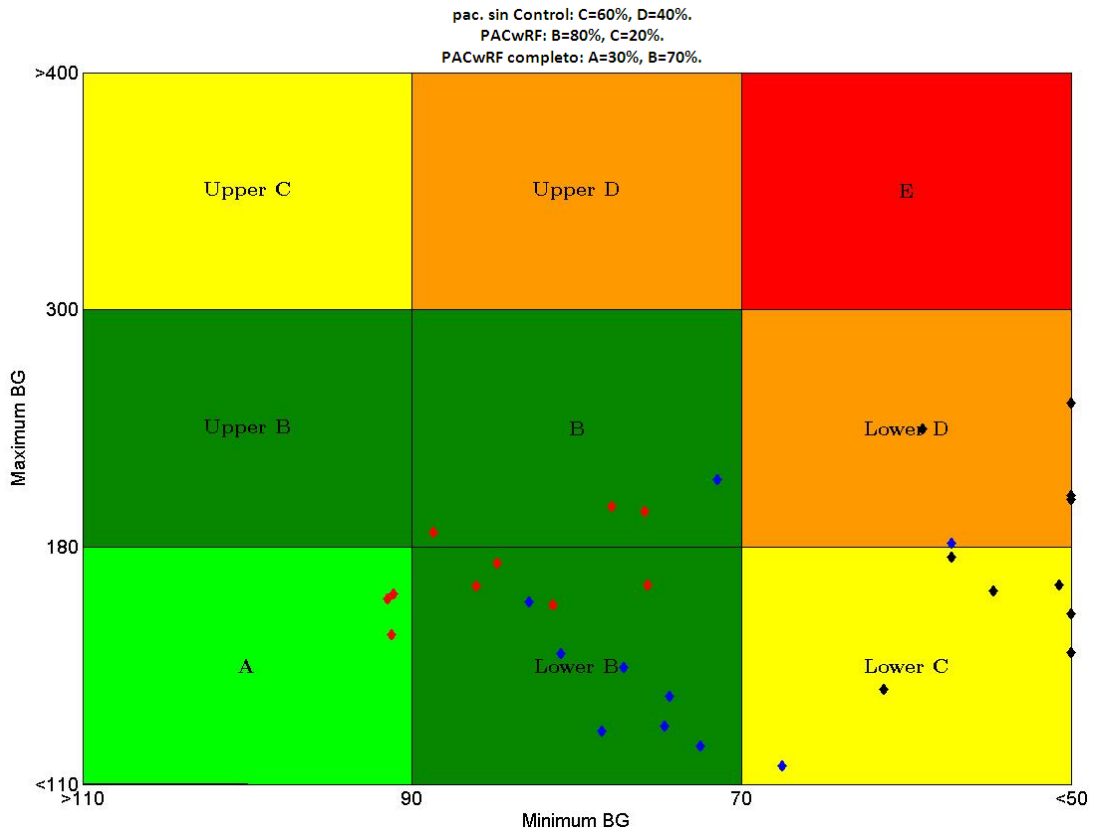


Figura 6.6: CVGA resultante de aplicación de las 2 metodologías de control mencionadas, y el resultado de los días correspondientes del paciente sin control. Los rombos rellenos con negro corresponden al paciente sin control, los rombos rellenos en azul al PACwRF, los rombos en rojo PACwRF completo.

Tabla 6.2a: Valores de IAE obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control.

Estrategia de control/DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin control	7006	5654	6518	6430	8306	9447	9706	11688	10450	7154
PACwRF completo	8166	8305	5305	5854	6404	6832	5112	7293	5409	5522
PACwRF	7160	9186	2194	4075	4099	3047	2632	2311	4400	2156

Tabla 6.2b: Porcentajes de tiempo (%) en rango saludable (70-180 mg/dl) obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control.

Estrategia de control/DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin control	76	87	80	83	85	69	87	73	83	64
PACwRF completo	93	94	100	100	100	100	100	100	99	96
PACwRF	90	91	96	100	100	100	100	100	100	100

6.5. Conclusiones

Se utilizaron diferentes metodologías de control sobre un modelo del paciente basado en las conclusiones obtenidas para el **Capítulo 4**. Este modelo mejora las capacidades predictivas de un modelo típico orientado a control de las dinámicas glucosa-insulina y glucosa-CH para varios días del paciente elegido, a partir de los resultados de una variable de peso auxiliar obtenida con una aplicación basada en Filtro de Kalman. Se aplicó una metodología de Control Adaptivo Predictivo con Filtro Robusto (PACwRF), la cual presentó como mejora con respecto a su algoritmo original la presencia de

un control por zona tal como se aplica en PFC, la presencia de un predictor extra que puede brindar mejores predicciones para el cálculo de la variable manipulada y cuyo switcheo depende de las condiciones del estado temporal anterior al actual. Este nuevo predictor está basado en el modelo orientado a bloques no-lineal de tipo Wiener utilizado en **Capítulos 2-4**. A su vez se adicionó una mejora extra para la supervisión de las dosis de insulina que consistió en suspender su aplicación si las predicciones dadas por el límite inferior del modelo de intervalo estimado en **Capítulo 4** resultaban menores a 60 mg/dl.

En general el uso de PACwRF con las variantes de identificación recursiva de modelo FIR con Filtro de Kalman y switcheo con predictor extra basado en modelo de tipo Wiener, resultó en mejores resultados que los demás métodos y en especial con mayor cantidad de días en la zona óptima del CVGA (Zona A). En el caso de aplicación de PACwRF sin las modificaciones mencionadas, se obtuvieron dos días en una zona no deseada (Zona C). Esto no obstante pudo evitarse al usar el corte de suministro mencionado, relacionado con el uso auxiliar del modelo de intervalo (específicamente el límite inferior), mejora la cual permitió aumentar el valor mínimo observado en ciertos días si bien no pudo retocar significativamente los valores máximos de glucosa obtenidos para cada día y en consecuencia los porcentajes en cada una de las zonas del CVGA.

El uso del modelo del paciente resultó en la generación de niveles de glucosa con ruido y variaciones acordes a las que se encuentran en la evolución glucémica en los pacientes reales al obtenerse una variable de peso que absorbió en muchos casos las variaciones que presentaba el paciente para diferentes partes del día.

Se espera contar con un modelo óptimo del paciente real que permita la obtención de los parámetros de ajuste del controlador, modelo obtenido a partir de datos reales recolectados con mínima invasión al paciente. El ajuste e implementación de un controlador en un modelo como el aquí utilizado, con capacidad de copiar variaciones de glucemia no solo dependientes de insulina y CH, se considerará el paso previo al uso de estos controladores en pacientes reales. De no ser ese el caso, la aplicación conjunta de controlador y paciente virtual podría ser útil para sugerir dosis de insulina a un paciente, o bien para mostrar la evolución de su glucemia en cierto período de tiempo bajo cierta combinación de entradas.

6.6. Nomenclatura

Control Predictivo Adaptivo con Filtro Robusto

KF Filtro de Kalman (Kalman Filter, en inglés).

PFC Control Predictivo Funcional (Predictive Functional Control).

PAC Control Adaptivo-Predictivo (Predictive Adaptive Control, en inglés).

RF Filtro Robusto (Robust Filter, en inglés).

PACwRF Control Adaptivo-Predictivo con Filtro Robusto (Predictive Adaptive Control with Robust Filter, en inglés).

$J(k)$ Funcional costo matricial.

H_w Comienzo horizonte de predicción.

H_p Fin horizonte de predicción.

H_u Horizonte de control.

α_j Pesos del error.

β_j Pesos del control.

$e(k)$ Error de seguimiento.

$y(k)$ Valores pasados de las salidas del sistema.

$u(k)$ acciones de control futuras.

$g(j)$ coeficientes del modelo FIR.

A Matriz del modelo en espacio de estados.

B Matriz del modelo en espacio de estados.

$y_r(k)$ trayectoria de referencia.
 $\hat{y}(k)$ salida predicha por los modelos del sistema.
 $G(z^{-1})$ Transferencia del proceso.
 $\hat{G}(z^{-1})$ Transferencia estimada del proceso.
 $\Delta\hat{u}(k)$ Movimiento futuro de control.
 $\eta(k)$ Perturbación de salida.
 $\hat{G}_0(z^{-1})$ Transferencia estimada nominal del proceso.
 $\hat{\eta}(k)$ Estimación de la perturbación de salida.
 \mathbf{G} Matriz de restricciones.
 $\Delta\hat{\mathbf{U}}(k)$ Movimientos futuros.
 $\Delta\hat{G}(z^{-1}, k)$ Corrección del modelo.
 $\Delta\hat{\theta}(k)$ Corrección de los parámetros.
 cg Estado de la concentración de la glucosa en sangre.
 \mathbf{K}_g Compensación estática.
 y_a^i señal del anuncio de ingestas por adelantado.
 $\psi(k)$ regresor lineal.
 λ Factor de olvido.
 $s_1(k)$ Versión filtrada de $z_n(k)$.
 $\mathbf{P}(k)$ matriz de covarianza del error de predicción.
 N número de muestras.
 T_s Tiempo de muestreo.
 $gl(t)$, glucosa en el intersticio en t .
 $w_1, y_{model,L}(t), w_2, y_{model,U}(t)$ Variables correspondientes a uso de KF para estimación de pesos, ver **Capítulo 4 (Sección 4.6)**.

Variables en Sección 6.3.4.

Para la nomenclatura allí utilizada se dirige al lector a **Capítulo 4 (Sección 4.6)**.

IOB Insulina a bordo, Insulina todavía activa en el organismo para instante actual (Insulin on Board, en inglés).

u_I Dosis de insulina, utilizadas de esta manera para obtención de *insulin-on-board*.

IAE Integral del Error Absoluto.

CVGA Grilla de Análisis de la Variabilidad de Control (Control Variability Grid Analysis, en inglés). Representado por zonas *A, B, C, D* y *E*.

CAPÍTULO 7

Análisis comparativo del desempeño de las estrategias de control presentadas, sobre el nuevo paciente virtual

7.1. Introducción

Se considera necesario la adición de este capítulo que si bien es menos extenso que los demás, presenta un resumen de los dos últimos. Aquí se compara el desempeño de los algoritmos de control ya utilizados, PFC y PACwRF, con y sin mejoras en los algoritmos de los mismos, utilizados para regular la glucemia del paciente virtual conformado por la combinación de modelos detallada en **Capítulo 4**. A su vez dichos controladores fueron ajustados previamente sobre ese mismo modelo que luego representaría al paciente virtual. Esto se hace necesario pues uno de los objetivos de la Tesis es presentar un modelo de paciente virtual que resulte satisfactorio para realizar pruebas preliminares a la aplicación de un Páncreas Artificial en un sujeto diabético real; o al menos que pueda ser utilizado por el paciente real que es representado por el modelo matemático, para el conocimiento de sus evoluciones glucémicas bajo ciertas cantidades y horarios de ingestas, y determinadas dosis de insulina. Las conclusiones sobre la posibilidad de lo anterior fueron alcanzadas en los últimos tres capítulos. Es otro de los objetivos de la Tesis el contar con uno o más algoritmos de control que resulten eficientes en el tema que compete a este trabajo, y por lo tanto en el presente capítulo se concluirá sobre las ventajas y desventajas del uso de PFC y PACwRF, con y sin cambios en sus algoritmos.

En **Capítulo 5**, sobre el final, se presentaron los resultados de aplicación de PFC sobre el paciente virtual desarrollado en el **Capítulo 4**. En aquel capítulo se concluyó sobre las ventajas del uso de un PFC con adaptación recursiva de los parámetros del modelo interno de insulina, por sobre aquel controlador sin adaptación; y las ventajas del uso de un PFC con parámetros iniciales calculados sobre un paciente virtual con copia de la realidad más eficiente, sobre aquel cuyos parámetros iniciales provenían de un simple modelo ARX. La presencia de una adaptación recursiva es una de las características de los PACwRF, además de su switcheo a un controlador robusto bajo ciertas circunstancias. En aquel caso, uno de los cambios significativos sobre el PACwRF fue el uso de una adaptación recursiva basada en Filtro de Kalman, por sobre aquella basada en factorización 'UD', establecida originalmente en [Jordán et al. \(2006\)](#).

En este capítulo se introduce además la información dada por el límite inferior del ILTPM, desarrollado en **Capítulo 4**, para establecer un corte del suministro de insulina al alcanzarse determinada restricción. Esta característica extra se introdujo con el objeto de aumentar los valores mínimos que alcanzaron principalmente los controladores sin mejoras (los que no tienen en este capítulo la denominación 'completo'), durante ciertos días de los tomados para testeo.

7.2. Paciente virtual y características de los días utilizados.

Se mencionó anteriormente que el paciente virtual sobre el que se testearon los algoritmos de control que derivaron en los resultados aquí mostrados, es el mismo comentado en **Capítulo 5**, y basado en una combinación de modelos desarrollada en **Capítulo 4**. Se tomaron diez días como base para el testeo de los controladores, los mismos de los últimos dos capítulos, que se diferenciaron entre sí en los datos del paciente real, por poseer diferentes dosis de insulina, diferentes ingestas (horarios, cantidades y cantidad de CH de las mismas) y características más o menos regulares de las evoluciones glucémicas.

En todos los días el lazo de control se cerró cerca de las 02:00 a.m. de cada día, y la primera ingesta se dio generalmente alrededor de las 08:00 a.m..

7.3. Corte del suministro de insulina

En este capítulo se utiliza información obtenida del modelo de intervalo (ILTPM de **Capítulo 4**) para el corte del suministro de insulina. Más precisamente observando las predicciones del límite inferior de dicho modelo, se cortará el suministro de insulina en caso de que dichas predicciones sean menores o iguales a 60 mg/dl. Se pretende con esto mejorar el desempeño de los controladores evitando en lo posible las zonas C, D y E del CVGA, ubicadas para valores mínimos de glucemia obtenidas durante el día menores a 70 mg/dl.

Primeramente se mostrarán los resultados para los cuatro controladores utilizados, pero sin esta característica.

7.4. Resultados

En [Figuras 7.1-2](#) se observa para un único día de los diez testeados, los resultados en cuanto a evolución de glucosa ([Figura 7.1a](#)), dosis de insulina ([Figura 7.1b](#)) e Insulina a Bordo ([Figura 7.2](#)). El cálculo para la Insulina a Bordo se presenta en el **Capítulo 5**. Las curvas de las tres Figuras comparan lo sucedido para el paciente real en lazo abierto, con lo obtenido para los dos controladores de tipo PFC (con y sin adaptación de parámetros), y los dos controladores de tipo PACwRF (con y sin adaptación de parámetros con filtro de Kalman). Las [Tablas 7.1a-b](#) y la [Figura 7.3](#) servirán para las conclusiones finales al mostrar de diferentes maneras el desempeño comparado para todos los controladores, lazo abierto, y para todos los días utilizados para el testeo. Precisamente la [Tabla 7.1a](#) muestra los valores

de IAE obtenidos para cada día, la [Tabla 7.1b](#) los porcentajes en rango saludable para cada día y la [Figura 7.3](#) los puntos en la grilla da por el CVGA, para cada día, y para cada controlador.

Las últimas dos Tablas y la última Figura mencionadas tienen su similar en las [Tablas 7.2a-b](#) y en la [Figura 7.4](#). En estas los resultados tienen que ver con el agregado de la característica mencionada en la sección anterior.

Tabla 7.1a: Valores de IAE obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control.

Estrategia de control/DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin control	7006	5654	6518	6430	8306	9447	9706	11688	10450	7154
PACwRF completo	8166	8305	5305	5854	6404	6832	5112	7293	5409	5522
PACwRF	7160	9186	2194	4075	4099	3047	2632	2311	4400	2156
PFC completo	7670	9369	3615	2735	2399	3853	3548	3441	3015	3047
PFC	6598	8238	3356	2654	2335	2877	2504	3477	2915	2418

Tabla 7.1b: Porcentajes de tiempo (%) en rango saludable (70-180 mg/dl) obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control.

Estrategia de control/DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin control	76	87	80	83	85	69	87	73	83	64
PACwRF completo	93	94	100	100	100	100	100	100	99	96
PACwRF	90	91	96	100	100	100	100	100	100	100
PFC completo	94	90	100	100	100	100	100	100	100	100
PFC	100	92	100	98	100	100	100	100	100	100

Tabla 7.2a: Valores de IAE obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control, contemplándose además el agregado de corte de suministro de insulina con información dada por modelo de intervalo ILTPM.

Estrategia de control/DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin control	7006	5654	6518	6430	8306	9447	9706	11688	10450	7154
PACwRF completo	9672	9853	5306	6172	6404	6892	5112	7293	6136	5656
PACwRF	10172	10522	4018	4718	4735	3878	3683	4869	5235	3129
PFC completo	7670	9369	3615	2735	2399	3853	3548	3538	3015	3135
PFC	8861	8238	3356	3104	2335	4283	2633	3706	2915	2540

Tabla 7.2b: Porcentajes de tiempo (%) en rango saludable (70-180 mg/dl) obtenidos para los diez días y las diferentes estrategias de control, contemplándose además el agregado de corte de suministro de insulina con información dada por modelo de intervalo ILTPM.

Estrategia de control/DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin control	76	87	80	83	85	69	87	73	83	64
PACwRF completo	90	87	100	100	100	100	100	100	99	96
PACwRF	88	88	100	100	100	100	100	99	100	100
PFC completo	94	90	100	100	100	100	100	100	100	100
PFC	93	92	100	100	100	100	100	100	100	100

7.5. Conclusiones

Lo primero a destacarse en la [Figura 7.1a](#) es la tendencia del paciente real a la zona de hipoglucemia en los momentos previos y posteriores a cada ingesta; si bien las excursiones debidas a las ingestas no son excesivas en él, se observa que el cálculo de insulina no es acertado. En ese sentido los controladores utilizados impiden en su mayoría esas situaciones. Se observa que solamente el controlador PACwRF sólo lleva por breves instantes de tiempo al paciente virtual a la zona de hipoglucemia a costa de tener excursiones más alejadas de la zona hiperglucémica. El resto de los controladores impiden la perjudicial zona cercana a la hipoglucemia, llevando al paciente por breves instantes de tiempo por encima de 180 mg/dl. No se aprecia en esas curvas, para ese día particular cual controlador es mejor que otro, si se aprecia que en general todos son mejores que la metodología a lazo abierto del paciente (quién ejerce cierto control, no obstante se considerará lazo abierto a la situación del paciente real sin controlador actuando sobre la bomba de insulina).

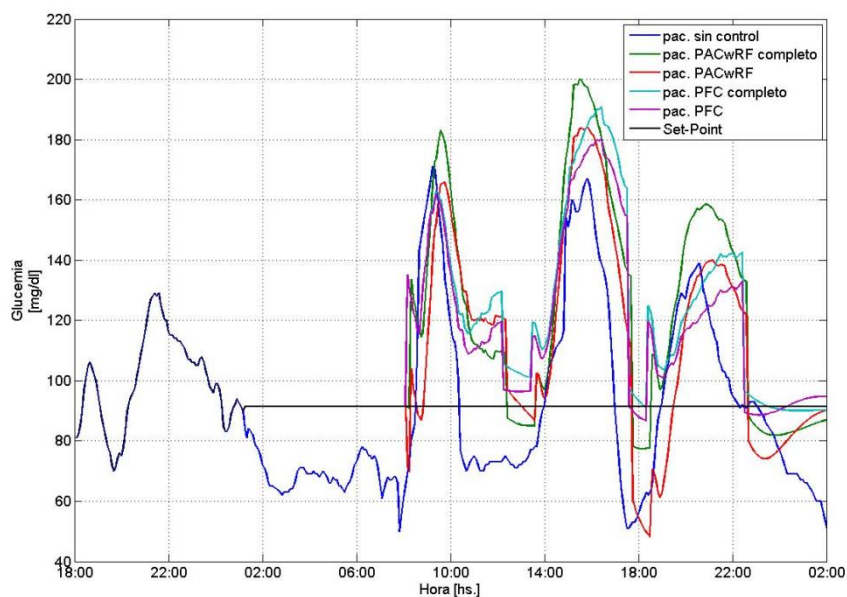


Figura 7.1a: Evoluciones glucémicas para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los diferentes tipos de controladores predictivo funcional (PFC), y adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).

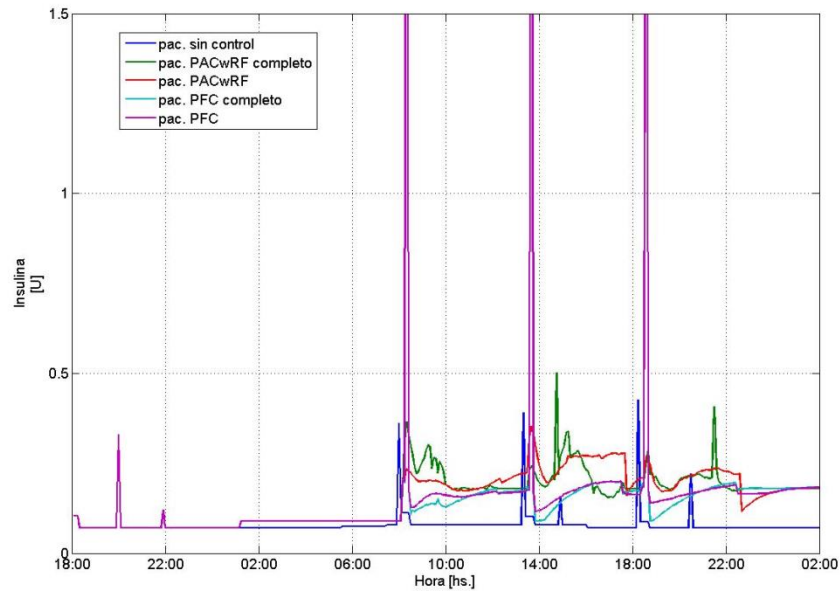


Figura 7.1b: Evoluciones de dosis de insulina para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los diferentes tipos de controladores predictivo funcional (PFC), y adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).

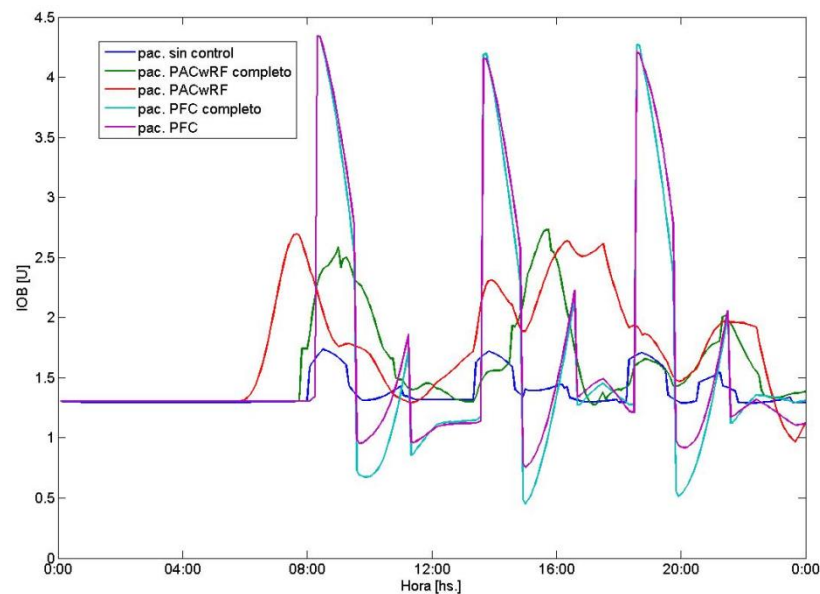


Figura 7.2: Evoluciones de IOB para el día 1 de testeo para el paciente sin control, y con los diferentes tipos de controladores predictivo funcional (PFC), y adaptivo-predictivo con filtro robusto (PACwRF).

Las dos Figuras siguientes ([Figuras 7.1b](#) y [7.2](#)) dan una idea gráfica de la insulina suministrada al paciente. En la segunda de ellas se grafica el IOB y este está directamente relacionado a la primera de ellas. En general los controladores sugerirían al paciente real mayores cantidades de insulina. En ningún caso la Insulina a Bordo alcanzó valores considerados no deseados, cercanos a las 6 U, ni para el paciente a lazo abierto, ni para el paciente virtual y los controladores a él aplicados. Pero la insulina acumulada en el cuerpo en el caso del paciente real es notablemente baja con respecto a las situaciones experimentadas por el paciente virtual; esto sin embargo se justificaría en primera instancia pues al fin y al cabo los controladores logran evoluciones glucémicas más deseadas, y más alejadas de la hipoglucemia, que las experimentadas por el paciente real. Entre controladores el PACwRF en ambas configuraciones, logra evoluciones glucémicas similares a las del paciente virtual bajo PFC, a costa de utilizarse picos de insulina más pequeños y también menor Insulina a Bordo a cada instante de tiempo.

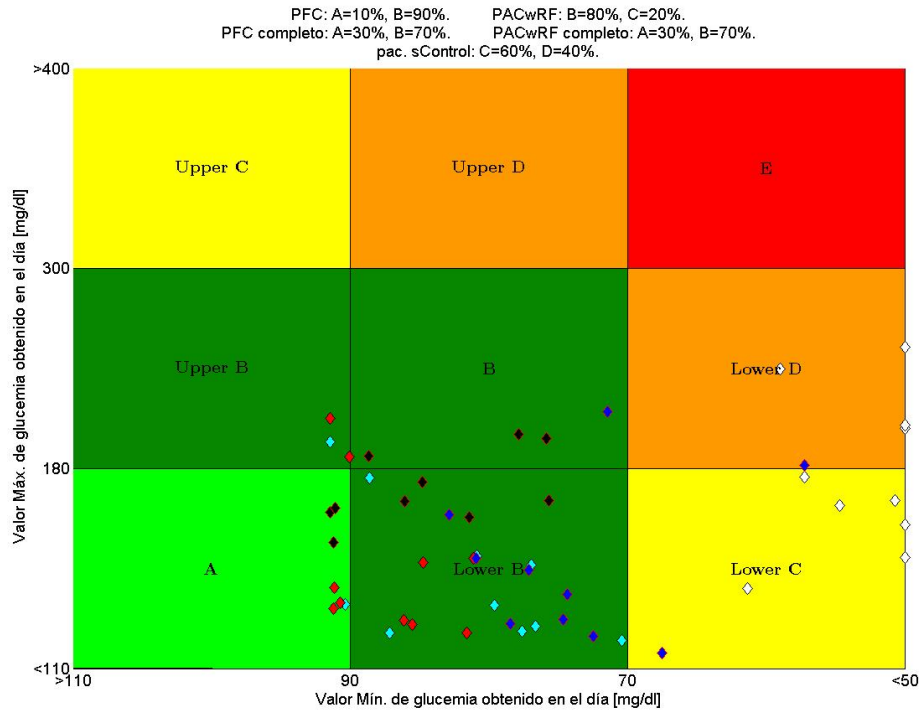


Figura 7.3: CVGA resultante de aplicación de las 4 metodologías de control mencionadas, y el resultado de los días correspondientes del paciente sin control. Los rombos rellenos con blanco corresponden al paciente sin control, los rombos rellenos en azul al PACwRF, los rombos en cian PFC, los rombos en negro PACwRF completo y los rombos en rojo PFC completo.

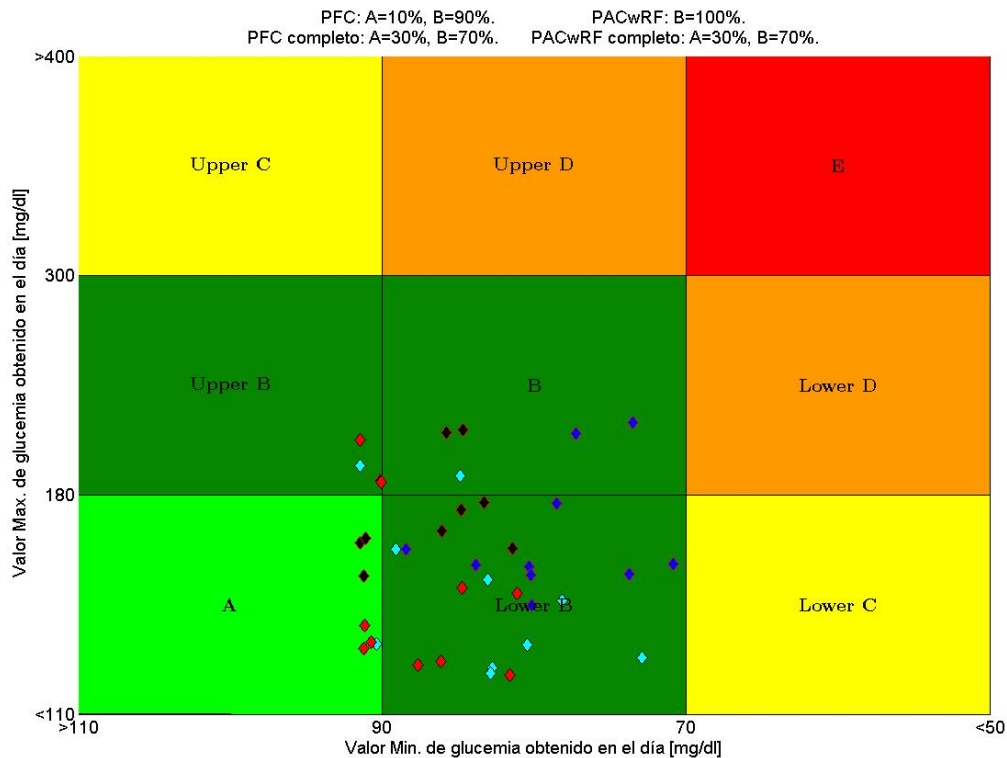


Figura 7.4: CVGA resultante de aplicación de las 4 metodologías de control mencionadas, con la consideración de la predicción del límite inferior del modelo de intervalo para ajuste final de insulina. Los rombos rellenos con blanco corresponden al paciente sin control, los rombos rellenos en azul al PACwRF, los rombos en cian PFC, los rombos en negro PACwRF completo y los rombos en rojo PFC completo.

Las [Tablas 7.1a-b](#) establecen numéricamente los beneficios del control. En conjunto con las diferentes Figuras permitirían establecer cuál de los controladores resultaría más apropiado al paciente virtual y por consiguiente a un futuro paciente real. Las evoluciones glucémicas del paciente bajo algún tipo de PACwRF resultaban en algunos casos incursionar en valores más altos o más bajos que aquellas derivadas de la aplicación de algún tipo de PFC; sin embargo la relativamente baja insulina utilizada por los primeros los hacía preferible en primera instancia, pues al fin y al cabo las diferencias observadas no son significativas, al menos no para el PACwRF ‘completo’. No obstante las Tablas se inclinan levemente a favor de la metodología propuesta por el PFC. Las diferencias en los IAEs, llega a hacerse significativa en algunos días a favor del PFC, sobre todo a favor del PFC sin correcciones. El IAE está relacionado con el tiempo alejado del Set-point que pasa el proceso bajo control, por lo tanto se concluye que las excursiones obtenidas con PFC suelen estar por lo general más cercanas al citado valor de 90 mg/dl. En parte esto se justifica al observarse los porcentajes de tiempo en rango saludable, donde por pequeñas diferencias, las metodologías de PFC aventajan a las dadas por el PACwRF. En general, todos los controladores aplicados observan mejores resultados que el caso del paciente en lazo abierto (en % de tiempo en rango saludable), si bien en un par de días el IAE observado en el paciente real resulta en un valor más bajo que el observado al aplicarse control. Esto se debe a lo mencionado anteriormente acerca de las excursiones relativamente bajas que se observan en el paciente real.

La inclusión del corte del suministro de insulina a partir de las predicciones del límite inferior del modelo de intervalo ILTPM genera en ciertos días el aumento de los valores de IAE y la disminución del porcentaje de tiempo en rango saludable. No obstante al observarse las gráficas correspondientes a los CVGA ([Figuras 7.3-4](#)) el uso de este tipo de limitación se ve justificada al notarse que los valores mínimos obtenidos y que se encontraban en situación crítica (Zona C, o Zona B inferior, cercanos a Zona C) han podido aumentarse, aunque sin un aumento claro en los valores máximos correspondientes. Esto llevó al controlador PACwRF a mejorar considerablemente su desempeño, al menos desde el punto de vista del CVGA, evitando así zonas perjudiciales. Tanto el PFC como el PACwRF ‘completos’, es decir aquellos a los que se les aplicó alguna mejora en el algoritmo a lo largo del trabajo que se refleja en esta Tesis, fueron los que en materia de CVGA dieron los mejores resultados, al ser los únicos que lograron llevar al paciente virtual a la zona óptima (zona A). Ambos lo lograron en tres de los diez días testeados. Como se mencionó previamente el uso de la metodología de control predictivo funcional se preferiría en caso que se quieran obtener evoluciones en torno al Set-point, en general más pequeñas; mientras que la metodología de control predictiva-adaptiva con filtro robusto resultaría más eficaz al utilizarse menor cantidad de insulina, y por consiguiente se lograrían evoluciones de la insulina activa en el organismo menores y más alejadas de los límites perjudiciales. Desde una cuestión práctica si bien el PFC presenta una mayor cantidad de parámetros a ser configurados, casi en su totalidad pueden obtenerse del modelo de paciente virtual que se utilice, o del modelo del paciente real. No obstante, ambas metodologías presentan un parámetro, en caso del PFC es el denominado **CLTR_H** y en el caso del PACwRF es el **Hp**, que deben ser ajustados sobre la marcha o en pruebas previas sobre el paciente, para obtener el valor óptimo final. Por lo que una automatización de la obtención de dichos parámetros sería de gran importancia para este tipo de controladores al aplicarse sobre pacientes reales.

CAPÍTULO 8

Clasificación de pacientes con DMT1 mediante técnicas de Árboles de Decisión

8.1. Introducción

Se realiza aquí un análisis de los datos de 50 pacientes reales con Diabetes Mellitus Tipo1 (DMT1) con el objetivo de cuantificar su capacidad de regular adecuadamente sus niveles de glucosa en sangre (glucemia) mediante las dosis de insulina, calculadas empleando un algoritmo de control predictivo funcional (PFC), presentado en el **Capítulo 5**. La clasificación de los pacientes se realiza empleando técnicas de árbol de decisión (DT) teniendo en cuenta las características de las variaciones temporales de la glucemia que se capturan mediante la modelización matemática de las mismas. Para ello se obtienen modelos tipo ARX y funciones de transferencia. Los rangos de los parámetros de dichas funciones constituyen la principal fuente de información empleada en los árboles de decisión. Como resultado se mostrará el estudio de las variables que presentan mayor incidencia para la determinación a priori de la capacidad de regulación que presentan los pacientes diabéticos. Por lo tanto la contribución de este capítulo radica en la definición de las variables que hemos considerado más relevantes y su tratamiento mediante DT. Los resultados de las pruebas realizadas sobre datos de 50 pacientes dan soporte a las conclusiones que se presentan al final del capítulo.

Se sigue aquí la línea propuesta en [Campetelli \(2014\)](#) –en su capítulo 8- donde se presenta un índice de controlabilidad de la glucosa para asistir en la implementación del PA. Allí el índice cumpliría la función de predecir *a priori* la capacidad verdadera de una persona con diabetes de permanecer en el rango saludable de glucemia al utilizar un controlador. Este índice relaciona el peso del paciente con la relación existente entre los valores absolutos de las ganancias de los modelos internos utilizados en PFC, y se estimó con los resultados de aplicación de controladores PFC y PACwRF en 30 pacientes simulados con Simulador UVa/Padova. En el plano de dichas variables, una recta separa con significativa precisión los pacientes que terminaron en zona A del CVGA luego de control, de aquellos

que terminaron en zona B. Se ha trabajado hasta el momento con diversos índices que contemplan la capacidad del organismo del paciente diabético para regular su glucemia. Una parte importante de estos índices se basan en la tolerancia general de la glucosa, pudiendo algunos ser estimados a partir de la medición de la glucemia y concentración de insulina en ayuno. Se pueden mencionar también el Índice Glucémico que es una medida del efecto de los CH en la glucemia [Jenkins et al. \(1981\)](#); el Índice de insulina [Holt et al. \(1997\)](#) que cuantifica la respuesta típica a la insulina de distintos alimentos.

El artículo presentado en [Kaur et al. \(2014\)](#) se demuestra que se pudo predecir diabetes en diferentes pacientes con riesgo a partir de un cierto número de tests mostrándose un 73% de efectividad. En [Huang et al. \(2007\)](#) aplica árboles de decisión CART C4.5 a determinada información de 2064 pacientes con DMT2, e identifica los cinco factores más importantes que influyen en control de glucosa. En [Sigurdardottir et al. \(2007\)](#) se utiliza C4.5 en pacientes con DMT2 para determinar cuál es el principal factor que influye en mayores variaciones en hemoglobina glicosilada, resultando ser la educación en diabetes del paciente.

8.2. Pre-procesamiento

Aquí son válidos los comentarios que corresponden a las **Secciones 5.2-5.6 del Capítulo 5**. Es decir, los datos de pacientes utilizados corresponden al mismo estudio (Fase 1 del Proyecto NIH/NIDDK RO1 DK 085623) que fueron cedidos por el Centro de Tecnologías para Diabetes (Virginia, E.E.U.U). De estos datos se estimaron siguiendo la metodología del capítulo mencionado modelos de tipo ARX, que han mostrado en el corto plazo predicciones eficaces. Estos modelos fueron utilizados como pacientes *in silico* para aplicarles las dosis de insulina estimadas con un controlador de tipo PFC. Los modelos internos de dicho controlador se corresponden con funciones transferencias (dos) de Primer Orden con Retardo que relacionan la dinámica de glucosa a cambios en la insulina, y la dinámica de glucosa a cambios en CH. Los modelos internos se obtuvieron luego de excitar con entradas de tipo escalón el modelo ARX de cada paciente, excitando una variable a la vez de forma de obtener los efectos de cambios en insulina en la glucosa y de cambios en CH en la glucosa. Los parámetros de los modelos internos serán ahora de interés para la clasificación, y corresponden a la Ganancia, Constante de Tiempo y Tiempo Muerto de los modelos dados en funciones transferencias en el dominio de Laplace:

$$G_{mi}(s) = \frac{K_{mi}e^{-\theta_{mi}s}}{T_{mi}s + 1} \quad (8.1)$$

$$G_{di}(s) = \frac{K_{di}e^{-\theta_{di}s}}{T_{di}s + 1} \quad (8.2)$$

con subíndice m representando a la variable manipulada (insulina) y subíndice d a la perturbación (CH).

8.3. Caracterización del paciente con DMT1

A partir de la información que brindan los modelos simplificados de Ecuaciones (8.1-2) se calcula el *Índice de Severidad (Sev)* como

$$Sev = \frac{K_{di}}{|K_{mi}|} \quad (8.3)$$

El valor promedio de Sev calculado para los 50 pacientes fue 31.95 pmol·Kg/mg variando entre 11.82 pmol·Kg/mg y 102.4 pmol·Kg/mg. Mayores valores del índice pueden deberse a la mayor ganancia por carbohidratos para ganancias por insulina similares; o bajos valores de esta última para ganancias similares para carbohidratos. De los 13 pacientes con mayor índice de severidad aquí utilizados, 11 de

ellos se corresponden a menor ganancia por insulina; mientras que los dos restantes se deben a las altas ganancias por carbohidratos.

Este índice es propuesto conjuntamente con el *Tiempo de Respuesta a Carbohidratos normalizado*, como posibles atributos predictores (entradas del modelo de árboles de decisión) de la zona del CVGA (Control Variability Grid Analysis) en que resultará el paciente luego de controlado. El *Tiempo de Respuesta a Carbohidratos normalizado (TRCHn)*, es el valor de T_{di} de cada paciente dividido el valor máximo obtenido de entre los 50 pacientes. El valor medio de esta nueva variable es 0.138 y varía entre 0.012 y 1. A menor tiempo de respuesta, y por consiguiente su normalización, más rápido resulta el paciente para alcanzar el valor máximo de glucosa ante una determinada ingesta.

Luego de obtenerse mediante la simulación del control predictivo funcional (PFC) la zona del CVGA en que resulta el paciente, se utiliza la misma como valor de “target” (salida del modelo de DT) y los atributos como las variables que predicen tal salida; se constituye luego un conjunto de entrenamiento con todos los pacientes.

8.4. Árbol de Decisión

A partir de la explicación sobre DT dada en el **Capítulo 4** se deriva la siguiente que se adapta al caso especial de las variables utilizadas en el presente capítulo.

Se sabe que, cada nodo en el árbol (rectángulos en [Figura 8.1](#)) especifica una prueba de algún atributo de la instancia que le precede, y cada rama descendiente del nodo corresponde a uno de los posibles valores para este atributo. Una instancia es clasificada comenzando en el nodo raíz del árbol testeando el atributo especificado por este nodo, luego moviéndose hacia abajo por la rama del árbol correspondiente al valor del atributo. El proceso es repetido para el “sub-árbol” a partir del nuevo nodo; la rama del árbol termina con el valor de “target” (valor de salida) de la clasificación realizada siguiendo tal rama.

De [Figura 8.1](#) se deduce que, los nodos se corresponden con los nombres de las variables utilizadas para clasificar, es decir *Sev* y *TRCHn*, mientras que las ramas saliendo de tales nodos representan diferentes valores de corte significantes del atributo del nodo del que parten, $Sev > c_1$, o $TRCHn \leq c_2$, donde c_1 y c_2 son números reales que se adoptan para cada caso particular de aplicación. Las ramas terminan en los valores de salida aquí utilizados, en este caso los “targets” corresponden a zona A y zona B que son las mejores posiciones para el CVGA y que demuestran que se ha logrado que el paciente esté en un rango saludable. Se debe remarcar que el mejor resultado es la zona A.

Las salidas pueden representarse de forma lógica como:

Si (primer valor Atributo 1) y (primer valor Atributo 2) o (segundo valor Atributo 1) y (tercer valor Atributo 2) Entonces: zona X. Donde X equivale a A o B.

Las propiedades *ganancia de información* y *entropía* mencionadas en **Capítulo 4** y utilizadas en los algoritmos propuestos por [Quinlan \(1983, 1986\)](#), se definen para una colección de ejemplos S (valor *TRCHn*, valor *Sev*, Zona X) cuyos valores de salida pueden tomar solo dos valores; estos valores se corresponden a las Zona A- o Zona B del mencionado CVGA. La *ganancia en información*, es decir la efectividad de un atributo en clasificar los datos de entrenamiento, se define como la reducción esperada en entropía causada por particionar los ejemplos S de acuerdo al mencionado atributo At ($Sev > c_1$, o $TRCHn \leq c_2$, donde c_1 y c_2 son números reales).

En el caso como el de este capítulo en el que los atributos (variables) utilizados son de valores continuos, el algoritmo crea valores discretos en los mismos a partir de generar intervalos dentro del rango continuo con valor de corte c , donde los nuevos atributos con valores discretos son Ac , verdadero si $At < c$, y falso en caso contrario. Este valor de c elegido de entre varios posibles valores de c es tal que produce el mayor valor de *ganancia en información*. Estos valores de c se corresponden a los de las inecuaciones de las ramas de [Figura 8.1](#), y comprenden a los valores c_1 y c_2 mencionados en el párrafo anterior para cada atributo continuo (*Sev*, *TRCHn*).

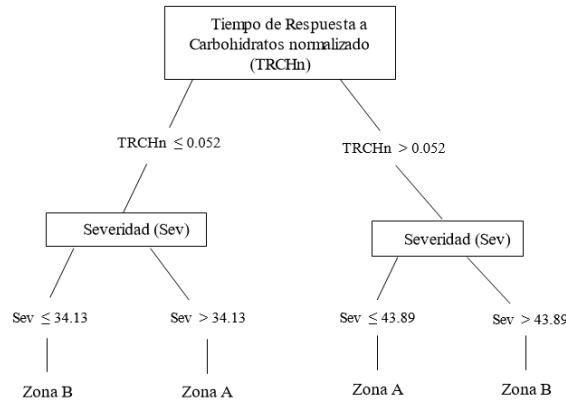


Figura 8.1: Árbol de decisión obtenido para el caso trabajado (50 pacientes reales).

8.5. Resultados

El CVGA resultante de aplicar PFC se muestra en [Figura 8.2](#), donde se aprecia que los porcentajes se distribuyen como 66% en zona A y 34% en zona B.

Tanto “zona A”, como “zona B” constituyeron los valores de “target” a predecir mediante la aplicación de árboles de decisión.

En [Campetelli et al. \(2011\)](#) se presenta un índice de controlabilidad para determinar cuan controlable o no es un paciente dando como resultado adicional una clasificación llevada a cabo de forma empírica. Separando mediante una recta dos grupos bien definidos entre el total de pacientes considerados: 30 con DMT1, 10 con DMT2, 1 adulto normal y 10 pacientes pre-diabéticos. Se utilizaron como predictores el peso del paciente y el *Índice de Severidad*. Todos los pacientes fueron simulados con el simulador Uva/Padova y se corresponden con datos de la patente del mismo ([Kovatchev et al. \(2008\)](#) WO/2008/157781). Por último, se identificó una recta que es la que mejor separa en dicha gráfica los pacientes que terminaron en zona B y AB del CVGA (grupo 1), de aquellos que se ubicaron en zona A junto con los pacientes con DMT2, pre-diabético y normal (grupo 2).

El resultado final indica que la clasificación tiene un error 3.5% en clasificar mal a los del grupo 2, y 26.1% en identificar mal a los del grupo 1; con un error de 13.7% total. Si solo se tienen en cuenta los pacientes diabéticos tipo 1 el error final es de 16.7%, con un error de clasificar mal a los del grupo 2 de 0% y 21.7% en clasificar mal los del grupo 1.

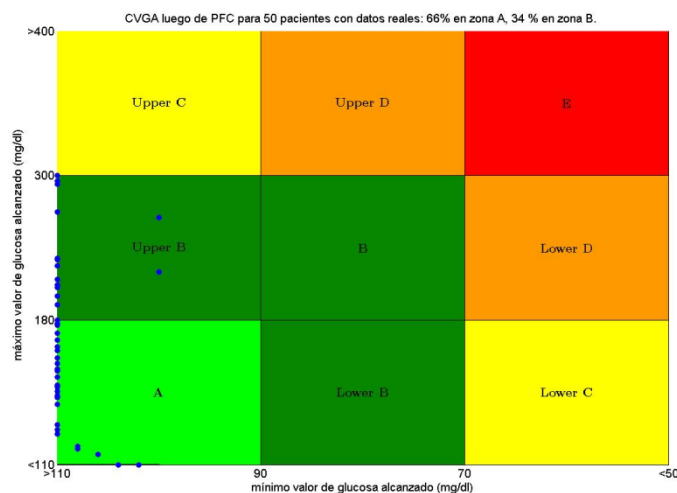


Figura 8.2: CVGA obtenido luego de aplicación de PFC.

Luego de aplicársele árboles de decisión (algoritmo C4.5) a los resultados obtenidos con pacientes reales utilizando los atributos vistos en el apartado anterior; y comprobarse que el error total era de

20% pero el error de clasificar mal los pertenecientes a la zona B fue cercano al 50%, se optó por utilizar otros atributos. Se utilizaron entonces los mencionados en la **Sección 8.3**, por ser los directamente relacionados con las dinámicas de la glucemia luego de ingestas y dosis de insulina, y por ende de los valores máximos y mínimos que esta puede alcanzar.

Se obtuvo un error total del 14% (comparable al obtenido en [Campetelli et al. \(2011\)](#) pero con otras variables predictores), con un error de clasificar mal los del grupo 1 de 29.4% y 6.1% en clasificar mal los del grupo 2; donde grupo 1 son aquellos pacientes que acabaron en zona B luego de control y los del grupo 2 los que pertenecen a la zona A que es la más favorable. La [Figura 8.3](#) muestra la división de zonas en el semiplano positivo (*Sev-TRCHn*) resultante luego de la clasificación.

La necesidad de utilizar como variables el *Índice de Severidad* y el *Tiempo de Respuesta a Carbohidratos normalizados*, y no las variables utilizadas en [Campetelli et al. \(2011\)](#), surgieron ante la idea de que no solo las ganancias del modelo (FOTD) iban a influir en si el paciente permanecía o no en el rango saludable (70-180 mg/dl) si no también la capacidad del sistema en asimilar la ingesta, dado por el tiempo de respuesta a la misma. Los valores más pequeños del *Índice de Severidad* indican o una ganancia pequeña de carbohidratos (picos de glucemia más pequeños) o bien una ganancia alta en insulina, y por lo tanto una mayor facilidad con menor insulina de contrarrestar el pico de glucosa en sangre producido por la ingesta. A su vez los valores más grandes en *Sev* indican una mayor ganancia de glucemia para la ingesta o una menor para la insulina. Esto último puede implicar que la insulina dada en un instante de tiempo (restringida por la bomba de insulina) no contrarreste adecuadamente el efecto de la ingesta.

A igual valores de Severidad, el tiempo de respuesta de carbohidratos resulta la variable decisiva. Un tiempo de respuesta más pequeño implica que la respuesta a la ingesta tenderá a alcanzar su valor máximo más rápidamente; por lo que existe una menor posibilidad de que el suministro sucesivo de insulina logre contrarrestarlo, y una mayor posibilidad de que se llegue a un valor de glucemia mayor que para un tiempo de respuesta menor. Esto se observa en la [Figura 8.3](#), donde la línea vertical trazada (corte en la variable de la abscisa dado por el algoritmo), marca una clara diferencia entre puntos relacionados con zona B en un lado, y puntos relacionados con zona A en otro.

De los 4 pacientes con severidad más grande (de 60 a 105 pmol·kg/mg) tres de estos pertenecen a la zona B y están relacionados uno con una ganancia de carbohidratos muy alta y ganancia a insulina media, y los 2 restantes con ganancias a insulina media. A menor ganancia de insulina, más insulina se necesita para contrarrestar el efecto de la ingesta (insulina limitada además por las restricciones que impone la bomba de insulina). El total de los 9 pacientes cuya severidad varía entre 36 y 45 pmol·kg/mg se encuentra en zona A y ocho de ellos corresponden a ganancia a insulina pequeña y ganancia a carbohidratos entre pequeña y media (véase [Figura 8.4](#)). El resto queda prácticamente dividido por el tiempo de respuesta a carbohidratos normalizado.

La técnica de árboles de decisión en cambio permite la obtención de zonas como la de la [Figura 8.3](#), las cuales no se corresponden con ninguna curva de separación si no con zonas rectangulares en el semiplano positivo de *Índice de Severidad vs. Tiempo de Respuesta a Carbohidratos normalizado*, en este caso. La cantidad de datos correspondientes a 50 pacientes no permitía en este caso contar con datos de validación y/o de test, que permitirían apreciar el error alejado del sobre ajuste (*overfitting*), el cual puede observarse en la división de las dos zonas superiores las cuales poseen en total datos de 6 pacientes (12% del total) y por lo tanto no existe la seguridad de que la separación sea correcta si se cuentan con mayor cantidad de datos y distintos a los utilizados. Pero esta clasificación resulta contundente para los datos cuyo *Índice de Severidad* es menor a 45 pmol·Kg/mg.

Para ejemplificar esto último vale también añadir los resultados producto de aplicar el algoritmo C4.5 a datos de entrenamiento cuyas variables predictivas fueron en un caso ganancia a carbohidratos y tiempo de respuesta normalizado, y en otro, ganancia a insulina y tiempo de respuesta normalizado. Los resultados arrojaron un error de 18% en ambos casos, pero solo utilizando información del tiempo de respuesta, resultando la variable restante irrelevante.

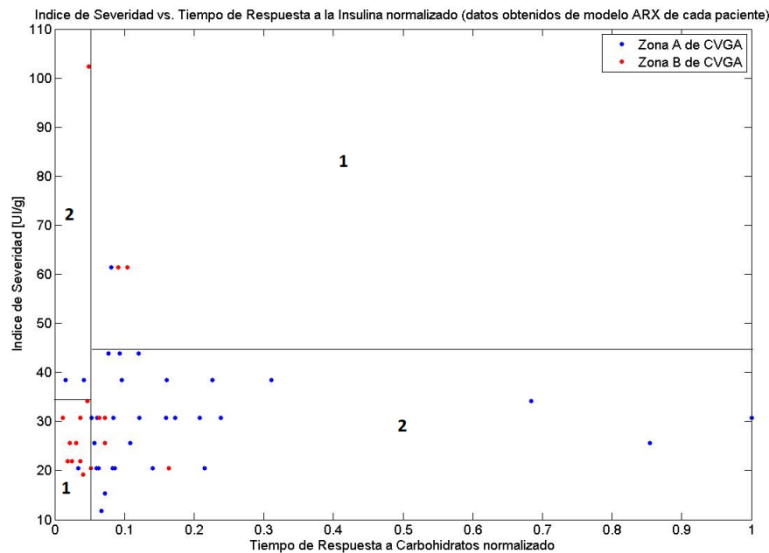


Figura 8.3: Resultados de la clasificación con árboles de decisión. Las zonas delimitadas con el número 1, son aquellos en las que el algoritmo interpretó que correspondían a zona B. El grupo 2 predice que el paciente estará en zona A.

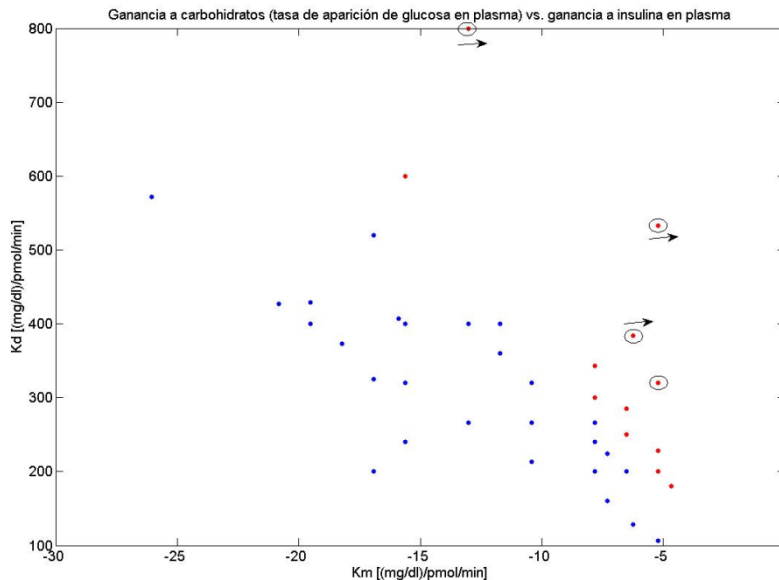


Figura 8.4: Ganancia a carbohidratos vs. Ganancia a insulina. Puntos rojos, aquellos cuya severidad es mayor o igual a 36 pmol·kg/mg; puntos azules lo contrario. Círculos negros en puntos rojos, severidad mayor o igual a 60 pmol·kg/mg. Flechas al lado de puntos rojos, severidad mayor o igual a 36 pmol·kg/mg y zona B en CVGA.

8.6. Conclusiones

Se estimaron modelos ARX y se los implementó computacionalmente conjuntamente con un mecanismo de actualización basada en datos de los pacientes reales para disponer de pacientes virtuales realistas. Se incluyó el algoritmo PFC en el contexto de páncreas artificial para analizar el comportamiento de los pacientes bajo control. Una vez obtenidos los resultados de los perfiles glucémicos se evaluó el desempeño del controlador mediante el diagrama de CVGA. Posteriormente se procedió a proponer una clasificación factible para determinar la capacidad reguladora de glucemia de los mismos. Se pensó en introducirse dos variables que pudieran influir en el desplazamiento de la zona del CVGA luego de haber definido su dosis de insulina mediante el algoritmo de control empleado. Se definió el Índice de Severidad y el Tiempo de Respuesta a la ingesta de Carbohidratos en formato normalizado. Se aplicó la técnica de DT obteniéndose resultados significativos pudiéndose determinar

el rango de severidad y tiempo de respuesta que podría conducir al paciente a una zona de control de menor riesgo según el esquema del CVGA. Este resultado es promisorio en la búsqueda de variables que permitan predecir a partir de datos obtenidos rutinariamente por los pacientes, la característica regulatoria de los mismos antes de implementar un determinado algoritmo de control.

8.7. Nomenclatura

Para las variables correspondientes a los modelos internos del PFC se refiere al lector a **Capítulo 5**.
Sev [$\mu\text{mol}\cdot\text{kg}/\text{mg}$] Índice de Severidad, atributo para posterior clasificación usando Árbol de Decisión.

TRCHn [-] Tiempo de Respuesta a CH normalizado.

zona X Representación de cualquiera zona A o zona B del CVGA.

c, c_1, c_2 Valores reales de corte para un atributo general, para *Sev* y para *TRCHn* respectivamente.

Para las variables correspondientes a descripción de Árbol de Decisión se refiere al lector a **Capítulo**

4.

CAPÍTULO 9

Conclusiones y Trabajos Futuros

En esta Tesis se presentaron diferentes alternativas de modelado derivado de datos reales de 60 individuos para capturar el comportamiento glucémico de pacientes con DMT1. Los modelos obtenidos brindaron predicciones de dicho comportamiento con mejores grados de exactitud que los reportados en la literatura consultada hasta la fecha. También se trabajó fuertemente en su implementación computacional en conjunto con un mecanismo de actualización dinámica para obtener representaciones realistas de pacientes virtuales. Entre las principales aplicaciones se encuentra la posibilidad de realizar el comisionado de los controladores para su uso en la tecnología del PA. El desarrollo se realizó empleando datos reales de pacientes en estilo de vida libre entendiendo que presentaba un escenario más complejo pero a su vez más cercano al verdadero modo con que el individuo diabético se maneja con su enfermedad. La dinámica de la glucosa en sangre (o en el intersticio celular) se modela en función de las ingestas de CH y las dosis de insulina, presentes y pasadas, que ingresan al organismo del paciente conjuntamente con la sensibilidad a la insulina por efecto del ritmo circadiano. Teniendo en cuenta que el uso de simuladores comerciales del sistema endocrino conlleva un alto costo y así mismo tienen ciertas limitaciones consideramos que nuevas técnicas de modelado derivadas de datos son capaces de proporcionar una alternativa viable en el ámbito internacional como nacional.

Aún en la literatura recientemente consultada en esta Tesis hemos detectado que la mayoría de las publicaciones realizan experimentos utilizando datos de pacientes simulados para la prueba de diversos modelos matemáticos como predictores -Messori et al. (2019)-. Si bien se consideraron en dichos trabajos pacientes de diferentes franjas etarias y datos afectados con ruido de sensor en la salida, los modelos estimados muestran que son capaces de predecir con mucha precisión horizontes de 24 hs.. Se observa además que las pruebas presentadas empleando los modelos lineales utilizados tales como modelo en espacio de estados estimado con métodos de subespacios y modelos ARX estimados con mínimos cuadrados, utilizando pacientes *in silico* muestran predicciones de alta precisión. Sin embargo, este resultado no es el mismo que se obtiene cuando se trabaja con pacientes reales. En este contexto, se consideró proponer el uso de modelos híbridos utilizando Redes

Neuronales a partir de tres conjuntos diferentes de datos reales del mismo paciente recolectados en distintas pruebas. Estos datos fueron cedidos por el Centro de Tecnologías para Diabetes de la Universidad de Virginia (E.E.U.U.). Los resultados obtenidos muestran que los resultados alcanzados para predicciones a 24 hs. en los pacientes simulados, trabajando con datos de pacientes reales sólo se encontraron predicciones aceptables para un horizonte de 2 hs.. Pasado ese tiempo se observaba una degradación importante de la predicción. Por tanto, destacamos que los modelos generados a partir del paciente *in silico* presentan su principal ventaja en la obtención de modelos orientados al control especialmente para estructuras de control predictivo. Es decir que su capacidad de predicción estaba garantizada para horizontes de 60 a 120 minutos y por tanto constituían buenas opciones como modelos internos formando parte del algoritmo de control. Los resultados obtenidos para los horizontes considerados resultaron comparativos a los hallados en la literatura (ver **Capítulo 1**) y en algunos casos se encontraron aún mejores predicciones para el modelo ARX aplicado al caso del paciente N° 6000.

El desarrollo del **Capítulo 4** permitió sentar las bases y dar una idea de la posibilidad de utilización de modelos matemáticos globales, derivados de los datos reales, e implementados como pacientes *in silico* más realistas para el comisionado de algoritmos de control. Allí se estudió la capacidad de predicción de modelos orientados a control lineales, representativos de la dinámica de la glucemia en función de insulina y CH, relacionándose dichas variables mediante modelos constituidos por parámetros con relación fisiológica; más aún las dinámicas de los modelos utilizados son, con cierta simplificación, las que se observan en pacientes al ser excitados con insulina o CH en forma separada y en un ambiente cuidado por profesionales médicos -[Kirchsteiger et al. \(2014\)](#), [Cescon et al. \(2014\)](#), [Bock et al. \(2015\)](#)-. Al haberse obtenido los datos aquí utilizados en pacientes con estilo de vida libre se observan (y comentan en el mencionado capítulo) dinámicas que alteran significativamente la predicción en ciertos días y que no pueden considerarse relacionadas a las entradas utilizadas; esto no sucede por ejemplo en [Godoy et al. \(2018\)](#) o [Magdelaine et al. \(2015\)](#), donde o bien se estiman modelos con menor cantidad de datos o bien dichos datos no presentan evoluciones que se diferencian significativamente entre los distintos períodos de tiempo ante la presencia o ausencia de insulina y CH. No obstante lo comentado, en los datos reales con los que se cuenta, se pudo observar la eficiencia en la predicción de dichos modelos orientados a control aún hasta cinco días. El estudio se completa con la obtención de un modelo de intervalo a partir del modelo anterior (denominado modelo promedio) que acompañaría la predicción de este último que permite estimar el rango en que la glucemia real podrá encontrarse. La utilización de un filtro de Kalman como estimador online de variables de peso, que pueden considerarse como atractoras de las variaciones en los parámetros del modelo lineal orientado a control, permitió observar dos cosas: primero la posibilidad de seguir los datos reales instante a instante, con el modelo propuesto y mediante la constante estimación de las variables de peso; segundo la posibilidad de mejorar la predicción a 1 h., manteniendo constante determinadas variables durante ese lapso de tiempo, las predicciones del modelo promedio, las de los modelos matemáticos presentados en el **Capítulo 3**, y la predicción combinada de estos dos últimos tipos de modelos mediante técnicas de Árbol de Decisión.

La observación de cómo se comportaban las variables de peso a lo largo de varios días (desde 5 días hasta 30 días) para los pacientes reales permitió obtener valores promedio de estos pesos para las evoluciones post-prandiales en desayuno, almuerzo y cena. Al notarse la mejora en la predicción a largo plazo con el modelo promedio y con la utilización de la información brindada por las variables de peso promediadas a lo largo de cierto intervalo, se prosiguió con la utilización de este modelo global implementados como paciente *in silico* para el ajuste de parámetros de los algoritmos de control. De esta forma brindamos una alternativa al uso de simuladores comerciales para la realización de dichas pruebas, pero estimadas de diversos pacientes reales a partir de sus datos. Se testearon algoritmos de PFC y PACwRF, en ambos casos con modificaciones que permitieron una mejor adaptación instante a instante de los modelos internos de los mismos, obteniéndose buenos resultados para diez días diferentes de uno de los pacientes cuyos datos se utilizaron en el **Capítulo 4**. Tales modificaciones permitieron mejorar el desempeño respecto de los reportados con los controladores originales. Por último se generó un sistema supervisor del suministro final de la insulina estimada por los

controladores, el cual utiliza la predicción final dada por el límite inferior del modelo de intervalo desarrollado en el **Capítulo 4**, para permitir o no el paso de la insulina calculada. El agregado de dicho supervisor permitió mejorar el desempeño de los controladores nominales al evitar episodios hipoglucémicos detectados en los diferentes períodos de testeo de los pacientes reales.

Los **Capítulos 5 y Capítulo 8** se corresponden a las pruebas realizadas del algoritmo PFC empleando un modelo de tipo ARX adaptado para que funcione como paciente *in silico*. Este modelo, con predicciones aceptables hasta 60 min., se prefirió por sobre los otros predictores estudiados por ofrecer mayor facilidad en su uso. Los modelos internos utilizados en este caso son funciones de transferencia de primer orden con retardo donde las ganancias de glucemia con respecto a CH e insulina se ajustaron para coincidir con los datos de sensibilidad a la insulina y relación CH-insulina que generalmente representan a los pacientes reales y que son estimados por especialistas médicos. Las constantes de tiempo se calcularon minimizando un criterio cuadrático del error de predicción. Este tipo de paciente *in silico*, basado en un modelo simple o bien en un modelo no orientado totalmente a la estima de parámetros con relación fisiológica y utilizado para testeo de algoritmos de control, se encuentra en la línea de lo presentado por [Fernández de Cañete et al. \(2012\)](#), [Dutta et al. \(2018\)](#), que utilizaron pacientes *in silico* modelados con Redes Neuronales, o [González et al. \(2017\)](#) que utilizó un modelo orientado a control de largo término obtenido en hasta dos días de datos por cada paciente. Los resultados muestran la capacidad del PFC por sobre el PID incluso y por sobre el paciente sin control, de regular efectivamente la glucemia. Los algoritmos se probaron en datos de 50 pacientes reales.

Los **Capítulos 5 y 6** muestran cada uno los resultados de aplicar PFC o PACwRF (respectivamente) sobre un modelo de paciente virtual más realista. Estos resultados resultan alentadores como paso previo a la posible prueba de estas metodologías de control en pacientes reales.

El **Capítulo 7**, presenta una síntesis de lo desarrollado: el uso de los modelos matemáticos de la dinámica glucémica, ya identificados, como pacientes virtuales, representantes de los pacientes reales de los que se obtienen; y el uso de estos como fuente de información para el comisionado de los controladores. Se han mostrado los beneficios de trabajar con datos reales por sobre los simulados, y de trabajar con modelos simples a corto plazo con datos reales como con modelos resultados de la combinación de metodologías para corto y largo plazo. Se mostraron los beneficios de utilizar controladores con diversos mecanismos de adaptación de modelos internos por sobre los controladores nominales, aplicados al paciente virtual final (combinación de modelos de corto y largo plazo). Finalmente se mostró la mejor competencia de un modelo matemático más preciso de la dinámica glucémica para el comisionado de controladores, al ser aplicado sobre un paciente virtual construido con modelos más precisos; y por ende la mayor competencia de dichos modelos matemáticos para un posible comisionado de controladores de glucemia para aplicación en pacientes reales, por sobre los modelos matemáticos más simples (desarrollados en **Capítulos 2-3**).

En el **Capítulo 8** se propuso con los resultados del capítulo anterior generar un clasificador basado en técnicas de Árbol de Decisión que permitiera con ciertas variables obtenidas de pacientes reales, y correspondientes con aquellas utilizadas en el modelo interno del PFC, determinar previo a la utilización de un controlador predictivo cual paciente resultaría en una glucemia mejor controlable; esto se logró obteniéndose un erro relativamente bajo, y pudiéndose clasificar los 50 pacientes en más o menos controlables (relacionados con las zonas A o B del CVGA, a partir de lo obtenido en el **Capítulo 5**).

En base a los resultados aquí presentados podemos plantear algunos lineamientos para trabajos futuros tales como determinar las variables claves que nos permiten adaptar rápidamente el modelo global a un paciente específico. La utilización de nuevas técnicas para disponer de un paciente *virtual* de mejores prestaciones en términos de predicciones más precisas y en profundizar las razones que producen dinámicas glucémicas tan dispares para un mismo paciente en cortos períodos de tiempo. Esto conlleva a determinar técnicas de cuantificación de variables que hasta el momento no se ha logrado realizar y que van más allá de la insulina y los CH que ingresan al paciente. Disponer de dispositivos eficientes para recolectar información histórica del paciente para generar modelos

representativos de su comportamiento glucémico. En el campo de los algoritmos de control claramente las estructuras basadas en modelos tienen una buena chance de resultar las más aptas para la problemática del diabético. En este sentido nuevos paradigmas para obtener modelos internos más precisos asociados con desarrollos eficientes de algoritmos de control definirán nuevos progresos en esta área del conocimiento. Establecer mecanismos confiables para la aplicación de telemedicina para el seguimiento de pacientes diabéticos también constituye un tópico de interés para asistir a los pacientes en que ganen buena calidad de vida y dispongan de un sistema en línea para la toma de decisiones respecto del mejor tratamiento para su enfermedad. Claramente en este campo la disponibilidad de buenos modelos trabajando a lazo cerrado con los algoritmos de control como soporte en la toma de decisiones y la actualización permanente de la información del paciente contribuiría a preservar la buena salud de los individuos diabéticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ackerman, E., Gatewood, L. C., Rosevear, J. W. y Molnar, G. D., "Model studies of blood-glucose regulation", *Bulletin of Mathematical Biophysics*, vol. 27, Special Issue, pp. 21–37, 1965.
- Ahmed, H. B. y Serener, A. "Effects of external factors in CGM sensor glucose concentration prediction", *Procedia Comput Sci*, 102, Supplement C, pp. 623–629, 2016.
- Aicha, H. y Mourad, A. "H ∞ controller design for Blood Glucose Regulation in Diabetes Patients in the Presence of Uncertain parameters", 2015 3^o International Conference on Control, Engineering and Information Technology (CEIT), Tlemcen, pp. 1-6, 2015.
- Aiello, E. M., Toffanin, C., Messori, M., Cobelli, C. y Magni, L., "Postprandial Glucose Regulation via KNN Meal Classification in Type 1 Diabetes", *IEEE Control Systems Letters*, vol. 3, n^o 2, pp. 230-235, 2019.
- Albisser, A. M., et al., "An Artificial Endocrine Pancreas", *Diabetes*, vol. 23, pp. 389-396, 1974.
- Aliberti, A., Pupillo, I., Terna, S., Macii, E., di Cataldo, S., Patti, E., y Acquaviva, A., "A Multi-Patient Data-Driven Approach to Blood Glucose Prediction", *IEEE Access*, vol. 7, pp. 69311-69325, 2019.
- Ali Ben, Hamdi, J. T., Fnaiech, N., Di Costanzo, V., Fnaiech, F. y Ginoux, J. M., "Continuous blood glucose level prediction of Type 1 Diabetes based on Artificial Neural Network", *Biocybern Biomed Eng*, 2018.
- Allen, N. y Gupta, A., "Current diabetes technology: Striving for the artificial pancreas", *Diagnostics*, vol. 9, n^o 1, 31, 2019.

- American Diabetes Association, "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -- 2021", *Diabetes Care*, vol. 4, nº 1, S15-S33, 2021.
- Anderson, S. M., Raghinaru, D., Pinsky, J. E., Boscari, F., Renard, E., Buckingham, B. A., Nimri, R., Doyle, F. J., Brown, S. A., Keith-Hynes, P., et al., "Multinational home use of closed-loop control is safe and effective", *Diabetes Care*, vol. 39, nº 7, pp. 1143–1150, 2016.
- Artificial pancreas clinical trial database, <https://thedoylegroup.org/apdatabase/> (Accessed 30 May 2018).
- Atlas, E., Nimri, R., Miller, S., Grunberg, E. A. y Phillip, M., "MD-logic artificial pancreas system", *Diabetes Care*, vol. 33, nº 5, pp. 1072–1076, 2010.
- Bally, L., Thabit, H., Kojzar, H., Mader, J. K., Qerimi-Hyseni, J., Hartnell, S., Tauschmann, M., Allen, J. M., Wilinska, M. E., Pieber, T. R., Evans, M. L. y Hovorka, R., "Day-and-night glycaemic control with closed-loop insulin delivery versus conventional insulin pump therapy in free-living adults with well controlled type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover study", *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 5, nº 4, pp. 261–270, 2017.
- Balsa-Canto, E., Alonso, A. A. y Banga, J. R., "An iterative identification procedure for dynamic modeling of biochemical networks", *BMC Systems Biology*, vol. 4, nº 11, 2010.
- Bekiari, E., Kitsios, K., Thabit, H., Tauschmann, M., Athanasiadou, E., Karagiannis, T. et al., "Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis", *BMJ*, 361: k1310, 2018.
- Bequette, B. W., "Algorithms for a closed-loop artificial pancreas: the case for model predictive control", *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 7, nº 6, pp. 1632–1643, 2013.
- Bequette, B. W., "Hypoglycemia prevention using low glucose suspend systems", *Lectures Notes in Bioengineering*, Book: *Data-Driven Models for Diabetes*, pp. 73-89, 2014.
- Bergman, R. N., et al., "Quantitative estimation of insulin sensitivity", *Am. J. Phys.*, 236, pp. 667-677, 1979.
- Bergman, R. N., Phillips, L. S. y Cobelli, C., "Physiological evaluation of factors controlling glucose tolerance in man", *J. Clin. Invest.*, tomo 68, pp. 1456-1467, 1981.
- Bianchi, F. D., Moscoso-Vasquez, M., Colmegna P. y Sanchez-Peña, R. S., "Invalidation and low-order model set for artificial pancreas robust control design", *Journal of Process Control*, vol. 76, pp. 133-140, 2019.
- Biermann, G. B., "Factorization methods for discrete sequential estimation", New York: Academic Press, 1977.
- Bock, A., François, G. y Gillet, D., "A therapy parameter-based model for predicting blood glucose concentrations in patients with Type 1 diabetes", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 118, nº 2, pp. 107-123, 2015.
- Boiroux, D., Hagdrup, M., Mahmoudi, Z., Kjolstad Poulsen, N., Madsen, H. y Jorgensen, J. B., "Model Identification using Continuous Glucose Monitoring Data for Type 1 Diabetes", 11th IFAC World Congress, Trondheim, Norway, vol. 49, nº 7, pp. 759-764, 2016.

-
- Boiroux, D., Dunne-Henriksen, A. K., Schmidt, S., Norgaard, K., Madsbad, S., Poulsen, N. K., Madsen, H. y Jorgensen, J. B., "Overnight glucose control in people with type 1 diabetes", *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 39, pp. 503-512, 2018.
- Bolie, V. W., "Coefficients of normal blood glucose regulation", *J. of Appl. Phys.*, vol. 16, nº 5, pp. 783–788, 1961.
- Boughton, C. K. y Hovorka, R., "Advances in artificial pancreas systems ", *Sci. Transl. Med.*, vol. 11, 2019.
- Cameron, F. M., Ly, T., Buckingham, B. A., Maahs, D. M., Forlenza, G. P., Levy, C. J., Lam, D., Clinton, P., Messer, L. H., Westfall, E., Levister, C., Xie, Y. Y., Baysal, N., Howsmon, D., Patek, S. D. y Bequette, B. W., "Closed-loop control without meal announcement in type 1 diabetes", *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 19, nº 9, 527–532, 2017.
- Competelli, G., Lupo, M., Fina, B. L., Zumoffen, D., Basualdo, M. S. y Rigalli, A., "Computational model for studying the analogies between endocrine systems of humans and rats with diabetes mellitus. experimental and simulated results", En *11th Computer Applications in Biotechnology*, pp. 275-280, Leuven, Belgica, 2010a.
- Competelli, G., Zumoffen, D., Basualdo, M. S. y Rigalli, A., "Testing PFC controller on a well validated in silico model of a type I diabetic patient", En *9th International Symposium on Dynamics and Control of Process Systems*, Leuven, Belgica, 2010b.
- Competelli, G., Zumoffen, D. y Basualdo, M. S., "Improvements on non-invasive blood glucose biosensors using wavelets for quick faults detection", *Journal of Sensors*, tomo 2011 (368015), pp. 11, 2011.
- Competelli, G., Lombarte, M., Basualdo, M. S. y Rigalli, A., "Extended adaptive predictive controller with robust filter to enhance blood glucose regulation in type 1 Diabetic subjects", *Comput. Chem. Eng.*, tomo 59, pp. 243-251, 2013.
- Competelli, G., "Desarrollo de Bio-modelos Computacionales para Asistir en la Toma de Decisiones Tendientes a Mejorar la Calidad de Vida de Pacientes Diabéticos", Tesis Doctorado en Ingeniería, Centro Internacional Franco Argentino de Ciencias de la Información y Sistemas (CIFASIS), CONICET_AMU_UNR, Grupo de Informática Aplicada a Ingeniería de Procesos (GIAIP), Rosario, Argentina, 2014.
- Cao, Z., Gondhalekar, R., Dassau, E. y Doyle III, F. J., "Extremum seeking control for personalized zone adaptation in model predictive control for type 1 diabetes", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 65, nº 8, pp. 1859–1870, 2018.
- Cescon, M., Stahl, F. y Johansson, R., "Subspace-based model identification of diabetic blood glucose dynamics", In *Proc. 15th IFAC Symp. On System Ident. (SYSID2009)*, Saint-Malo, France, Julio 6 - 8, 2009.
- Cescon, M., "Modelling and prediction in diabetes physiology ", Ph. D. Thesis, Departamento de Control Automático, Universidad de Lund, Lund, Suecia, 2013.
-

- Cescon, M., Johansson, R., Renard, E. y Maran, A., "Identification of individualized empirical models of carbohydrate and insulin effects on T1DM blood glucose dynamics", *International Journal of Control*, vol. 87, nº 7, pp. 1438-1453, 2014.
- Chen, D. y Seborg, D. E., "PI/PID Controller Design Based on Direct Synthesis and Disturbance Rejection", *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 41, pp. 4807-4822, 2002.
- Cinar, A. y Turksoy, K., "Advances in Artificial Pancreas Systems, Adaptive and Multivariable Predictive Control", *SpringerBriefs in Bioengineering*, 2019.
- Clark, L. C. y Lyons, C., "Electrode Systems for Continuous Monitoring in Cardiovascular Surgery", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, nº 102, pp. 29-45, 1962.
- Clarke, W. L., Cox, D., Gonder-Frederick, L. A., Carter, W. y Pohl, S. L., "Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose", *Diabetes Care*, vol. 10, nº 5, pp. 622-628, 1987.
- Cohen, G. H. y Coon, G. A., "Theoretical Consideration of Retarded Control", *Trans. ASME*, 75, pp. 827-834, 1953.
- Colmegna, P. H., "Simulation and Control in Type 1 Diabetes", Tesis Doctorado en Ingeniería, Departamento de Matemáticas, Centro de Sistemas y Control, Instituto Tecnológico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, 2014.
- Colmegna, P. H., Sánchez-Peña, R. S., Gondhalekar, R., Dassau, E. y Doyle III, F. J., "Switched LPV glucose control in type 1 diabetes", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 63, nº 6, pp. 1192–1200, 2016a.
- Colmegna, P. H., Sánchez-Peña, R. S., Gondhalekar, R., Dassau, E. y Doyle III, F. J., "Reducing glucose variability due to meals and postprandial exercise in T1DM using switched LPV control: in silico studies", *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 10, nº 3, pp. 744–753, 2016b.
- Colmegna, P., Garelli, F., Battista, H. D. y Sánchez-Peña, R. S., "Automatic regulatory control in type 1 diabetes without carbohydrate counting", *Control Eng. Pract.*, vol. 74, pp. 22-32, 2018.
- Condren, M., Sabet, S., Chalmers, L. J., Saley, T. y Hopwood, J., "Technology for Augmenting Type 1 Diabetes Mellitus Management", *Journal of Pediatr Pharmacol Ther.*, vol. 24, nº. 2, pp. 99-106, 2019.
- Contreras, I. y Vehi, J., "Mid-term prediction of blood glucose from continuous glucose sensors, meal information and administered insulin", *XIV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2016: MEDICON 2016*, editores: Kyriacou, E., Christofides, S., Pattichis, C. S., Paphos, Chipre, 31 de Marzo-2 de Abril, pp. 1137–1143, 2016.
- Contreras, I., Oviedo, S., Vettoretti, M., Visentin, R. y Vehi, J., "Personalized blood glucose prediction: a hybrid approach using grammatical evolution and physiological models", *PLoS One*, vol. 12, nº 11, e0187754, 2017.
- Copp, D. A., Gondhalekar, R. y Hespanha, J. P., "Simultaneous model predictive control and moving horizon estimation for blood glucose regulation in Type 1 diabetes", *Optim Control Appl Meth*, vol. 39, pp. 904-918, 2018.
- Dalla Man, C., Camilleri M., y Cobelli, C., "A system model of oral glucose absorption: Validation on gold standard data", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, tomo 53, nº 12, pp. 2472-2478, 2006a.

- Dalla Man, C., Rizza, R. A. y Cobelli, C., "Mixed meal simulation model of glucose-insulin system", En *28th IEEE EMBS Annual International Conference*, pp. 307-310, New York City, USA, 2006b.
- Dalla Man, C., Raimondo, D. M., Rizza, R. A. y Cobelli, C., "GIM, simulation software of meal glucose-insulin model", *Journal of Diabetes Sci. Technol.*, tomo 1, nº 3, pp. 323-330, 2007a.
- Dalla Man, C., Rizza, R. A. y Cobelli, C., "Meal simulation model of the glucose-insulin system", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, tomo 54, nº 10, pp. 1740-1749, 2007b.
- Dalla Man, C., Breton, M. D. y Cobelli, C., "Physical activity into the meal glucosa-insulin model of type 1 diabetes: In silico studies", *Journal of Diabetes Sci. Technol.*, tomo 3, nº 1, pp. 56-67, 2009.
- Daskalaki, E., Prountzou, A., Diem, P. y Mougiakakou, S. G., "Real-time adaptive models for the personalized prediction of glycemic profile in type 1 diabetes patients", *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 14, nº 2, pp. 168-174, 2012.
- Daskalaki, E., Norgaard, K., Zuger, T., Prountzou, A., Diem, P. y Mougiakakou, S. G., "An early warning system for Hypoglycemic/Hyperglycemic events based on fusion of adaptive prediction models", *Journal of Diabetes Sci. Technol.*, vol. 7, nº 3, pp. 689-698, 2013.
- Dassau, E., Cameron, F., Bequette, B. W., Zisser, H., Jovanovič, L., Chase, H. P., Wilson, D. M., Buckingham, B., y Doyle III, F.J., "Real-Time Hypoglycemia Prediction Suite Using Continuous Glucose Monitoring", *Diabetes Care*, vol. 33, nº 6, pp. 1249-1254, 2010.
- Dassau, E., Brown, S. A., Basu, A., Pinsky, J. E., Kudva, Y. C., Gondhalekar, R., Patek, S., Lv, D., Schiavon, M., Bok Lee, J., Dalla Man, C., Hinshaw, L., Castorino, K., Mallad, A., Dadlani, V., McCrady-Spitzer, S. K., McElwee-Malloy, M., Wakeman, C.A., Bevier, W. C., Bradley, P. K., Kovatchev, B., Cobelli, C., Zisser, H. C. y Doyle III, F. J., "Adjustment of open-loop settings to improve closed-loop results in type 1 diabetes: a multicenter randomized trial", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, nº 10, pp. 3878-3886, 2015.
- Dassau, E., Pinsky, J. E., Kudva, Y.C., Brown, S.A., Gondhalekar, R., Dalla Man, C., Patek, S., Schiavon, M., Dadlani, V., Dasanayake, I., Church, M.M., Carter, R.E., Bevier, W. C., Huyett, L. M., Hughes, J., Anderson, S., Lv, D., Schertz, E., Emory, E., McCrady-Spitzer, S.K., Jean, T., Bradley, P.K., Hinshaw, L., Laguna Sanz, A. J., Basu, A., Kovatchev, B., Cobelli, C. y Doyle III, F. J., "Twelve-week 24/7 ambulatory artificial pancreas with weekly adaptation of insulin delivery settings: effect on hemoglobin A1c and hypoglycemia", *Diabetes Care*, vol. 40, nº 12, pp. 1719-1726, 2017.
- Díaz, R.G., Aguerre, S., Roldan, G. y Basualdo, M. S., "A decision support system based on a closed loop PFC applied for type 1 diabetes", En: *16th IFAC World Congress*, Praga, República Checa, 2005.
- Doyle III, F. J., Huyett, L. M., Lee, J. B., Zisser, H. C. y Dassau, E., "Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms", *Diabetes Care*, vol. 37, nº 5, pp. 1191-1197, 2014.
- Dutta, S., Kushner, T. y Sankaranarayanan, S., "Robust Data-Driven Control of Artificial Pancreas Systems Using Neural Networks", *International Conference on Computational Methods in Systems Biology*, Brno, República Checa, 2018.
- Egea, J.A., Rodriguez-Fernandez, M., Banga, J. R. y Martí, R., "Scatter Search for chemical and bioprocess optimization", *Journal of Global Optimization*, vol. 37, nº 3, pp. 481-503, 2007.

- El-Khatib, F. H., Jiang, J. y Damiano, E. R., "Adaptive closed-loop control provides blood glucose regulation using dual subcutaneous insulin and glucagon infusion in Diabetic swine", *Journal of Diabetes Sci. Technol.*, tomo 1, nº 2, pp. 181-192, 2007.
- El-Khatib, F. H., Russell, S. J., Nathan, D. M., Sutherlin, R. G. y Damiano, E. R., "A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes", *Sci. Transl. Med.*, tomo 2, nº 27, pp. 27, 2010.
- Eren-Oruklu, M., Cinar, A., Quinn, L. y Smith, D., "Adaptive control strategy for regulation of blood glucose levels in patients with type 1 diabetes" *Journal of Process Control*, tomo 19, pp. 1333-1346 2009.
- Eskaf, K. A., Ritchings, T. y Bedawy, O., "Online prediction of blood glucose levels using Genetic Algorithm", Capítulo 14, de *Biologically-Inspired Techniques for Knowledge Discovery and Data Mining*, pp. 299-310, 2014.
- Federación Internacional de Diabetes (FID), página web: www.idf.org.
- Fernandez de Cañete, J., Gonzalez-Perez, S. y Ramos-Diaz, J. C., "Artificial neural networks for closed loop control of in silico and ad hoc type 1 diabetes", *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 106, no. 1, pp. 55–66, Abril 2012.
- Finan, D. A., Palerm, C. C., Doyle III, F. J. y Seborg, D., "Effect of input excitation on the quality of empirical dynamic models for type 1 diabetes", *American Institute of Chemical Engineers Journal*, vol. 55, nº. 5, pp. 1135-1146, 2009.
- Fogt, E. J., Dodd, L. M., Jennings, E. M. y Clemens, A. H., "Development and Evaluation of a Glucose Analyzer for a Glucose Controller Insulin Infusion System (Biostator)", *Clin. Chem.*, nº 24, pp. 1366-1372, 1978.
- Forlenza, G. P., Deshpande, S., Ly, T. T., Howsmon, D. P., Cameron, F., Baysal, N., Mauritzen, E., Marcal, T., Towers, L., Bequette, B.W., Huyett, L. M., Pinsky, J. E., Gondhalekar, R., Doyle III, F. J., Maahs, D. M., Buckingham B. A. y Dassau, E., "Application of zone model predictive control artificial pancreas during extended use of infusion set and sensor: a randomized crossover-controlled home-use trial", *Diabetes Care*, vol. 40, nº8, pp. 1096–1102, 2017.
- Frandes, M., Timar, B., Lungeanu, D., et al, "A risk based neural network approach for predictive modeling of blood glucose dynamics", *Exploring complexity in health: an interdisciplinary systems approach*, editor: Hoerbst Alexander, vol. 228, *Studies in Health Technology and Informatics*, 2016.
- Frandes, M., Timar, B., Timar, R. y Lungeanu, D., "Chaotic time series prediction for glucose dynamics in type 1 diabetes mellitus using regime-switching models", *Nature, Scientific Reports*, vol. 7, pp. 1-10, 2017.
- Gani, A., Gribok, A. V., Lu, Y., Ward, W. K., Vigersky, R. A. y Reifman, R., "Universal glucose models for predicting subcutaneous glucose concentration in humans", *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 14, nº 1, pp. 157-165, 2010.
- Gannon, W. F., "Fisiología Médica", tomo 17^{ma}. Ed. El Manual Moderno, 2000.

- García-Tirado, J., Zuluaga-Bedoya, C. y Breton, M. D., "Identifiability Analysis of ThreeControl-Oriented Models for Use inArtificial Pancreas Systems", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, nº 5, pp. 937-952, 2018.
- Georga, E. I., Protopappas, V. C., Ardigó, D., Marina, M., Zavaroni, I., Polyzos, D. y Fotiadis, D. I., "Multivariate prediction of subcutaneous glucose concentration in type I diabetes patients based on support vector regression", *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 17, nº 1, pp. 71-81, 2013.
- Godoy, J. L., Albuin, P., Rivadeneira, P. S. y Gonzalez, A. H., "Modeling, identification and state estimation forartificial pancreas. Part I: Description of the modeland identification procedure", *AADECA, Argentinian Congress of Automatic Control*, pp. 429-428, 2018.
- Gondhalekar, R., Dassau, E. y Doyle III, F. J., "Velocity-weighting and velocity-penalty MPC of an artificial pancreas: improved safety and performance", *Automatica*, vol. 91, pp. 105-117, 2018.
- González, A. H., Rivadeneira, P. S., Ferramosca, A., Magdelaine, N. y Moog, C. H., "Impulsive zone MPC for Type 1 Diabetic patients based on a long-term model", *20th IFAC (International Federation of Automatic Control) World Congress, Toulouse, Francia*, vol. 50, nº 1, pp. 14729-14734, Julio 2017.
- Gopakumaran, B., Duman, H. M., Overholser, D. P., Federiuk, I. F., Quinn, M. J., Wood, M. D. y Ward, W. K., "A novel insulin delivery algorithm in rats with type 1 diabetes: the fading memory proportional-derivative method", *Artif. Organs*, vol. 29, nº 8, pp. 599–607, 2005.
- Griva, L., Breton, M. y Basualdo, M., "Análisis del método Wiener para modelado del sistema endocrino de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1", *5º Simposio Argentino de Informática Industrial (SII), 45º Jornadas Argentinas de Informática (JAIIO), Buenos Aires, Argentina*, pp. 155-166, Septiembre 2016.
- Griva, L., Breton, M., Cherñavvsky, D. y Basualdo, M., "Commissioning procedure for predictive control based on ARX models of Type 1 Diabetes Mellitus patients", *20th IFAC (International Federation of Automatic Control) World Congress, Toulouse, Francia*, vol. 50, nº 1, pp. 11023-11028, Julio 2017.
- Griva, L. y Basualdo, M., "Clasificación de pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 mediante técnicas de Árboles de Decisión", *IX Congreso Argentino de Informática y Salud (CAIS), 47º JAIIO, Buenos Aires, Argentina*, pp. 49-62, Septiembre 2018a.
- Griva, L. y Basualdo, M., "Evaluating clinical accuracy of models for predicting glycemic behaviour for diabetes care", *Conferencia Argentina de Control Automático, Buenos Aires, Argentina*, Noviembre 2018b.
- Griva, L., Martínez, R. y Basualdo, M., "Combining short and long term models for predicting blood glucose concentration on diabetic patients", *XVIII Reunión de Trabajo en Procesamiento de la Información y Control (RPIC)*, pp. 123-128, Septiembre 2019.
- Grosman, B., Dassau, E., Zisser, H. C., Jovanoviè, L. y Doyle III, F. J., "Zone model predictive control: A strategy to minimize hyper- and hypoglycemic events", *Journal of Diabetes Sci. And Technol.*, vol. 4, nº 4, pp. 961-975, 2010.

- Hajizadeh, I., Rashid, M., Turksoy, K., Samadi, S., Feng, J., Servil, M., Frantz, N., Lazaro, C., Maloney, Z., Littlejohn, E. y Cinar, A., "Multivariable Recursive Subspace Identification with Application to Artificial Pancreas Systems", IFAC, Toulouse, France, 2017a.
- Hajizadeh, I., Rashid, M., Turksoy, K., Samadi, S., Feng, J., Frantz, N., Sevil, M., Cengiz, E. y Cinar, A., "Plasma insulin estimation in people with type 1 diabetes mellitus", *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 56, nº 35, pp. 9846–9857, 2017b.
- Hamdi, T., Ben Ali, J., Di Costanzo, V., Fnaiech, F., Moreau, E. y Ginoux, J. M., "Accurate prediction of continuous blood glucose based on support vector regression and differential evolution algorithm", *Biocybern Biomed Eng*, vol. 38, nº 2, pp. 362–372, 2018.
- Harsh, S., Molenaar, P. y Freeman, K., "Developing personalized empirical models for Type-I diabetes: An extended Kalman filter approach", *En 2013 American Control Conference*, pp. 2923–2928, 2013.
- Haykin, S., "Neural Networks: a Comprehensive Foundation", 1st Edition, MacMillan College Publishing Company, 866 Third Avenue, New York, 10022, 1994.
- Herrero, J., Martínez, M., Sanchis, J. y Blasco, X., "Well-distributed Pareto Front by using the ϵ -MOGA evolutionary algorithm", *Lecture Notes in Computer Sciences*, 4507, pp. 292-299, 2007.
- van Heusden, K., Dassau, E., Zisser, H.C, Seborg, D. E. y Doyle III, F. J., "Control-relevant models for glucose control using a priori patient characteristics", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, nº 7, pp. 1839-1849, 2012.
- Hidalgo, J. I., Colmenar, J. M., Risco-Martin, J. L., Cuesta-Infante, A., Maqueda, E., Botella, M. y Rubio, J. A., "Modeling glycemia in humans by means of Grammatical Evolution", *Appl. Soft Comput.*, vol. 20, pp. 40–53, Jul. 2014.
- Hidalgo, J. I., Colmenar, J. M., Kronberger, G., Winkler, S. M., Garnica, O. y Lanchares, J., "Data based prediction of blood glucose concentrations using evolutionary methods", *J Med Syst*, vol. 41, nº 9, 142, 2017.
- Holt, S. H., Miller, J. C. y Petocz, P., "An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kj portions of common foods", *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 66, nº 5, pp. 1264-1276, 1997.
- Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Orsini Federici, M., Pieber, T. R., Schaller, H. C., Schaupp, L., Vering, T. y Wilinska, M. E., "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes", *Physiol. Meas.*, vol. 25, pp. 905-920, 2004a.
- Hovorka, R., Chassin, L. J., Wilinska, M. E., Canonico, V., Akwi, J. A., Orsini Federici, M., Massi-Benedetti, M., Hutzli, I., Zaugg, C., Kaufmann, H., Both, M., Vering, T., Schaller, H. C., Schaupp, L., Bodenlenz, M. y Pieber, T. R., "Closing the loop: The Adicol experience", *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 6, nº 3, pp. 307-318, 2004b.
- Hovorka, R., Chassin, L. J., Ellmerer, M., Plank, J., y Wilinska M. E., "A simulation model of glucose regulation in the critically ill", *Physiological Measurement*, vol. 29, nº 8, pp. 959–78, 2008.
- Hovorka, R., Allen, J. M., Elleri, D., Chassin, L. J., Harris, J., Xing, D., Kollman, C., Hovorka, T., Larsen, A. M. F., Nodale, M., De Palma, A., Wilinska, M. E., Acerini, C. L., y Dunger, D. B., "Manual closed-

- loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial”, *The Lancet*, vol. 375(9716), pp. 743-751, 2010.
- Huang, Y., McCullagh, P., Black, N. y Harper, R., “Feature selection and classification model construction on type 2 diabetic patients’ data”, *Artificial Intell. Med.*, pp. 251–262, 2007.
- Incremona, G. P., Messori, M., Toffanin, C., Cobelli, C. y Magni, L., “Artificial pancreas: from control-to-range to control-to-target”, En: *Proc. 20th IFAC World Congress*, Toulouse, Francia, vol. 50, pp. 7737–7742, 2017.
- Isermann, R., Lachmann, K. H. y Matko, D., “Adaptive control systems”, New York: Academic Press, 1992.
- Jacobs, P. G., El Youssef, J., Castle, J., Bakhtiani, P., Branigan, D., Breen, M., Bauer, D., Preiser, N., Leonard, G., Stonex, T. y Ward, W. K., “Automated control of an adaptive bihormonal, dual-sensor artificial pancreas and evaluation during inpatient studies”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 61, nº 10, pp. 2569–2581, 2014.
- Jenkins, D. J., Wolever, T. M., Taylor, R. H., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J. M., Bowling, A. C., Newman, H. C., Jenkins, A. L. y Goff, D. V., “Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate Exchange”, *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 34, nº 3, pp. 362-366, 1981.
- Jordán, M., Basualdo, M., y Zumoffen, D., “An approach to improve the performance of adaptive predictive control systems: Theory, simulations and experiments”, *International Journal Of Control*, vol. 79, pp. 1216-1236, 2006.
- Kamath, S., George, V. I. y Vidyasagar, S., “A Review on different controllers used for Blood Glucose regulation system”, *Biomedical Soft Computing and Human Sciences*, vol. 16, nº 2, pp. 3-12, 2009.
- Kaur, G., Chhabra, A., “Improved J48 Classification Algorithm for the Prediction of Diabetes”, *International Journal of Computer Applications*, pp. 13-17, 2014.
- Keith Hynes, P., et al., “DiAs user interface: a patient-centric interface for mobile artificial pancreas systems”, *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 7, pp. 1416-1426, 2013.
- Kienitz, K. H., y Yoneyama, T., “A Robust Controller for Insulin Pumps Based on H-Infinity Theory”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 40, nº 2, 1993.
- Kirchsteiger, H., Johansson, R., Renard E., y del Re, L., “Continuous-time interval model identification of blood glucose dynamics for type 1 diabetes”, *International Journal of Control*, vol. 87, nº 7, pp. 1454-1466, 2014.
- Kovacs, L., Palncz, B. y Benyo, Z., “Design of Luenberger Observer for Glucose-Insulin Control via Mathematica” *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS Cit Internationale*, Lyon, Francia, 23-26 de Agosto, 2007.
- Kovacs, L., “Linear parameter varying (LPV) based robust control of type-I diabetes driven for real patient data” *Knowledge-Based Systems*, vol. 122, pp. 199-213, 2017.
- Kovatchev, B. P., Cox, D. J., Gonder-Frederick, L. A. y Clarke, W., “Symmetrization of the blood glucosa measurement scale and its applications”, *Diabetes Care*, vol. 20, nº 11, pp. 1655-1658, 1997.

- Kovatchev, B. P., Breton, M., Cobelli, C. y Dalla Man, C., "Method, system and computer simulation environment for testing of monitoring and control strategies in diabetes", Patent WO/2008/157781, 2008.
- Kovatchev, B. P., "A Century of Diabetes Technology: Signals, Models and Artificial Pancreas Control", *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 30, nº 7, pp. 432-444, 2019.
- Kropff, J., Del Favero, S., Place, J., Toffanin, C., Visentin, R., Monaro, M., Messori, M., Di Palma, F., Lanzola, G., Farret, A., Boscari, F., Galasso, S., Magni, P., Avogaro, A., Keith-Hynes, P., Kovatchev, B. P., Bruttomesso, D., Cobelli, C., DeVries, J. H., Renard, E., Magni, L., "2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial", *Lancet Diabetes Endocrinol.* vol. 3, nº 12, pp. 939–947, 2015.
- Kushner, T., Bortz, D., Maahs, D. M. y Sankaranarayanan, S., "A Data-Driven Approach to Artificial Pancreas Verification and synthesis", 9th ACM/IEEE International Conference on Cyber-Physical Systems, pp. 242-252, 2018.
- Laguna, A. J., Rossetti, P., Ampudia-Blasco, F. J., Vehí, J., y Bondia, J., "Identification of intra-patient variability in the postprandial response of patients with type 1 diabetes", 8th IFAC Symposium on Biological and Medical Systems, Budapest, Hungría, Agosto 2012.
- Lee, J. B., Dassau, E., Gondhalekar, R., Seborg, D. E., Pinsky, J. E., Doyle III, F. J., "Enhanced Model Predictive Control (eMPC) strategy for automated glucose control", *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 55, nº 46, pp. 11857–11868, 2016.
- Lehmann, E. D. y Deutsch T., "A physiological model of glucose/insulin interaction in type 1 diabetes mellitus." *Journal of Biomed. Eng.*, vol. 14, mayo, pp. 235–242, 1992.
- Lewis, D. y Leibrand, S., "Real-world use of open source artificial pancreas systems", *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 10, nº 6, 1411, 2016.
- Ljung, L., "System Identification: Theory for the User", 2ª Edición, Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 1999.
- Ljung, L., "System Identification Toolbox: User's guide", MatLab, 2012.
- Lu, Y., Rajaraman, S., Ward, W. K., Vigersky, R. A., y Reifman, J., "Predicting human subcutaneous glucose concentration in real time: A universal data-driven approach", En 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 7945–7948, 2011.
- Magdelaine, N., Chaillous, L., Guilhem, I., Poirier, J. Y., Krempf, M., Moog C. H. y Carpentier, E. L., "A long-term model of the glucose-insulin dynamics of type 1 diabetes", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 62, nº 6, pp. 1546–1552, 2015.
- Mauseth, R., Hirsch, I. B., Bollyky, J., Kircher, R., Matheson, D., Sanda, S. y Greenbaum, C., "Use of a 'fuzzy logic' controller in a closed-loop artificial pancreas", *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 5, nº 8, pp. 628–633, 2013.
- Messori, M., Ellis, M., Cobelli, C., Christofides, P. D. y Magni, L., "Improved postprandial glucose control with a customized model predictive controller", American Control Conference, Chicago, IL, EEUU, pp. 5108-5115, Julio 2015.

- Messori, M., Toffanin, C., del Favero, S., de Nicolao, G., Cobelli, C. y Magni, L., "Model individualization for Artificial Pancreas", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 171, pp. 133-140, 2019.
- Mhaskar, H. N., Pereverzyev, S. V., van der Walt, M. D., "A deep learning approach to diabetic blood glucose prediction", *Front Appl. Math. Stat.*, 2017.
- Mirshekarian, S., Bunescu, R., Marling, C., Schwartz, F., "Using LSTMs to learn physiological models of blood glucose behavior", *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2017, pp. 2887–2891, 2017.
- Moscoso-Vásquez, M., "Modelos Orientados para Control Incluyendo Variaciones Intrapaciente para Sistemas de Páncreas Artificial", Tesis Doctorado en Ingeniería, ITBA, (<https://ri.itba.edu.ar/handle/123456789/1795?show=full>), Buenos Aires, Argentina, 2019.
- Naumova, V., Pereverzyev, S. V., Sivananthan, S., "A meta-learning approach to the regularized learning-case study: blood glucose prediction", *Neural Networks 2012*, vol. 33, pp. 181–193, 2012.
- Norgaard, "Neural network based system identification toolbox", para uso con MATLAB, v. 2, Technical Report 00-E-891, Departamento de Automatización, Universidad Técnica de Dinamarca, Dinamarca, Enero 2000.
- Novara, C. Pour, N. M., Vincent, T., y Grassi, G., "A Nonlinear Blind Identification Approach to Modeling of Diabetic Patients", *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, vol. 24, nº 3, pp. 1092–1100, 2016.
- Ortmann, L., Shi, D., Dassau, E., Doyle III, F. J., Leonhardt, S. y Misgeld, B. J. E., "Gaussian process-based model predictive control of blood glucose for patients with type 1 diabetes mellitus", En: *Proc. Asian Control Conf.*, pp. 1092–1097, 2017.
- Oviedo, S., Vehí, J., Calm R. y Armengol, J., "A review of personalized blood glucose prediction strategies for T1DM patients", *Numerical Methods in Biomedical Engineering*, vol. 33, nº 6, pp. 1-34, 2017.
- Palerm, C. C., "Physiologic insulin delivery with insulin feedback: a control systems perspective", *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 102, nº 2, pp. 130–137, 2011.
- Pappada, S. M., Cameron, B. D., Rosman, P. M., Bourey, R. E., Papadimos, T. J., Olorunto, W. y Borst, M. J., "Neural network-based real-time prediction of glucose in patients with insulin-dependent diabetes", *Diabetes Technol. & Ther.*, vol. 13, nº 2, pp. 135–41, 2011.
- Patek, S.D., Lv, D., Ortiz, E.A., Hughes-Karvetski, C., Kulkarni, S., Zhang, Q. y Breton, M., "Prediction Methods for Blood Glucose Concentration: Design, Use and Evaluation", *Empirical Representation of Blood Glucose Variability in a Compartmental Model*, pp. 133-157, Springer International Publishing, Suiza, 2016.
- Peng Li, Yu, L., Wang, J., Guo, L. y Fang, Q., "Effect of meal intake on the quality of empirical dynamic models for Type 1 Diabetes", *2014 IEEE Int. Symp. Bioelectron. Bioinforma. (IEEE ISBB 2014)*, nº 1, pp. 1–4, 2014.
- Percival, M., Bevier, W. y Wang, Y., "Modeling the effects of subcutaneous insulin administration and carbohydrate consumption on blood glucose", *J. of Diabetes*, vol. 39, nº 3, pp. 800–805, 2010.

- Pérez-Gandía, C., Facchinetti, A., Sparacino, G., Cobelli, C., Gómez, E. J., Rigla, M., Leiva, A. D., y Hernando, M. E., "Artificial Neural Network Algorithm for Online Glucose", *Diabetes Technol. & Ther.*, vol. 12, nº 1, pp. 81–88, 2010.
- Pfeiffer et al., "The artificial beta cell – a continuous control of blood sugar by external regulation of insulin infusion (glucosa controlled insulin infusion system)", *Hom. Metab. Res.*, vol. 6, pp. 339–342, 1974.
- Pinsker, J. E., Laguna Sanz, A. J., Lee, J. B., Church, M. M. Andre, C., Lindsey, L. E., Doyle III, F. J. y Dassau, E., "Evaluation of an artificial pancreas with enhanced model predictive control and a glucose prediction trust index with unannounced exercise", *Diabetes Technol. Therap.*, vol. 20, nº 7, pp. 455–464, 2018.
- Quinlan, J. R., "Learning efficient classification procedures and their application to chess end games", En R. S. Michalski, J. G. Carbonell, & T. M. Mitchell (Eds.), *Machine learning: An artificial intelligence approach*, San Mateo, CA: Morgan Kaufmann, 1983.
- Quinlan, J. R., "Induction of decision trees", *Machine Learning*, pp. 81-106, 1986.
- Rashid, M., Hajizadeh, I. y Cinar, A., "Plasma insulin cognizant predictive control for artificial pancreas", En: *Proc. Amer. Control Conf.*, pp. 3589–3594, 2018.
- Renard, E., Farret, A., Kropff, J., Bruttomesso, D., Messori, M., Place, J., Visentin, R., Calore, R., Toffanin, C., Di Palma, F., Lanzola, G., Magni, P., Boscari, F., Galasso, S., Avogaro, A., Keith-Hynes, P., Kovatchev, B., Del Favero, S., Cobelli, C., Magni, L., y De Vries, J. H., "Day-and-night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: results of a single-arm 1-month experience compared with a previously reported feasibility study of evening and night at home", *Diabetes Care*, vol. 39, nº 7, pp. 1151–1160, 2016.
- Reymann, M. P., Dorschky, E., Groh, B. H., Martindale, C., Blank, P. y Eskofier, B. M., "Blood glucose level prediction based on support vector regression using mobile platforms", *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2016, pp. 2990–2993, 2016.
- Richalet, J. y O'Donovan, D., "Predictive Functional Control – Principles and Industrial Applications", Springer, 2009.
- Rivera D. E., Morari M. y Skogestad S., "Internal Model Control for PID Model Design", *Industrial & Engineering Chemistry Process Design and Development*, vol. 25, nº 1, pp. 252-265, 1986.
- Robertson, G., Lehmann, E. D., Sandham, W. y Hamilton, D., "Blood glucose prediction using artificial neural networks trained with the AIDA diabetes simulator: a proof of- Concept pilot study", *Journal of Electr. Comput. Eng.*, 2011.
- Rollins, D. K., Bhandari, N., Kleinedler, J., Kotz, K., Strohbehn, A., Boland, L., Murphy, M., Andre, D., Vyas, N., Welk, G. y Franke, W. E., "Free-living inferential modeling of blood glucose level using only non-invasive inputs", *Journal of Process Control*, vol. 20, nº 1, pp. 95-107, 2010.
- Rosales, N., de Battista, H., Vehí J. y Garelli, F., "Open-loop glucose control: Automatic IOB-based super-bolus feature for commercial insulin pumps", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 159, pp. 145-158, 2018.

- Rossetti, P., Quirós, C., Moscardó, V., Comas, A., Giménez, M., Ampudia-Blasco, F. J., León, F., Montaser, E., Conget, I., Bondia, J. y Vehí, J., “Closed-loop control of postprandial glycemia using an insulin-on-board limitation through continuous action on glucose target”, *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 19, nº 6, pp. 355–362, 2017.
- Ruan, Y., Wilinska, M. E., Thabit H. y Hovorka, R., “Modeling Day-to-Day Variability of Glucose–Insulin Regulation Over 12-Week Home Use of Closed-Loop Insulin Delivery”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 64, nº 6, pp. 1412-1419, 2017.
- Ruiz-Velazquez, E. Fematb R. y Campos-Delgado D. U., “Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking H_∞ problem”, *Control Engineering Practice*, vol. 12, nº 9, pp. 1179-1195, 2004.
- Ruiz-Velazquez, E., Alanis, A. Y., Femat, R. y Quiroz, G., “Neural modeling of the blood glucose level for type 1 diabetes mellitus patients”, *2011 IEEE International Conference on Automation Science and Engineering*, 2011.
- Sánchez-Peña, R. S. y Cherňavsky, D., “The Artificial Pancreas: Current Situation and Future Directions”, Academic Press, Elsevier, 2019.
- Sigurdardottir, A. K., Jonsdottir, H. y Benediktsson, R., “Outcomes of educational interventions in type 2 diabetes: WEKA data-mining analysis”, *Patient Educ Couns.*, pp. 21–31, 2007.
- Sparacino, G., Zanderigo, F., Corazza, S., Maran, A., Fachinetti, A. y Cobelli, C., “Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series”, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 54, nº 5, pp. 931–937, 2007.
- Sorensen, J. T., “A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and access improved insulin therapies for diabetes”, Tesis Doctoral, Department of Chemical Engineering, MIT, Cambridge, MA, USA, 1985.
- Stahl, F., “Diabetes Mellitus Glucose Prediction by Linear and Bayesian Ensembled Modeling”, Universidad de Lund, Lund, Suecia, 2012.
- Steil, G. M., Rebrin, K., Janowski, R., Darwin, C. y Saad, M. F., “Modeling β -Cell Insulin Secretion Implications for Closed-Loop Glucose Homeostasis”, *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 5, no. 6, 2003.
- Steil, G. M., “Algorithms for a Close-Loop Artificial Pancreas: The Case for Proportional-Integral-Derivative Control”, *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, nº 6, pp. 1621-1631, 2013.
- Stewart, Z. A., Wilinska, M. E., Hartnell, S., Temple, R. C., Rayman, G., Stanley, K. P., Simmons, D., Law, G. R., Scott, E. M., Hovorka, R. y Murphy, H. R., “Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes”, *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, nº 7, pp. 644–654, 2016.
- Tamborlane, W. E., et al., “Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump”, *N. Engl. J. Med.*, 300, pp. 573-578, 1978.
- Thabit, H., Tauschmann, M., Allen, J. M., Leelarathna, L., Hartnell, S., Wilinska, M. E., Acerini, C. L., Dellweg, S., Benesch, C., Heinemann, L., Mader, J. K., Holzer, M., Kojzar, H., Exall, J., Yong, J., Pichierri, J., Barnard, K. D., Kollman, C., Cheng, P., Hindmarsh, P. C., Campbell, F. M., Arnolds, S.,

- Pieber, T. R., Evans, M. L., Dunger, D. B. y Hovorka, R., "Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes", *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, nº 22, pp. 2129–2140, 2015.
- Toffanin, C., Zisser, H. C., Doyle III, F. J. y Dassau, E., "Dynamic Insulin on Board: Incorporation of Circadian Insulin Sensitivity Variation", *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 7, nº 4, pp. 928-940, 2013.
- Toffanin, C., Aiello, E. M., del Favero, S., Cobelli, C. y Magni, L., "Multiple models for artificial pancreas predictions identified from free-living condition data: A proof of concept study", *Journal of Process Control*, vol. 7, pp. 29-37, 2019.
- Turksoy, K., Bayrak, E. S., Quinn, L., Littlejohn, E., Rollins D. y Cinar, A., "Hypoglycemia Early Alarm Systems Based On Multivariable Models", *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 52, nº 35, Sep. 2013a.
- Turksoy, K., Bayrak, E. S., Quinn, L., Littlejohn, E. y Cinar, A., "Multivariable adaptive closed-loop control of an artificial pancreas without meal and activity announcement", *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 15, nº 5, pp. 386–400, 2013b.
- Turksoy, K., Quinn, L. T., Littlejohn y E., Cinar, A., "An integrated multivariable artificial pancreas control system", *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 8, nº 3, pp. 498–507, 2014.
- Wang, Y., Wu, X., y Mo, X., "A novel adaptive-weighted-average framework for blood glucose prediction", *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 15, nº 10, pp. 792–801, 2013.
- Wang, Q., Molenaar, P., Harsh, S., Freeman, K., Xie, J., Gold, C., Rovine, M. y Ulbrecht, J., "Personalized State-space Modeling of Glucose Dynamics for Type 1 Diabetes Using Continuously Monitored Glucose, Insulin Dose, and Meal Intake: An Extended Kalman Filter Approach", *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 8, nº 2, pp. 331–345, 2014.
- Weisman, A., Bai, J. W., Cardinez, M., Kramer, C. K. y Perkins, B. A., "Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials", *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 5, pp. 501–512, 2017.
- Welch, G. y Bishop, G., "An Introduction to the Kalman Filter", TR 95-041, Departamento de Ciencias de la Computación, Universidad of Carolina del Norte at Chapel Hill, USA, 1998.
- Wentholt, I. M. E. et al., "Relationship between interstitial and blood glucose in type 1 diabetes patients: delay and the push-pull phenomenon revisited", *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 9, nº 2, pp. 169-175, 2004.
- Woldaregay, A. Z., Arsand, E., Walderhaug, S., Albers, D., Mamykina, L., Botsis, T. y Hartvigsen, G., "Data-driven modeling and prediction of blood glucose dynamics: Machine learning applications in type 1 diabetes", *Artificial Intelligence in Medicine*, vol. 98, pp. 109-134, 2019.
- Zarkogianni, K., Mitsis, K., Litsa, E., Arredondo, M. T., Fico, G., Fioravanti, A. y Nikita, K. S., "Comparative assessment of glucose prediction models for patients with type 1 diabetes mellitus applying sensors for glucose and physical activity monitoring", *Med. Biol. Eng. Comput.*, 2015.
- Zecchin, C., Facchinetti, A., Sparacino, G., De Nicolao, G. y Cobelli, C., "Neural Network Incorporating Meal Information Improves Accuracy of Short-Time Prediction of Glucose Concentration", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 59, nº 6, pp. 1550–1560, Jun. 2012.

- Zecchin, C., Facchinetti, A., Sparacino, G. y Cobelli, C., “How Much Is Short-Term Glucose Prediction in Type 1 Diabetes Improved by Adding Insulin Delivery and Meal Content Information to CGM Data? A Proof-of-Concept Study”, *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 10, nº 5, pp. 1149-1160, 2016.
- Zhao, C., Dassau, E., Jovanovič, L., Zisser, H. C., Doyle III, F. J. y Seborg, D. E., “Predicting subcutaneous glucose concentration using a latent-variable-based statistical method for type 1 diabetes mellitus”, *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 6, nº 3, pp. 617–33, 2012.
- Zhao, C. y Yu, C., “Rapid model identification for online Subcutaneous glucosa concentration prediction for new subjects with type I diabetes”, *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 62, nº 5, pp. 1333-1344, 2015.
- Zumoffen, D. y Basualdo, M., “Fault Detection Systems Integrated to Fault-Tolerant Control: Application to Large-Scale Chemical Processes”, LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012.