



EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO

Tecnológico Nacional de México

**Centro Nacional de Investigación
y Desarrollo Tecnológico**

Tesis de Doctorado

**Desarrollo de modelos matemáticos de la
homeostasis de la glucosa**

presentada por

M.C. Alexis Alonso Bastida

como requisito para la obtención del grado de
**Doctor en Ciencias en Ingeniería
Electrónica**

Director de tesis

Dr. Manuel Adam Medina

Codirector de tesis

Dr. Rubén Posada Gómez

Cuernavaca, Morelos, México. Agosto de 2024.

	ACEPTACIÓN DE IMPRESIÓN DEL DOCUMENTO DE TESIS DOCTORAL	Código: CENIDET-AC-006-D20
		Revisión: 0
	Referencia a la Norma ISO 9001:2008 7.1, 7.2.1, 7.5.1, 7.6, 8.1, 8.2.4	Página 1 de 1

Cuernavaca, Mor., a 28 de mayo de 2024

Dr. Carlos Manuel Astorga Zaragoza
Subdirector Académico
Presente

At'n: **Dr. Víctor Manuel Alvarado Martínez**
Presidente del Claustro Doctoral
del Departamento De Ing. Electrónica

Los abajo firmantes, miembros del Comité Tutorial del estudiante Alexis Alonso Bastida manifiestan que después de haber revisado el documento de tesis titulado "Desarrollo de modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa", realizado bajo la dirección del Dr. Manuel Adam Medina y la codirección del Dr. Rubén Posada Gómez, el trabajo se ACEPTA para proceder a su impresión.

ATENTAMENTE



Dr. Luis Gerardo Vela Valdés
CENIDET



Dra. Gloria Lilia Osorio Gordillo
CENIDET



Dr. Ricardo Fabricio Escobar Jiménez
CENIDET



Dra. Dolores Azucena Salazar Piña
UAEM



Dr. Rubén Posada Gómez
Crode de Orizaba



Dr. Manuel Adam Medina
CENIDET

Cuernavaca, Mor., **29/mayo/2024**
No. De Oficio: **SAC/178/2024**
Asunto: **Autorización de impresión de tesis**

ALEXIS ALONSO BASTIDA
CANDIDATO AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS
EN INGENIERÍA ELECTRÓNICA
P R E S E N T E

Por este conducto, tengo el agrado de comunicarle que el Comité Tutorial asignado a su trabajo de tesis titulado **"Desarrollo de modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa"**, ha informado a esta Subdirección Académica, que están de acuerdo con el trabajo presentado. Por lo anterior, se le autoriza a que proceda con la impresión definitiva de su trabajo de tesis.

Esperando que el logro del mismo sea acorde con sus aspiraciones profesionales, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Excelencia en Educación Tecnológica®
"Conocimiento y tecnología al servicio de México"



CARLOS MANUEL ASTORGA ZARAGOZA
SUBDIRECTOR ACADÉMICO

C. d. p. Departamento de Ingeniería Electrónica
Departamento de Servicios Escolares

CMAZ/lmz

Resumen

En este trabajo de tesis se presenta el desarrollo de modelos matemáticos sobre la homeostasis de la glucosa. Tres diferentes tipos de modelos son desarrollados: dos enfocados en el comportamiento de la glucosa en personas aparentemente sanas, y uno en personas con factores de riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2. El desarrollo de los modelos está basado en la estructura de modelos de caja gris, para los cuales se desarrollaron pruebas experimentales en humanos, metodologías de estimación ante incertidumbre paramétrica y técnicas de validación por medio de análisis de desempeño y pruebas estadísticas de correlación.

La experimentación desarrollada en este trabajo constó de un conjunto de 150 personas clasificadas en personas aparentemente sanas, con factores de riesgo de padecer Diabetes tipo 2, y con diagnóstico de Diabetes tipo 2. Para la caracterización de los modelos propuestos se utilizaron los datos de concentración de glucosa intersticial de las personas aparentemente sanas y con factores de riesgo. Basado en los criterios de exclusión, se obtuvieron 124 conjuntos de muestras de glucosa referentes a 14 personas sanas y 187 conjuntos provenientes de personas con factores de riesgo. Cada uno de estos conjuntos es equivalente a un día de medición de glucosa intersticial.

Basado en la experimentación desarrollada, existen estados y parámetros no medibles del sistema, por ello en este trabajo se aplicó un Filtro de Kalman Extendido Dual para la estimación de los estados ante incertidumbre paramétrica de cada uno de los modelos analizados. Con la finalidad de presentar modelos promediados de los padecimientos analizados, en este trabajo se utilizó el algoritmo de Levenberg-Marquardt para aproximar los mínimos locales de los parámetros estimados para cada día de medición analizado. De acuerdo con el cálculo de los mínimos locales de los parámetros, se obtuvo las condiciones promedio, mínimas y máximas en las que los parámetros garantizan un adecuado funcionamiento en la descripción de la dinámica de la glucosa en las condiciones de homeostasis de la glucosa analizada.

Para la validación de los modelos desarrollados en este trabajo se planteó una metodología basada en un análisis por medio de métricas de desempeño de las estimaciones

por medio del Filtro de Kalman Extendido Dual y la evaluación del desempeño de los modelos ante las mismas condiciones de entrada de los modelos con los mínimos locales calculados. Los resultados del desempeño de las estimaciones corroboran un buen desempeño de la metodología de estimación, obteniendo valores máximos de la Media del Error cuadrado de 69.1 (mg/dl)^2 . Posteriormente, por medio de un análisis de correlación de Spearman se evaluó la correlación entre las glucosas medias obtenidas con los modelos propuestos y los días de mención analizados, obteniendo un nivel mínimo de correlación promedio de $r=0.8290$, $p<0.01$, garantizando una adecuada correlación cada uno de los modelos analizados. Finalmente, se evaluó el desempeño adecuado de los modelos ante condiciones comunes de ingesta alimenticia y los percentiles de las mediciones en las concentraciones de glucosa.

Durante el proceso del desarrollo de los modelos matemáticos y la experimentación generada, en este trabajo se desarrollaron diversos trabajos de investigación científica, los cuales abonan al desarrollo de metodologías para el estudio sobre la homeostasis de la glucosa con base a modelos matemáticos. Estos trabajos abordan el estudio de la variación de la glucosa en poblaciones virtuales generadas con modelos matemáticos del sistema Glucosa-Insulina, la viabilidad de nuevas de intervenciones nutricionales a nivel clínico, y el desarrollo de una herramienta para la estimación de la hemoglobina glicosilada respecto a parámetros accesibles en la población. El propósito de cada uno de estos trabajos está enfocado en la generación de alternativas viables para la mejora de la calidad de vida en la población mexicana.

Como cualquier trabajo de investigación, en el desarrollo de los modelos propuestos, existen aspectos mejorables en trabajos futuros, y aspectos con un alto potencial para el desarrollo de nuevas investigaciones enfocados en intervenciones a nivel clínico y poblacional para la mejora de la calidad de vida de las personas, logrando tener en estas representaciones matemáticas una gran utilidad para el conocimiento científico, siguiendo la ideología de “*George Edward Pelham Box*”:

“Todos los modelos son incorrectos, pero algunos son útiles.”

George Edward Pelham Box.

Abstract

This thesis presents the development of mathematical models for glucose homeostasis. The work proposes three models: two focused on the behavior of glucose in apparently healthy people, and one focused on people with risk factors for developing Type 2 Diabetes Mellitus. The models use the structure of gray box models. For this reason, it is necessary to develop human experimental tests, estimation methodologies in the face of parametric uncertainty, and validation techniques through performance analysis and statistical correlation tests.

The experimentation developed in this work consisted of a set of 150 people classified as apparently healthy, with risk factors for suffering from Type 2 Diabetes, and with a diagnosis of Type 2 Diabetes. The data on interstitial glucose concentration from apparently healthy people and those at risk were used to characterize the proposed models. Based on the exclusion criteria, we obtained 124 sets of glucose samples, referring to 14 healthy people and 187 sets from people with risk factors. Each of these sets is equivalent to one day of interstitial glucose measurement.

Based on the experimentation developed, this work presents states and parameters of the system that are not measurable. Therefore, this work applied a dual extended Kalman filter to estimate the states in the face of parametric uncertainty for each model analyzed. One of the objectives of this work is to present averaged models of the analyzed conditions; we use the Levenberg-Marquardt algorithm to approximate the local minima of the estimated parameters for each day of measurement analyzed. According to the calculation of the local minima of the parameters, we obtain the average, minimum, and maximum conditions. These parameters guarantee adequate functioning in the description of the dynamics of glucose in the conditions of glucose homeostasis analyzed.

To validate the models, we propose a methodology based on analysis through performance metrics of the Dual Extended Kalman Filter estimations and the evaluation of the performance of the models under the same input conditions of the models with the calculated local minima. The results of the performance of the estimates corroborate an adequate performance of the estimation methodology, obtaining maximum values of the Mean Square Error of 69.1 (mg/dl)^2 . Subsequently, a Spearman correlation analysis

evaluated the correlation between the average glucose obtained with the proposed models and the days of mention analyzed, obtaining a minimal average of correlation level of $r=0.8290$, $p<0.01$, guaranteeing an adequate correlation for each model. Finally, we evaluate the model's adequate performance under standard food intake conditions and the measurements' percentiles in the glucose concentrations.

We developed various scientific research works according to the process of developing the mathematical models and the experimentation generated. These works contribute to the development of methodologies for the study of glucose homeostasis based on mathematical models. These works address the study of glucose variation in virtual populations generated with mathematical models of the Glucose-Insulin system, the viability of new nutritional interventions at the clinical level, and the development of a tool for estimating glycosylated hemoglobin concerning accessible parameters in the population. Each of these works aims to generate viable alternatives for improving the quality of life in the Mexican population.

As with any research work, in the development of the proposed models, some aspects can be improved in future work, as well as aspects with high potential for developing new research focused on clinical and population-level interventions to improve people's quality of life. These mathematical representations are beneficial for scientific knowledge, following the ideology of “*George Edward Pelham Box*”:

“All models are wrong, but some are useful.”

George Edward Pelham Box.

“Por los sueños se suspira, por las metas se trabaja. ¡Mucho! Y a veces cuando tienes suerte, y una familia que te apoya, puedes lograr la meta”

Humberto Ramos.

Dedicatoria

De niño uno siempre anhela con cumplir sus sueños, hoy gracias al apoyo de Dios, mi familia y mis amigos estoy cumpliendo uno de ellos. Y más allá de ser un reconocimiento personal, para mí siempre será un logro colectivo, del cual este trabajo está dedicado a los seres más importantes de mi vida.

A Dios por darme todas las capacidades para salir adelante en cada reto de mi vida. Por todas las enseñanzas y por siempre estar cerca de mi familia y de mí. Gracias por darme la oportunidad de conocer tantas personas increíbles las cuales han aportado en la persona que soy hoy.

A mis padres, Ilda y Ramiro, las personas de las que día a día siento más admiración, mi fuente de inspiración y el motor de mi vida. Ellos son las personas que se merecen todas las felicitaciones de este trabajo. Este logro es de ustedes, solamente Dios sabe la inmensa cantidad de sacrificios que tuvieron que pasar para darnos la mejor calidad de vida y educación a mi hermano y a mí. Para mí ustedes son los verdaderos doctores, este logro es totalmente suyo siéntanse orgullosos de la gran calidad de personas que hicieron de mi hermano y yo. Simplemente ustedes son mi más grande orgullo, infinitamente gracias por su amor incondicional mis doctores de la vida.

A mi hermano Ramiro, mi águila guía y un gran soporte en toda mi vida, un mentor de gran sabiduría y sencillez. Gracias por todos tus consejos y puntos de vista que me han forjado como persona. Muchas gracias por todo tu apoyo y siempre estar ahí para mí.

A mis abuelos, Rodriga, Gumaro, Berta y Ramiro. Honor a quien honor merece, no cabe duda de la gran calidad de personas que formaron con mis padres. Muchas gracias por todo su apoyo y amor incondicional, sin ustedes hoy por hoy nada de esto sería posible. De todo corazón muchas gracias.

A mi novia Abril, esa persona que vino a darle mucha alegría a mi vida, por apoyarme en todo momento ya sea bueno o malo. Gracias por ser mi compañera y por alentarme en cada una de mis ideas. Eres un ejemplo de disciplina y constancia, simplemente eres mi orgullo.

A mis mascotas *Poopy*, *Bonney* y *Hershey*, gracias por darme tanta alegría, por nunca dejarme solo y sobre todo por darme su amor incondicional. Muchas gracias, mis fieles amigos.

Y sobre todo gracias a la vida por ponerme en el lugar exacto, por darme la oportunidad de contar con esta excelente familia, gracias por todo.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías CONAHCYT, por el apoyo económico brindado a lo largo de todos mis estudios de posgrado.

Al Centro Nacional de Investigación y Desarrollo Tecnológico (TecNM/CENIDET), por ser mi institución formadora, por el apoyo económico brindado en los proyectos de Tesis desarrollados en el grupo de investigación, y por facilitar sus instalaciones.

Al Dr. Manuel Adam y la Lic. Lorena, por siempre brindarme su apoyo desde mi maestría hasta el día de hoy. Muchas gracias Dr. Adam por ser mi mentor durante estos 6 seis años, por verme madurar a lo largo de este tiempo, por levantarme en los momentos más difíciles y por siempre alentarme a en todas mis ideas de proyectos y sobre todo por siempre buscar la forma de hacerlos posibles y ayudarme a crecer como profesional, pero sobre todo como persona. Es un gran ejemplo a seguir, en verdad Muchas gracias por todo Doc.

A la Dra. Azucena Salazar, una de las personas más importantes en este trabajo de tesis. Mi mentora a lo largo de estos tres años de conocerla. Muchas gracias por apoyarme en cada uno de los proyectos investigación, por brindarme su tiempo, por abrirme tantas puertas en la investigación (UAEM, el ISSSTE y el INSP) y sobre todo gracias por su amistad.

Al Dr. Tonatiuh Barrientos por recibirme en su grupo de investigación, por sus atenciones y sobre todo por enseñarme que la calidad en el trato con las personas es la base para el desarrollo de un buen ambiente de investigación. Un gran ejemplo de sencillez y trabajo duro del que todos tenemos que aprender.

Al equipo de modelado del Instituto Nacional de Salud Pública por recibirme de tan buena manera en el grupo y sobre todo por todas las buenas atenciones y apoyo recibido en este tiempo. En especial a la Dra. Martha Carnalla, por su gran apoyo y mentoría en el INSP, por creer en mí y por darme todas las facilidades para echar a andar cada una de las nuevas ideas en proyectos poblacionales.

Al Dr. Miguel Ángel Franco Nava, por su mentoría en el desarrollo de mi primer artículo, usted me dio todas las bases para saber redactar y sobre todo me dio su tiempo para mejorar profesionalmente. Es una de las personas a las que les tengo mucha admiración y aprecio.

Al Dr. Rubén Posada por creer en el proyecto de investigación y por su asesoría durante la tesis.

A mis revisores la Dra. Gloria Lilia Osorio Gordillo, el Dr. Ricardo Fabricio Escobar Jiménez, Luis Gerardo Vela Valdés. Muchas gracias por sus comentarios que ayudaron a fortalecer técnicamente el tema de tesis.

A mis amigos de CENIDET, por compartir muy buenos momentos a lo largo de este tiempo. En especial para dos de mis mejores amigos, Jorge Colin, por apoyarme y aconsejarme en todo momento, y Christian Ríos, por su apoyo y ser un ejemplo de cómo sobreponerse ante las adversidades.

Al equipo de nutrición por ayudar a que todo esto fuera posible. En especial para Tonantzin, Diana, y Monserrat por su enorme apoyo y su gran trabajo a lo largo de este proyecto.

Contenido

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 PREÁMBULO	2
1.1.1 <i>Diabetes Mellitus y sus Principales Características</i>	2
1.1.2 <i>La Diabetes como un Problema Epidemiológico</i>	2
1.1.3 <i>México como País con Altos Factores Facilitadores de la Enfermedad</i>	3
1.1.4 <i>Poblaciones Marginadas y el Elevado Riesgo del Padecimiento</i>	3
1.1.5 <i>Impacto Económico y Sanitario de la Diabetes en México</i>	4
1.2 LA INGENIERÍA DE CONTROL EN LA ATENCIÓN A LA DIABETES	5
1.2.1 <i>Monitoreo de Glucosa</i>	6
1.2.2 <i>Gestión de Insulina en Personas Insulinodependiente</i>	7
1.2.3 <i>Proyecciones del Comportamiento de la Glucosa</i>	8
1.2.4 <i>Modelos Matemáticos de la Homeostasis en Personas Sin Diagnóstico de Diabetes</i>	9
1.2.5 <i>Dificultades en la Caracterización de Modelos de Homeostasis de la Glucosa</i>	9
1.3 POSICIONAMIENTO DEL PROBLEMA	10
1.4 HIPÓTESIS	10
1.5 OBJETIVOS	11
1.5.1 <i>Objetivo General</i>	11
1.5.2 <i>Objetivos Específicos</i>	11
1.6 METAS	12
1.7 ALCANCES Y LIMITACIONES	12
1.8 REFERENCIAS DESTACADAS DEL CAPÍTULO I	12
1.9 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS	13
CAPÍTULO II. HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA	15
2.1 INTRODUCCIÓN CAPÍTULO II	16
2.2 SISTEMA ENDÓCRINO	16
2.3 METABOLISMO	16
2.4 HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA	17
2.4.1 <i>Glucosa</i>	17
2.4.2 <i>Insulina</i>	18
2.5 FACTORES EXÓGENOS MODIFICADORES EN LA CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA	18
2.6 PADECIMIENTOS CORRELACIONADOS CON UNA DISFUNCIÓN EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA	18

2.7 DIABETES MELLITUS	19
2.7.1 Tipos de Diabetes	19
2.8 TRATAMIENTOS PARA LA DIABETES	20
2.9 MODELOS MATEMÁTICOS DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA	21
2.10 SUMARIO DEL CAPÍTULO II	22
2.11 REFERENCIAS DESTACADAS DEL CAPÍTULO II	22
CAPÍTULO III. MODELOS MATEMÁTICOS	23
3.1 INTRODUCCIÓN CAPÍTULO III	24
3.1.1 Modelos Enfocados en Personas Aparentemente Sanas	24
3.1.2 Modelos Enfocados en Personas con DMT2	25
3.1.3 Modelos Enfocados en Personas con DMT1	25
3.1.4 Análisis de la Revisión Bibliográfica	26
3.2 SUPUESTOS A CONSIDERAR EN LOS MODELOS MATEMÁTICOS	26
3.3 HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN PERSONAS APARENTEMENTE SANAS	27
3.3.1 Representación “A”. Homeostasis de la Glucosa en una Persona Aparentemente Sana	28
3.3.2 Representación “B”. Homeostasis de la Glucosa en una Persona Aparentemente Sana	32
3.4 HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN PERSONAS CON RIESGO DE PADECER DIABETES TIPO 2	35
3.4.1 Representación “C”. Homeostasis de la Glucosa en Persona con Factor de Riesgo	35
3.5 INGESTA ALIMENTICIA	37
3.5.1 Representación Propuesta	37
3.6 SUMARIO DEL CAPÍTULO III	39
3.7 REFERENCIAS DESTACADAS DEL CAPÍTULO III	39
CAPÍTULO IV. CARACTERIZACIÓN DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS	41
4.1 INTRODUCCIÓN CAPÍTULO IV	42
4.2 METODOLOGÍA DE DESARROLLO DE LOS MODELOS	43
4.3 EXPERIMENTACIÓN PARA EL DESARROLLO DE MODELOS	44
4.3.1 Protocolos Experimentales	44
4.3.2 Población de Estudio	45
4.3.3 Criterios de Inclusión	46
4.3.4 Instrumentación	46
4.4 TRATAMIENTO DE SEÑALES DEL SISTEMA	46
4.4.1 Generación de la Entrada	47
4.4.2 Dinámica de la Glucosa en Estado Basal	50

4.5 METODOLOGÍAS DE ESTIMACIÓN	50
4.5.1 <i>Observabilidad Local</i>	51
4.5.2 <i>Estabilidad Local Asintótica</i>	53
4.5.3 <i>Filtro de Kalman Extendido Dual</i>	54
4.5.4 <i>Implementación del Filtro de Kalman Extendido Dual en el Sistema</i>	57
4.5.5 <i>Estabilidad del DEKF</i>	63
4.6 METODOLOGÍA DE OPTIMIZACIÓN	66
4.7 PARÁMETROS DE LOS MODELOS PROPUESTOS	67
4.7.1 <i>Estabilidad de los Modelos Propuestos</i>	67
4.8 SUMARIO DEL CAPÍTULO IV	67
4.9 REFERENCIAS DESTACADAS DEL CAPÍTULO IV	68
CAPÍTULO V. VALIDACIÓN DE LOS MODELOS MATEMÁTICOS	69
5.1 INTRODUCCIÓN CAPÍTULO V	70
5.2 ÍNDICES DE DESEMPEÑO	71
5.3 DESEMPEÑO DE LAS ESTIMACIONES	72
5.4 DESEMPEÑO DE LOS MODELOS	73
5.5 ANÁLISIS DE CORRELACIÓN	74
5.6 CONTRASTE DE LOS MODELOS RESPECTO A LA EXPERIMENTACIÓN	75
5.7 EFECTO DE FACTORES SECUNDARIOS EN EL SISTEMA GLUCOSA-INSULINA DE PERSONAS SANAS	76
5.8 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	78
5.9 SUMARIO DEL CAPÍTULO V	80
5.10 REFERENCIAS DESTACADAS DEL CAPÍTULO V	81
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	83
6.1 TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA	84
6.2 CONCLUSIONES PARTICULARES	87
6.3 CONTRIBUCIONES	88
6.4 PERSPECTIVAS PARA TRABAJOS FUTUROS	89
6.5 CONCLUSIÓN GENERAL	90
REFERENCIAS	91
FINANCIACIÓN	99
ANEXOS	99

A. FILTRO DE KALMAN	99
<i>A.1 Filtro de Kalman Lineal</i>	101
<i>A.2 Filtro de Kalman Extendido</i>	102
<i>A.3 Estructura General del Filtro de Kalman Extendido Dual</i>	103
B. ALGORITMO DE LEVENBERG-MARQUARDT	104
C. PARÁMETROS DE LOS MODELOS DESARROLLADOS	105
D. PRODUCTOS CIENTÍFICOS DESARROLLADOS	108
<i>D.1 Control Basado en Observador de la Concentración de Glucosa en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1</i>	108
<i>D.2 Caracterización de Modelos Matemáticos Sobre la Homeostasis de la Glucosa en la Población Mexicana con Diabetes Tipo 2 y Aquellos con Factores de Riesgo</i>	109
<i>D.3 Dynamic of Glucose Homeostasis in Virtual Patients: A Comparison between Different Behaviors</i>	110
<i>D.4 Impact on Glycemic Variation Caused by a Change in the Dietary Intake Sequence</i>	111
<i>D.5 Socioeconomic Level and the Relationship in Glycemic Behavior in the Mexican Population. A Nutritional Alternative Focused on Vulnerable Populations</i>	112
<i>D.6 Estimation of HbA1c for DMT2 Risk Prediction on the Mexican Population Based in Artificial Neural Networks</i>	113

Índice de Figuras

Figura 1. Resumen Gráfico Capítulo I.	1
Figura 2. Relación Entre El Control Automático En La Atención A La Diabetes (Ilustraciones Obtenidas De [25]).	6
Figura 3. Problemática Del Problema, Una Analogía Con La Concentración De Glucosa En Sangre	11
Figura 4. Composición Del Trabajo.	13
Figura 5. Resumen Gráfico Capítulo II.	15
Figura 6. Homeostasis De La Glucosa. Diagrama Basado En Khan Academy 2020 [42].	17
Figura 7. Resumen Gráfico Capítulo III.	23
Figura 8. Composición De Los Modelos De La Homeostasis En Personas Sanas.	28
Figura 9. Esquema Gráfico De La Representación Matemática "A" En Una Persona Aparentemente Sana.	29
Figura 10. Esquema De La Representación Matemática "B" En Una Persona Aparentemente Sana.	32
Figura 11. Funciones Del Ciclo Circadiano.	35
Figura 12. Esquema Gráfico De La Representación Matemática "C" En Una Persona Con Factores De Riesgo De Padecer Diabetes Tipo 2.	36
Figura 13. Comportamiento Del Efecto De La Dieta En Los Diferentes Modelos Analizados.	39
Figura 14. Resumen Gráfico Capítulo IV.	41
Figura 15. Metodología Del Proceso De Estimación.	44
Figura 16. Dinámicas Del Sistema Para El Cálculo Del Efecto De La Alimentación En El Sistema Glucosa-Insulina.	48
Figura 17. Efecto Del Filtro De Butterworth En La Señal Del Efecto De La Alimentación En El Sistema Glucosa-Insulina.	49
Figura 18. Metodología Para El Desarrollo De La Señal Del Efecto Alimenticio En El Sistema.	49
Figura 19. Dinámica De La Glucosa En Estado Basal En Personas Sanas Y Con Factores De Riesgo.	51
Figura 20. Proceso Para Evaluar La Viabilidad Del DEKF En El Sistema Glucosa-Insulina.	51
Figura 21. Estructura Generalizada Del Filtro De Kalman Extendido Dual.	57
Figura 22. Estimación De Estados Y Parámetros Con Un DEKF Para El Modelo "A."	60
Figura 23. Estimación De Estados Y Parámetros Con Un DEKF Para El Modelo "B."	62
Figura 24. Estimación De Estados Y Parámetros Con Un DEKF Para El Modelo "C."	63
Figura 25. Errores De Estimación A Priori Y Posteriori De La Concentración De Glucosa En Sangre (BGC) Y La Concentración De Glucosa En El Intersticio (IGC).	65
Figura 26. Resumen Gráfico Capítulo V.	69
Figura 27. Nivel De Correlación Entre La Media De La Medición De Glucosa Y La Media De Glucosa Calculada Con Modelo.	75

Figura 28. Contraste De La Dinámica De Los Modelos Desarrollados Respecto A Diferentes Tipos De Ingesta Alimenticia.	76
Figura 29. Efecto De Factores Secundarios En Los Modelos A Y B Del Sistema Glucosa Insulina.	77
Figura 30. Resumen Gráfico Del Capítulo VI.	83
Figura 31. Carátula Del Artículo “Control Basado En Observador De La Concentración De Glucosa En Pacientes Con Diabetes Mellitus Tipo 1.”	108
Figura 32. Carátula Del Documento Aprobatorio Del Protocolo De Investigación “Caracterización De Modelos Matemáticos Sobre La Homeostasis De La Glucosa En La Población Mexicana Con Diabetes Tipo 2 Y Aquellos Con Factores De Riesgo.”	109
Figura 33. Carátula Del Artículo “Dynamic Of Glucose Homeostasis In Virtual Patients: A Comparison Between Different Behaviors.”	110
Figura 34. Carátula Del Artículo “Impact On Glycemic Variation Caused By A Change In The Dietary Intake Sequence.”	111
Figura 35. Carátula Del Artículo “Socioeconomic Level And The Relationship In Glycemic Behavior In The Mexican Population. A Nutritional Alternative Focused On Vulnerable Populations.”	112
Figura 36. Carátula Del Artículo “Estimation Of Hba1c For Dmt2 Risk Prediction On The Mexican Population Based In Artificial Neural Networks.”	113

Índice de Tablas

Tabla 1. Países Con Mayor Número De Personas Con Diabetes (Ganie et Al. [6]).	2
Tabla 2. Naciones Con Mayor Inversión Económica A Nivel Mundial (Salinas-Ávila, 2021, [22]).	5
Tabla 3. Referencias Destacadas Del Capítulo I.	13
Tabla 4. Tipos De Modelos Matemáticos De La Homeostasis De La Glucosa.	21
Tabla 5. Referencias Destacadas Del Capítulo II.	22
Tabla 6. Referencias Destacadas Del Capítulo III.	40
Tabla 7. Descripción General Del Protocolo De Investigación.	45
Tabla 8. Referencias Destacadas Del Capítulo IV.	68
Tabla 9. Desempeño De Las Estimaciones De Estados Obtenidos Con El DEKF.	73
Tabla 10. Desempeño De Los Modelos Propuestos Respecto A Los Valores Mínimos Locales De Los Parámetros Ajustados.	73
Tabla 11. Referencias Destacadas Del Capítulo V.	81
Tabla 12. Parámetros Del Modelo "A" (Personas Aparentemente Sanas).	105
Tabla 13. Parámetros Del Modelo "B" (Personas Aparentemente Sanas).	106
Tabla 14. Parámetros Del Modelo "C" (Personas Con Factores De Riesgo).	107

Nomenclatura

Acrónimos utilizados

CENIDET	Centro Nacional de Investigación y Desarrollo Tecnológico.
CONAPO	Consejo Nacional de Población.
CHO	Hidratos de Carbono.
DM	Diabetes <i>mellitus</i> .
DEKF	<i>Dual Extended Kalman Filter</i> (Filtro de Kalman Extendido Dual).
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administración de Medicamentos y Alimentos).
DMT1	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 1.
DMT2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2.
IAE	<i>Integral Absolute Error</i> (Integral del Error Absoluto)
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía.
ISE	<i>Integral Square-Error</i> (Integral del error cuadrado)
MPC	Control Predictivo basado en Modelo.
MSE	<i>Mean Square-Error</i> (Media del error cuadrado)
ODEs	<i>Ordinary Differential Equations</i> (Ecuaciones Diferenciales Ordinarias)
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PID	Proporcional Integral Derivativo.
PV	Paciente Virtual.
UAEM	Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Simbología utilizada

Modelo "A" Homeostasis de la Glucosa

Variables de estado

$G^a(t)$	Concentración de glucosa en plasma
$I^a(t)$	Concentración de insulina en plasma
$X^a(t)$	Efecto de la insulina en la reducción de la concentración de la glucosa
$G_{sc}^a(t)$	Concentración de glucosa en el intersticio
$G_{prod}^a(t)$	Glucosa producida por el hígado ante la presencia de actividad física
$G_{up}^a(t)$	Tasa de captación de glucosa hepática
$I_e^a(t)$	Tasa de eliminación de insulina debido a cambios fisiológicos por el ejercicio
$PVO_2^{max,a}(t)$	Porcentaje máximo de consumo de oxígeno
$A^a(t)$	Intensidad de ejercicio integrado
$G_{gly}^a(t)$	Tasa de glucogenólisis durante la actividad física

Relaciones algebraicas

$G_{st}^a(t)$	Glucosa en estado estable
$G_c^a(t)$	Variación de la glucosa derivada del efecto del ciclo circadiano
A_{TH}^a	Umbral del gasto energético

Entradas del sistema

$G_{int}^a(t)$	Efecto de la alimentación en el sistema Glucosa-Insulina
$u^a(t)$	Porcentaje de intensidad física
$H_R(t)$	Frecuencia cardiaca
<i>Parámetros del sistema</i>	
p_1	Tasa constante independiente de la insulina
p_2	Ritmo de disminución de la capacidad de captación de glucosa de los tejidos
p_3	Aumento de la insulina-dependencia
p_4	Tasa constante del efecto de la alimentación
W	Peso del sujeto
Vol_G	Volumen de distribución de la glucosa
G_0^a	Concentración de glucosa basal
I_0^a	Concentración de insulina basal
η	Tasa de decaimiento de primer orden de la insulina en sangre
γ	Tasa de liberación de insulina por medio de las células β
h	Umbral de glucosa en secreción de las células β
k_{sc}	Relación entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial
a_1	Parámetro de ajuste en la glucosa producida por el hígado ante la presencia de actividad física
a_2	Parámetro de ajuste en la glucosa producida por el hígado ante la presencia de actividad física
a_3	Parámetro de ajuste en la tasa de captación de glucosa hepática
a_4	Parámetro de ajuste en la tasa de captación de glucosa hepática
a_5	Parámetro de ajuste en disminución de la insulina plasmática durante el ejercicio
a_6	Parámetro de ajuste en disminución de la insulina plasmática durante el ejercicio
K	Velocidad de disminución de la tasa de cambio de la glucogenólisis
T_1	Pseudo constante temporal de la tasa de glucogenólisis durante la actividad física
H_{Rmax}	Frecuencia cardiaca máxima
g_1^a	Coficiente 1 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa
g_2^a	Coficiente 2 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa
g_3^a	Coficiente 3 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa
g_4^a	Coficiente 4 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa
k_{int}	Proporción entre los carbohidratos consumidos y el efecto en el sistema glucosa-insulina
k_s	Constante de proporcionalidad de la señal oscilatoria
k_a	Cresta de la campana en la función gaussiana
k_b	Centro de la campana en la función gaussiana

k_c	Desviación estándar de la campana de la función gaussiana
t_I	Tiempo relacionado con la ingesta

Modelo “B” Homeostasis de la Glucosa

Variables de estado

$G^b(t)$	Concentración de glucosa en plasma
$I^b(t)$	Concentración de insulina en plasma
$P_s^b(t)$	Glucosa absorbida en el intestino
$G_{sc}^b(t)$	Concentración de glucosa en el intersticio

Relaciones algebraicas

$SI^b(t)$	Sensibilidad a la insulina
$g_{1,2,3}^b(t)$	Base de la sensibilidad de insulina y glucogenólisis

Entradas del sistema

$\epsilon(t)$	Intensidad de la actividad física
$\sigma(t)$	Efecto de la fatiga
$\varphi(t)$	Efecto del estrés
$P_x(t)$	Absorción de los hidratos de carbono de lenta absorción
$P_c(t)$	Absorción de los hidratos de carbono de rápida absorción

Parámetros del sistema

G_0^b	Concentración de glucosa basal
I_0^b	Concentración de insulina basal
k_2	Velocidad de absorción de la glucosa en el intestino
n_G	Tasa de transporte de glucosa del plasma al intersticio
n_I	Tasa de eliminación de la insulina en el plasma
γ	Tasa de liberación de insulina por medio de las células β
h	Umbral de glucosa para la liberación de insulina por medio de las células β
k_{VG}	Tasa de distribución de la glucosa en el intestino.
k_1	Velocidad de transferencia de la glucosa del estómago al intestino
k_{sc}	Relación entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial
H_{Rmax}	Frecuencia cardíaca máxima
SI_1	Sensibilidad a la insulina (Mañana)
SI_2	Sensibilidad a la insulina (Medio día)
SI_3	Sensibilidad a la insulina (Tarde - Noche)
$c_{x,y,z}$	Parámetros de ajuste de la función gaussiana.
D_{meal}	Cantidad de hidratos de carbono consumidos.
D_{snack}	Cantidad de hidratos de carbono consumidos.
t_{intake}	Tiempo de ingesta.
$r_1 a 4$	Parámetros de ajuste la absorción de hidratos de carbono.

Modelo "C" Homeostasis de la Glucosa

Variables de estado

$G^c(t)$	Concentración de glucosa en plasma
$I^c(t)$	Concentración de insulina en plasma
$X^c(t)$	Efecto de la insulina en la reducción de la concentración de la glucosa
$G_{sc}^c(t)$	Concentración de glucosa en el intersticio

Relaciones algebraicas

$G_{st}^c(t)$	Glucosa en estado estable
$G_c^c(t)$	Variación de la glucosa derivada del efecto del ciclo circadiano

Entradas del sistema

$G_{int}^c(t)$	Efecto de la alimentación en el sistema Glucosa-Insulina
----------------	--

Parámetros del sistema

p_1	Tasa constante independiente de la insulina
p_2	Ritmo de disminución de la capacidad de captación de glucosa de los tejidos
p_3	Aumento de la insulina-dependencia
p_4	Tasa constante del efecto de la alimentación
G_0^c	Concentración de glucosa basal
I_0^c	Concentración de insulina basal
η	Tasa de decaimiento de primer orden de la insulina en sangre
γ	Tasa de liberación de insulina por medio de las células β
h	Umbral de glucosa en secreción de las células β
k_{sc}	Relación entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial
g_1^c	Coefficiente 1 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa
g_2^c	Coefficiente 2 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa
g_3^c	Coefficiente 3 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa
g_4^c	Coefficiente 4 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa

Herramientas matemáticas

Filtro de Kalman Extendido Dual

x	Estados (Variables del sistema)
θ	Parámetros por estimar
$\hat{x}, \hat{\theta}$	Estados y parámetros estimados
Q, R	Matrices de ruido en mediciones y el sistema
P	Matriz del error de covarianza
K	Ganancia de Kalman
t_s	Tiempo de muestreo
A, C	Jacobianos en relación con $\hat{x}_{j,k-1}, \hat{\theta}_{j,k-1}$
T	Transpuesta

tol	Tolerancia
$It_{e_{max}}$	Número máximo de iteraciones
μ	Coefficiente de combinación
J	Jacobiano en relación con $\hat{\theta}_i$
e	Error entre las mediciones y las estimaciones

1.1 Preámbulo

1.1.1 Diabetes mellitus y sus principales características

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónico-degenerativa no transmisible, en la cual existe una disfunción en la manera que el cuerpo metaboliza los alimentos en azúcar para ser liberada en el torrente sanguíneo. En la diabetes se engloban diversos trastornos metabólicos como lo es una elevada concentración de glucosa en la sangre, una disfunción en la segregación de la hormona insulina y una resistencia a la insulina por parte del organismo para metabolizar de manera adecuada la glucosa [1]. Las personas que viven con diabetes tienen una alta probabilidad de desarrollar diversas complicaciones como enfermedad renal, enfermedad cardiovascular, trastornos en la piel y la visión, así como daños en el sistema nervioso [2].

1.1.2 La Diabetes como un problema epidemiológico

Las complicaciones derivadas de la diabetes generan una problemática para la persona diagnosticada, al impactar directamente en su calidad de vida [3]. En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que existen alrededor de 422 millones de personas que padecen diabetes [4], siendo un problema sanitario de gran importancia, ya que existe una repercusión negativa en el sector sanitario de las diferentes naciones del mundo, al ser latente la necesidad de mayor inversión económica y de recursos humanos para el tratamiento de la enfermedad, estimando un gasto mundial de \$825 billones de dólares (USD) anuales [5]. Ganie et al. [6], presenta la [Tabla 1](#), donde se definen a aquellas personas con mayor índice de diabetes, siendo alarmante la proporción existente entre aquellas personas diagnosticadas y no diagnosticadas, siendo del 38.6% de personas no diagnosticadas en México. Por ello es de suma importancia la generación de alternativas para el tratamiento y prevención de la enfermedad, con las cuales sea posible aminorar la carga para el sector salud y a su vez mejorar la calidad de vida de la población afectada.

Tabla 1. Países con mayor número de personas con diabetes (Ganie et al. [6]).

	China	India	USA	Pakistán	Brasil	México	Indonesia
Diabetes (Millones de personas)	116.4	77	31	19.4	16.8	12.8	10.7
No diagnosticada (Millones de personas)	65.2	43.9	11.8	8.5	7.7	4.9	7.9
No diagnosticada (%)	56	57	38.1	43.8	46	38.6	73.7

1.1.3 México como país con altos factores facilitadores de la enfermedad

México es una de las naciones con un mayor índice de casos de DM a nivel mundial, que de acuerdo con el Gobierno Mexicano y su Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2021, en el año 2021 existían alrededor de 12 millones 400 mil casos de diabetes [7]. Esta situación cada día es un problema de mayor relevancia, debido al apresurado incremento de casos que existen en México, pasando de tener en el año 2007 un 7% de la población con diabetes [8] a un 18.3% al año 2022 [9]. La velocidad en la incidencia de casos de diabetes en gran medida es producto de diversas condiciones del ambiente (genéticas [10], sociales [11], nutricionales [12] y económicas [13]) que facilitan el desarrollo de la enfermedad en la población. A su vez, este padecimiento en gran medida es desencadenado por un conjunto de malos hábitos en la sociedad. Asociados a conductas sedentarias y una inadecuada ingesta alimenticia [14], [15].

Uno de los principales facilitadores de diabetes es un alto consumo de alimentos ultra procesados [16], que se caracterizan entre otras cosas, por contar con un alto índice glucémico. En México este tipo de alimentos se encuentran en diversos establecimientos comerciales, siendo atractivos y de fácil acceso para la población [17]. Promoviendo una elevación anormal en la concentración de glucosa en sangre, producto de consumo inadecuado de alimentos ultra procesados, facilitando la generación de diabetes a un largo plazo [18] y siendo un problema cada día mayor para el sector sanitario. Siendo de suma importancia la generación de alternativas para la prevención de la diabetes en la población mexicana.

1.1.4 Poblaciones marginadas y el elevado riesgo del padecimiento

Existe una estrecha relación entre la pobreza y la generación de diabetes. Generalmente en las comunidades marginadas existe un mayor número de personas en condiciones de pobreza [19]. En estas comunidades se presentan las condiciones idóneas para la inseguridad alimentaria y nutricional (estado en donde coexisten dificultades en el acceso de alimentos saludables, dando como resultado personas con hambruna o con un consumo desmedido de alimentos ultra procesados).

De acuerdo con el Consejo Nacional de Población (CONAPO), en el año 2020, en México el 66.88% de su población perciben ingresos menores a 2 salarios mínimos y el 27.00% de las localidades del país cuentan con una población menor a 5000 habitantes [20]. Con lo cual una gran proporción de la población mexicana se encuentra dentro de la población con un alto riesgo de padecer diabetes, siendo sumamente importante prestar atención en este tipo de comunidades para generar estrategias de prevención de la diabetes a nivel poblacional y así elevar la calidad de vida de la población con la finalidad de disminuir la inversión económica destinada a esta enfermedad por medio del sector salud.

1.1.5 Impacto económico y sanitario de la Diabetes en México

En México existe un elevado número de defunciones derivadas de la DM, de acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en el año 2020, el 14% de las defunciones totales en México fueron a causa de la diabetes mellitus (151,019 personas fallecidas) [21]. En consecuencia, la inversión económica destinada para el tratamiento de la diabetes por parte del gobierno mexicano ha ido en incremento año con año, siendo en 2017 de \$19,000 millones de USD, estando en el lugar número ocho de los países que destinan mayor inversión económica a esta causa [22]. Basado en Salinas-Ávila, 2021, [22], en la [Tabla 2](#) se presenta la distribución de las naciones con mayor inversión económica a nivel mundial.

De los \$19,000 millones de USD invertidos en diabetes en México, se estima que alrededor de \$700 USD es la inversión destinada en cada persona con diabetes [22]. En el caso de los centros de salud, Morales et al., 2019 [5] menciona que, en el 2018, el costo por visita de cada paciente con diabetes tenía un valor de \$9.30 USD, lo cual al ser considerado colectivamente de acuerdo con la extensa población de personas con diabetes genera un gasto significativo para el sector salud. Uno de los principales problemas está focalizado en la población no asegurada por una institución de salud, donde en 2023 se estimó un costo anual \$204.24 USD en el tratamiento de monoterapia para la diabetes [23]. Tomando en cuenta esta cifra y considerando que en la actualidad el salario mínimo se encuentra en \$11.80 USD [24], al ser multiplicado por 365 días, representa un total de \$4,307.00 USD, lo que representa una inversión cercana al 5% de presupuesto anual solamente en tratamiento farmacológico. Siendo una cantidad considerable la que se gasta, a pesar de que esta enfermedad y sus

consecuencias son prevenibles, su adecuado manejo podría evitar este gasto catastrófico en salud.

Tabla 2. Naciones con mayor inversión económica a nivel mundial (Salinas-Ávila, 2021, [22]).

Posición	Nación	Inversión (\$ millones de USD)
1	Estados Unidos	348,000
2	China	110,000
3	Alemania	42,000
4	India	31,000
5	Japón	28,000
6	Brasil	24,000
7	Rusia	20,000
8	México	19,000
9	Francia	18,000
10	Canadá	15,000

1.2 La ingeniería de control en la atención a la diabetes

La diabetes mellitus es una disfunción en la cual no existe una adecuada regulación de la glucosa en el organismo. Tomando ello en consideración, existe una estrecha relación entre el área del control automático y este padecimiento. Desde una perspectiva de control, existen tres principales ramas de la investigación en las cuales se ha prestado atención.

1. **Monitoreo de glucosa:** Investigación enfocada generar conocimiento sobre la mejora en las técnicas de medición de glucosa desde diferentes caminos como lo son la medición capilar, medición intersticial y mediciones indirectas.
2. **Gestión de insulina:** Investigación enfocada en el desarrollo de tecnologías para el suministro de insulina en personas insulino dependientes para la regulación de la glucosa en el organismo.
3. **Proyecciones del comportamiento de la glucosa:** Investigación enfocada en el desarrollo de modelos matemáticos que generen una aproximación de la dinámica en la glucosa ante perturbaciones exógenas.

Estas áreas de investigación tienen una estrecha relación entre sí, al depender una de la otra para llegar a una solución en el tratamiento de la diabetes. En la [Figura 2](#), ilustra esta correlación, donde el tratamiento de la diabetes se encuentra en la convergencia de estas áreas, existiendo una dependencia entre cada una de ellas. La investigación desarrollada en estos temas será definida en profundidad en las secciones [1.2.1 Monitoreo de glucosa](#), [1.2.2 Gestión de inulina en personas insulino dependientes](#), y [1.2.3 Proyecciones del](#)

comportamiento de la glucosa. Siendo parte de la contextualización de la relación existente entre el área de control automático y la diabetes mellitus.



Figura 2. Relación entre el control automático en la atención a la diabetes (Ilustraciones obtenidas de [25]).

1.2.1 Monitoreo de glucosa

Uno de los pilares importantes para una buena gestión de la concentración de glucosa es el monitoreo de glucosa en sangre. Hoy en día existe una extensa variedad de metodologías para la monitorización de glucosa en sangre, que van desde técnicas que cualquier persona puede realizar desde la comodidad de su casa hasta las más sofisticadas desarrolladas en laboratorios especializados. Este tipo de técnicas son clasificadas en dos tipos de monitoreo: el monitoreo continuo y el monitoreo no continuo [26]. Estas clasificaciones son la base para el tipo de tratamiento de la diabetes a atender.

En monitoreo no continuo únicamente se cuenta con mediciones de glucosa en instantes de tipo específico [26], definidos por el criterio y frecuencia en la que la persona desee realizar la medición. Los sensores de concentración de glucosa capilar y las químicas sanguíneas son las técnicas de mayor trascendencia en este tipo de monitoreo. Siendo complementadas con un control de glucosa heurístico definido por la experiencia de la persona encargada de su autorregulación.

El monitoreo continuo de glucosa es una tecnología emergente en la cual se busca contar con un conjunto de mediciones desarrolladas en lapsos de tiempo definidos por un sistema automatizado de medición. En este tipo de técnicas se busca tener la menor incomodidad para la persona, al ser técnicas poco invasivas. Este tipo de monitoreo es altamente utilizado en personas que requieren una mayor atención en la regulación de la glucosa en la sangre. Generalmente siendo complementadas con sistemas automatizados de gestión de insulina, garantizando mantener la concentración de glucosa fuera de condiciones críticas de h́iper e hipoglucemias.

1.2.2 Gestión de insulina en personas insulino dependientes

En personas con dependencia a la insulina, el suministro de insulina exógenas es una necesidad primordial para mantener un estado de salud adecuado. Debido a que el cuerpo no genera suficiente hormona insulina, en este tipo de personas es necesario regular la concentración de glucosa de manera externa, gestionando un adecuado suministro de insulina para aproximar los niveles de glucosa a los de una persona con un control metabólico normal [27]. Generalmente, las personas insulino dependientes se administran insulina exógena a lo largo del día por medio de una pluma dosificadora. Este es un proceso sumamente doloroso e invasivo, por ello hoy existen nuevas tecnologías en el suministro automatizado de insulina denominados bombas de insulina. En este sistema realiza la labor del páncreas en la segregación de insulina, emulando la homeostasis de la glucosa al tener en cuenta una medición continua de glucosa y un esquema de control de glucosa.

En la actualidad, existen una gran variedad de trabajos de investigación en control automático enfocados en encontrar la forma más adecuada para regular los niveles de glucosa. Mughal et al. [28] comparan diferentes metodologías de regulación de glucosa con base en el modelo de Hovorka et al. [29], evaluando la robustez de la regulación de glucosa con base a la dosificación de insulina exógena. Ebrahimi et al. [30], proponen una simulación de control por modelos deslizantes aplicado a un sistema de páncreas artificial para la dosificación de insulina, en ella se considera variabilidad paramétrica de una muestra de diferentes tipos de personas con DMT1, la cual es comparada con el desempeño de un control adaptable. En Paiva et al. [31] se compara el desempeño de un controlador Proporcional Integral Derivativo (PID) fraccionario respecto a un controlador PID clásico, donde se logran

reducir las sobredosis de insulina producidas debido a una elevación abrupta en la concentración de glucosa en sangre. Onofre et al. [32] presenta una metodología para la generación de pacientes virtuales con Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), siendo la finalidad de esta metodología la generación de particulares entre pacientes y con ello mejorar la administración de insulina respecto a técnicas de control automático.

Desde el área de la biomédica, Toffanin et al. [33] mencionan la importancia del desarrollo de experimentación en simulación como un paso previo a la experimentación en el uso de sistemas de páncreas artificiales, siendo importante garantizar y proyectar el desenlace de diversas acciones de gestión de insulina en personas insulino dependientes. Estos trabajos demuestran el área de oportunidad existente entre el desarrollo de estrategias de control y la regulación de los niveles de glucosa en la sangre. Siendo un área de oportunidad para la generación de conocimiento en el tratamiento de la diabetes y padecimientos metabólicos relacionados con la homeostasis de la glucosa.

1.2.3 Proyecciones del comportamiento de la glucosa

Los modelos matemáticos son la herramienta fundamental con la cual es posible generar proyecciones del comportamiento de la glucosa ante la presencia de diversos factores exógenos. Este tipo de proyecciones son ampliamente utilizadas para generar panoramas sobre diversos escenarios que pueden llegar a suceder al existir alguna variación en el sistema glucosa insulina. Dentro de este tipo de modelos, los más utilizados están enfocados en describir a lo largo del día el efecto de los alimentos y factores exógenos en la concentración de glucosa. De ellos se distinguen tres tipos de modelos, aquellos enfocados en el fenómeno de la homeostasis de la glucosa en personas con Diabetes Mellitus Tipo 1, en Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) y personas sin la presencia de diabetes.

Cada representación tiene diferentes peculiaridades, en el caso de la persona con DMT1, existe una ausencia de la generación de insulina por parte de las células β y por ende se contempla una entrada exógena de insulina [34]. En DMT2 el comportamiento es mucho más caótico al existir un grado de disfunción en la segregación de insulina y una resistencia a la insulina, de igual manera es necesario considerar un mayor número de reacciones que suceden en el proceso de metabolización de la glucosa [35]. En personas sin la presencia de

diabetes, generalmente se utilizan representaciones semejantes a una persona con DMT1, pero en este caso se toma en cuenta la segregación de insulina por parte de las células β [36].

Este tipo de representaciones abarcan una gran parte del fenómeno de la homeostasis de la glucosa en el organismo, pero existen vacíos de conocimiento que hacen falta complementar, como es el caso de la homeostasis en personas con factores de riesgo de padecer diabetes y personas con grados avanzados de la enfermedad. Siendo una ventana de oportunidad para la generación de conocimiento en esta área, ya que en el caso de las personas con factores de riesgo de padecer diabetes es un paso previo que es factor clave en la generación de la enfermedad.

1.2.4 Modelos matemáticos de la homeostasis en personas sin diagnóstico de diabetes

Debido a las aplicaciones que se pueden desarrollar en las personas insulino dependientes (personas con DMT1 y DMT2), existe una amplia variedad de representaciones presentadas en la literatura. Siendo un número menor aquellas enfocadas en personas sin diagnóstico de diabetes. Por lo cual es de suma importancia abordar este tipo de representaciones con los cuales sea posible obtener una aproximación del perfil glucémico de la mayor parte de la población.

Kaveh P. et al. [36], es uno de los científicos precursores en la generación de este tipo de modelos, adaptando la representación del modelo mínimo de Bergman a una representación de una persona sana (sin diagnóstico de diabetes), tomando en cuenta lo que él define como “*Retrato metabólico*”, que es la capacidad de la generación de insulina por parte de las células β del páncreas. Definiendo de esta manera el proceso de autorregulación de la glucosa en una persona sana.

1.2.5 Dificultades en la caracterización de modelos de homeostasis de la glucosa

En el desarrollo de un modelo matemático de la homeostasis de la glucosa existen una amplia variedad de parámetros de difícil acceso o imposibles de medir. Por ello, en el desarrollo de este tipo de modelos es necesario hacer uso de diferentes técnicas de optimización para encontrar el valor adecuado en el cual el parámetro logre adecuar la respuesta del modelo a la dinámica de la homeostasis de la glucosa. Tomando ello en cuenta,

es de suma importancia generar una metodología enfocada en la parametrización del modelo matemático tomando en cuenta una estructura de caja gris.

Ejemplo de lo antes mencionado es presentado en Boiroux et al. [37], donde se hace uso de cinco diferentes tipos de técnicas de identificación (mínimos cuadrados, mínimos cuadrados ponderados, regresión de Huber, filtro de Kalman extendido y filtro de Kalman sin aroma) para identificar diez parámetros del modelo de Kanderian et al. [38] enfocado en personas con DMT1 en 24 horas de medición de monitores de glucosa continuos.

1.3 Posicionamiento del problema

Lo antes mencionado, es un reflejo de la problemática existente entre la atención al padecimiento de la diabetes, donde se busca generar alternativas de solución y prevención al padecimiento. La [Figura 3](#), presenta una analogía del posicionamiento del problema en la atención a la diabetes con respecto a la concentración de glucosa en sangre. Representado como glóbulos rojos a las diversas áreas del conocimiento y con partículas de azúcar aquellas acciones sus acciones de solución al problema. En el área de control automático las acciones de regulación de glucosa, proyecciones glucémicas, y los modelos de la dinámica de la homeostasis son un ejemplo de las ventanas de oportunidades existentes.

El conocimiento en la dinámica de la homeostasis de la glucosa es una pieza fundamental para la generación de alternativas de prevención con la cual sea posible plantear intervenciones epidemiológicas. En este trabajo se propondrá un modelo matemático de la homeostasis de la glucosa basado en técnicas de estimación y optimización, el cual sea una herramienta en futuras aplicaciones de intervenciones epidemiológicas para la prevención de diabetes.

1.4 Hipótesis

Es posible generar modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa, contando con la medición de glucosa intersticial, concentración en sangre e ingestas de alimentos en personas sin diagnóstico de DMT2 y personas con factores de riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2.

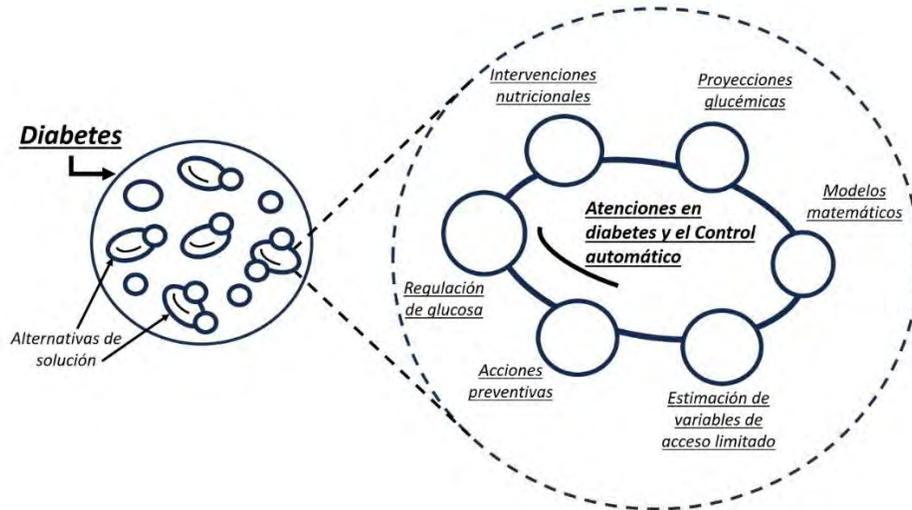


Figura 3. Posicionamiento del problema, una analogía con la concentración de glucosa en sangre.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo general

Desarrollar una metodología para el estudio de la homeostasis de la glucosa y aquellos factores fisiológicos relacionados, que modifican la dinámica de la homeostasis de la glucosa, con base a modelos matemáticos. Con la cual sea posible obtener información para el monitoreo de concentración de glucosa en sangre.

1.5.2 Objetivos específicos

- Diseñar modelos matemáticos de la homeostasis de glucosa que contemplen el efecto de factores exógenos y fisiológicos en la dinámica de glucosa y variables relacionadas.
- Plantear una metodología para el desarrollo de un modelo de Glucosa-Insulina que contemple ausencia de mediciones e incertidumbre paramétrica en modelos de caja gris.
- Generar metodologías de análisis de la homeostasis de la glucosa contemplando los modelos matemáticos desarrollados.
- Proponer un protocolo de investigación para el desarrollo de pruebas experimentales en humanos sobre el estudio de la homeostasis en la glucosa en el organismo.

1.6 Metas

- Obtener 2 representaciones matemáticas de la dinámica de la homeostasis de la glucosa.
- Lograr una plataforma (*software*) que contemple diversas variables fisiológicas, con las cuales sea posible desarrollar aproximaciones de niveles de hemoglobina glicosilada para la toma de decisiones en la gestión de estudios clínicos.
- Proponer una metodología para el desarrollo de modelos matemáticos de caja gris.
- Publicar trabajos relacionados con aplicaciones derivadas del estudio en la dinámica de la homeostasis de glucosa.

1.7 Alcances y limitaciones

En el presente trabajo de investigación multidisciplinario se desarrolló un protocolo experimental para el desarrollo de pruebas experimentales en humanos, además se generaron diversas contribuciones en áreas de investigación como lo es la epidemiología, nutrición y control automático. Siendo la principal contribución el desarrollo de los modelos matemáticos y la metodología para caracterizar modelos de caja gris haciendo uso de técnicas de estimación y optimización. Si bien es cierto que el número de participantes para la caracterización de los modelos es reducido y solamente se analizaron los casos de personas sin diagnóstico de diabetes y con factores de riesgo. Con ello, se logró generar una primera aproximación de estos fenómenos, dejando la posibilidad para ampliar este número muestral y analizar diferentes espectros como lo es el caso de personas con diabetes mellitus tipo 2 y tipo 1 para futuros trabajos.

1.8 Referencias destacadas del Capítulo I

Tomando en cuenta las referencias citadas en este capítulo, en la [Tabla 3](#), se presentan las referencias más importantes del [Capítulo I](#), donde se describen las características generales de cada trabajo referenciado y se integra su importancia para el desarrollo del trabajo de tesis.

Tabla 3. Referencias destacadas del Capítulo I.

No.	Título	Autor/Año	Importancia en el capítulo
1	“An ensemble Machine Learning approach for predicting Type-II diabetes mellitus based on lifestyle indicators.”	Ganie et al. 2022 [6]	Contextualización sobre la proporción de personas con diabetes en el mundo y la distribución de personas no diagnosticadas con diabetes.
2	“Cost of diabetes treatment in Mexico.”	Salinas-Ávila 2021 [22]	Contexto sobre aquellas naciones con mayor inversión de recursos económicos destinados a la diabetes a nivel mundial.
3	“The progress of glucose monitoring— A review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices, and sensors.”	Villena-González et al. 2019 [26]	Contextualización a profundidad sobre las técnicas de monitoreo de glucosa existentes.
4	“Model Identification using Continuous Glucose Monitoring Data for Type 1 Diabetes.”	Boiroux et al. 2016 [37]	Importancia de las técnicas de identificación de parámetros en los modelos de Glucosa-Insulina.
5	“Blood glucose regulation via double loop higher order sliding mode control and multiple sampling rate.”	Kaveh P. et al. 2008 R36[36]	Precursor en el desarrollo de modelos de la homeostasis de la glucosa en personas sin diagnóstico de diabetes.

1.9 Organización de la tesis

El presente documento consta de un total de seis capítulos. El [Capítulo I](#) presenta los antecedentes, planteamiento del problema y la motivación para el desarrollo de este proyecto de investigación. En el [Capítulo II](#), se definen los conceptos importantes sobre la homeostasis de la glucosa. El [Capítulo III](#) presenta el desarrollo de cada uno de los modelos de la homeostasis de la glucosa propuestos. En el [Capítulo IV](#), se muestra la metodología planteada para el desarrollo de los modelos matemáticos propuestos. El [Capítulo V](#) presenta la validación de los modelos, y por último en el [Capítulo VI](#), se detallan las conclusiones generales del trabajo de tesis. De manera gráfica, en la [Figura 4](#) se presenta la organización del documento.

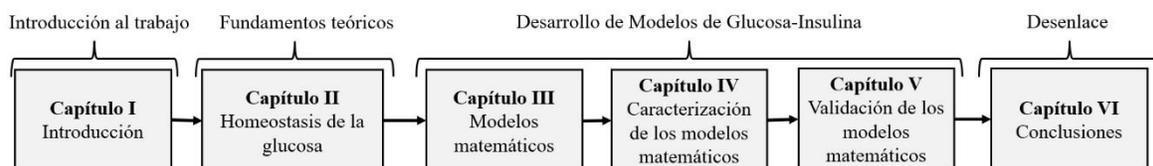


Figura 4. Composición del trabajo.

Capítulo II. Homeostasis de la glucosa

Resumen

En este capítulo se presenta la teoría fundamental para el desarrollo de los modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa basado en ecuaciones diferenciales ordinarias. La teoría referente define los diferentes tipos de modelos existentes para este fenómeno y aquellos factores modificadores de la concentración de la glucosa en el organismo. La diversidad de trabajos de modelos presentados demuestra la oportunidad existente para el desarrollo de nuevas representaciones matemáticas enfocadas en trastornos como la diabetes mellitus tipo 2, personas con facilitadores de riesgo de padecer diabetes y aquellas con un funcionamiento normal de la homeostasis de la glucosa.

Abstract

In this chapter, we present the fundamental theory for developing mathematical models of glucose homeostasis based on ordinary differential equations. The theory defines the different types of existing models for this phenomenon and those factors modifying glucose concentration in the organism. The diversity of modeling work in the literature demonstrates the opportunity to develop new mathematical representations focused on disorders such as Type 2 Diabetes Mellitus, people with diabetes risk facilitators, and those with normal functioning of glucose homeostasis.

Resumen gráfico

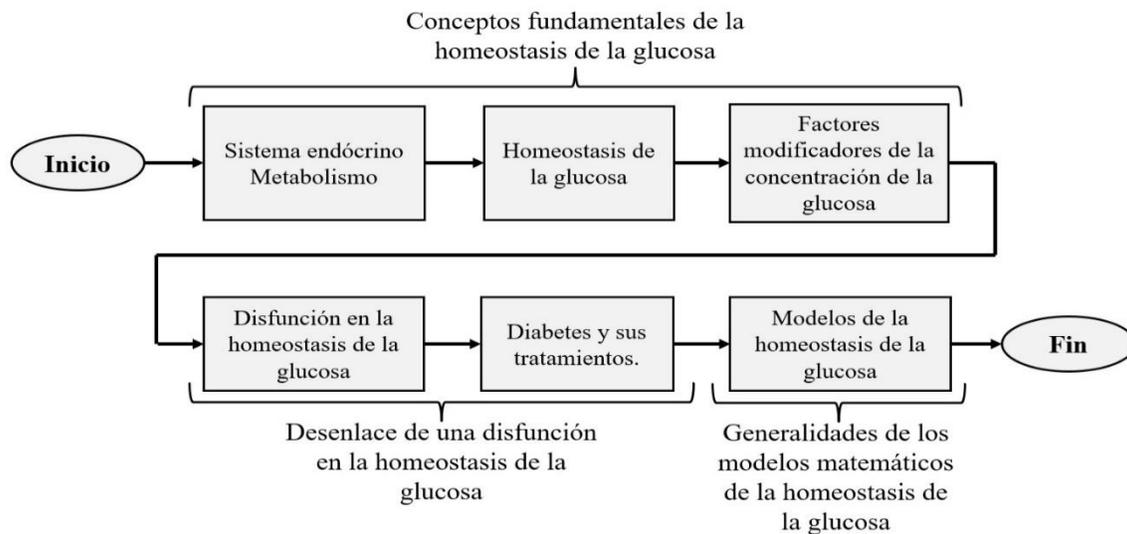


Figura 5. Resumen gráfico Capítulo II.

2.1 Introducción Capítulo II

El fenómeno de regulación de la glucosa en sangre del organismo es un proceso sumamente complejo en el que interactúan diversas reacciones químicas para metabolizar la ingesta alimenticia y convertirla en energía que será distribuida en el organismo. El sistema endocrino es el lugar en donde se presentan este conjunto de reacciones bioquímicas y fisicoquímicas definidas como metabolismo. Dentro de este tipo de reacciones se produce homeostasis de la glucosa, que es el proceso de autorregulación de la concentración de glucosa en el organismo. Cuando existe una disfunción en la homeostasis de la glucosa los niveles de glucosa en sangre se mantienen elevados por un largo periodo de tiempo, que si no es tratado a tiempo puede generarse la diabetes mellitus. A lo largo de esta sección se definen los conceptos necesarios para el entendimiento de la homeostasis de la glucosa y con ello las dinámicas existentes en este proceso para la generación de ecuaciones diferenciales ordinarias descriptivas del fenómeno en personas con un adecuado funcionamiento de la homeostasis y aquellas con una disfunción en ella.

2.2 Sistema endócrino

El sistema endócrino es un sistema que actúa como una red de comunicación celular, compuesto por un conjunto de glándulas y tejidos encargadas de segregar hormonas (señales químicas) que se liberan en la sangre en respuesta a estímulos para regular diversas funciones en el organismo como lo son el metabolismo, la velocidad de crecimiento, la actividad de los tejidos, el desarrollo y funcionamiento de los órganos sexuales [2].

2.3 Metabolismo

El metabolismo es el conjunto de reacciones bioquímicas y procesos fisicoquímicos que ocurren en una célula y en el organismo. Estas reacciones permiten que las células desarrollen actividades como crecer, mantener sus estructuras, reproducirse y responder a estímulos [39]. En el metabolismo se genera la homeostasis de la glucosa, que es un proceso de control de glucemia basado en mantener los niveles de azúcar en sangre, dentro de unos márgenes estrechos para mantener al cerebro funcionando adecuadamente [40].

2.4 Homeostasis de la glucosa

La homeostasis de la glucosa es un proceso de autorregulación de los niveles de glucosa en el organismo. Debido a que la glucosa funciona como combustible en todas las funciones del organismo, dicho proceso es fundamental para el buen funcionamiento del organismo. Las hormonas más importantes en este proceso son el glucagón que eleva los niveles de azúcar en sangre, y la insulina, encargada de reducir el nivel de azúcar en la sangre [41].

La [Figura 6](#), ilustra el funcionamiento de la homeostasis en la glucosa, donde se desarrollan dos principales acciones para la regulación de la glucosa. La primera de ellas se presenta cuando los niveles de glucosa se encuentran por encima del nivel normal de glucosa, por lo cual es necesario reducir la glucosa por medio de la insulina, que es segregada por las células β del páncreas para controlar la velocidad a la que la glucosa se consume en las células del músculo, tejido graso e hígado. La segunda acción sucede cuando los niveles de glucosa se encuentran por debajo de los niveles normales, en donde por medio de las células α del páncreas se genera la hormona de glucagón con la cual el hígado convierte el glucógeno en glucosa, la cual es liberada en la sangre.

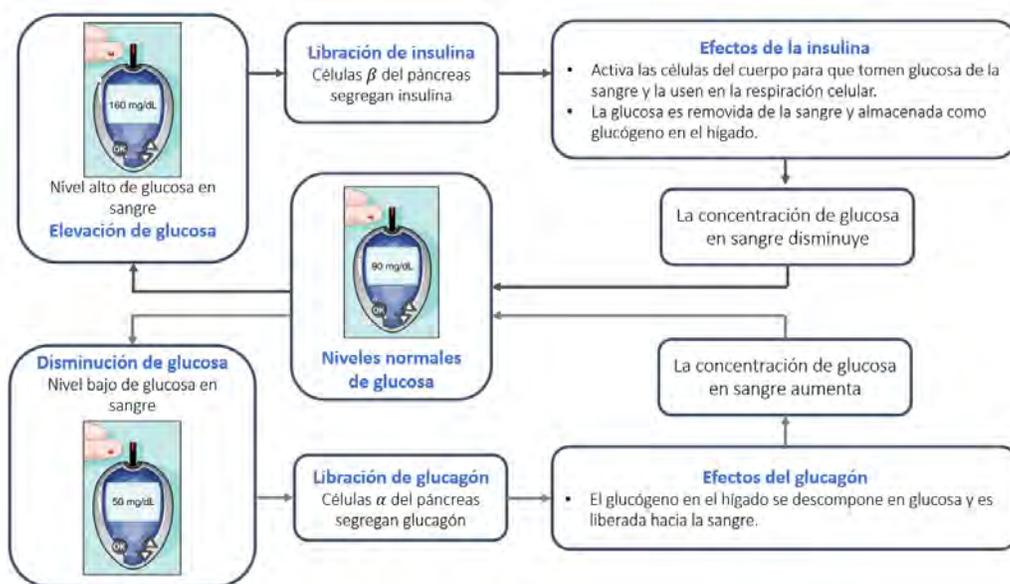


Figura 6. Homeostasis de la glucosa. Diagrama basado en *Khan Academy* 2020 [42].

2.4.1 Glucosa

La glucosa es un monosacárido que es utilizado como combustible y reserva en diferentes procesos metabólicos del organismo [43]. En la homeostasis de la glucosa, este

monosacárido tiene un papel fundamental ya que en este proceso se regula y distribuye adecuadamente este combustible en los diferentes procesos del organismo, permitiendo el correcto funcionamiento del organismo.

2.4.2 Insulina

La insulina es una hormona peptídica que se produce en el sistema endócrino, donde su principal función es la contribuir en el proceso de regulación de la glucosa en sangre [44]. Esta hormona permite que la glucosa pueda ingresar las células y sea utilizada como energía o almacenada como reserva energética. La insulina tiene un papel sumamente importante en la homeostasis de la glucosa, al ser un factor que evita concentraciones elevadas de glucosa en la sangre.

2.5 Factores exógenos modificadores en la concentración de glucosa

La concentración de glucosa en sangre presenta una dinámica particular en cada persona. Esto se debe a que la dinámica esta concentración sufre diversos cambios a lo largo del día, que son producto de factores exógenos. Entre este tipo de factores exógenos existen dos tipos, los factores primarios y los factores secundarios [45].

- **Factores primarios:** Son aquellos que tienen un mayor impacto en la concentración, como lo son la ingesta alimenticia y en el caso de personas insulino dependientes la infusión de insulina exógena y tratamiento farmacológico. Este tipo de factores son denominados factores primarios.
- **Factores secundarios:** Son aquellos factores con un menor impacto en la concentración, en los que se encuentran el desarrollo de la actividad física y condiciones fisiológicas como los son la fatiga, el estrés, la temperatura corporal y el ciclo menstrual.

2.6 Padecimientos correlacionados con una disfunción en la homeostasis de la glucosa

Al existir una disfunción en la homeostasis de la glucosa, diversos procesos generan una degradación en su funcionamiento, como lo es la producción y liberación de insulina, el

consumo de glucosa por los tejidos y la recepción de la insulina por parte de las células. Debido a ello, se pueden desarrollar diversos padecimientos como lo es la diabetes como principal enfermedad con alto grado de correlación con la disfunción en la homeostasis de la glucosa y en segundo grado con menor grado de correlación se presentan casos de enfermedades cardiovasculares, oculares, hígado graso, enfermedad renal, y enfermedad del sistema nervioso [40], [46]. Siendo este el principal foco de atención en la prevención de la enfermedad.

2.7 Diabetes mellitus

La Organización Mundial de la Salud (OMS) [47], define a la diabetes como una enfermedad crónica que aparece cuando no se produce insulina suficiente en el páncreas o cuando el organismo no es capaz de utilizar eficazmente la insulina que produce. Generando episodios de hiperglucemias (niveles de glucosa por encima de los 180 mg/dl) e hipoglucemias (niveles de glucosa por debajo de los 70 mg/dl).

2.7.1 Tipos de diabetes

- **Diabetes mellitus tipo 1:** Se caracteriza por presentarse a temprana edad y es resultado de la destrucción de las células beta mediada inmunológicamente [48]. Las personas que la padecen son insulino dependientes ya que requieren de la administración exógena de insulina para controlarla adecuadamente.
- **Diabetes mellitus tipo 2:** Kovatchev en 2019 [49] la define como una enfermedad en donde la secreción de insulina es deficiente en relación con la resistencia a la insulina hepática y periférica. Debido a que esta enfermedad principalmente se presenta en las personas adultas por diversos factores, la OMS [47] menciona a una mala alimentación, el exceso de peso y la inactividad física como factores detonantes para la enfermedad.
- **Diabetes gestacional:** Corresponde a una hiperglicemia que se detecta por primera vez durante el embarazo. En las mujeres embarazadas se reduce el consumo de glucosa en músculos e hígado y se reserva para el crecimiento del feto [50].
- **Diabetes producto de diversas causas:** Existe una amplia diversidad de tipos de diabetes desarrolladas por defectos genéticos, enfermedades de poco comunes y

aquellas derivadas de por medicamentos o sustancias químicas [51]. Algunas de ellas son la diabetes de *Mody* [52] y la diabetes de *Lada* [53].

2.8 Tratamientos para la diabetes

La diabetes mellitus es una enfermedad crónico-degenerativa, por lo cual, hasta el momento es imposible curar esta enfermedad en la persona diagnosticada. Por ello, existe una amplia variedad de tratamientos farmacológicos, nutricionales y físicos enfocados en mejorar la calidad de vida del paciente diagnosticado con diabetes.

- **Tratamiento farmacológico:** Tomando en cuenta los diferentes tipos de diabetes, cada uno de ellos lleva un tratamiento farmacológico distinto, siendo los más comunes fármacos hipoglucemiantes, los cuales se encargan de reducir la concentración de glucosa en el organismo. Además, existen las insulinas exógenas las cuales son sustituto a la insulina producida por el organismo. Siendo empleadas en el caso de personas insulino dependientes.
- **Tratamiento nutricional:** El tratamiento nutricional puede ser visto como una acción preventiva o como una complementaria en caso de existir tratamiento farmacológico. Siendo su principal finalidad la reducción de alimentos con alto índice glucémico y el aumento de fibras y proteínas en la dieta [15]. Determinando como un cambio en la ingesta alimenticia modifica considerablemente los niveles de glucosa.
- **Cambios en estilo de vida:** El desarrollo de actividad física, la reducción en alcohol y tabaco, así como la reducción de estrés son los principales peldaños en la modificación de los estilos de vida, generando cambios menores que mejoran a largo plazo de la regulación de la glucosa.

Este tipo de tratamientos puede ser complementado con el uso de dispositivos de control automático, como es el caso del uso plumas electrónicas de insulina, así como sistemas de bombas de insulina, las cuales llevan un registro en tiempo real de los niveles de glucosa para infundir de manera adecuada la insulina exógena. Estos sistemas, así como el tipo de tratamiento, pueden ser complementados con el uso de modelos matemáticos, ya que con ellos es posible evaluar el impacto del tratamiento en la regulación de la glucosa. Por lo cual existe la necesidad del desarrollo de modelos matemáticos que describan de una manera

adecuada el comportamiento de la glucosa, con los cuales sea posible la mejora de este tipo de tratamientos.

2.9 Modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa

En la actualidad, existen una vasta cantidad de modelos matemáticos enfocados en describir la dinámica de la homeostasis de la glucosa. En el caso de modelos por ecuaciones diferenciales ordinarias, estos se clasifican en dos tipos, los modelos de orden mínimo y los modelos de orden máximo. Los modelos de orden máximo son aquellos modelos con un alto grado de dificultad donde su principal enfoque es describir a mayor detalle aquellos fenómenos que se presentan en la homeostasis de la glucosa. En el caso de los de orden mínimo se busca generar una representación sencilla en la cual se modelen los fenómenos principales de la homeostasis de la glucosa. La [Tabla 4](#), muestra un compendio de alguno de los diferentes modelos existentes en la literatura, el número de variables analizadas y su clasificación respecto a su estructura.

La información presentada en la [Tabla 4](#), demuestra la diversidad existente entre los modelos enfocados en el padecimiento de la Diabetes Mellitus Tipo 1, siendo reducida la cantidad de modelos de este tipo enfocados en personas con Diabetes Mellitus Tipo 2, personas con factores de riesgo de padecer diabetes y aquellas con un funcionamiento normal de la homeostasis de la glucosa. Siendo un área importante por abordar.

Tabla 4. Tipos de modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa.

Modelo analizado	Número de Variables dependientes del tiempo	Condición analizada	Clasificación
Bergman [54]	3	DMT1	Modelo de orden mínimo.
Hovorka [55]	12	DMT1	Modelo de orden máximo.
Sorensen et al. [56]	19	DMT1	Modelo de orden máximo.
Dalla Man et al. [57]	11	DMT1/Sanos	Modelo de orden máximo.
Visentin et al. [35]	14	DMT2	Modelo de orden máximo.
Roy et al. [58]	8	DMT1	Modelo de orden mínimo.
Mansell et al. [45]	5	DMT1	Modelo de orden mínimo.
González et al. [59]	4	DMT1	Modelo de orden mínimo.
Kaveh et al. [60]	3	DMT1/Sanos	Modelo de orden mínimo.
Kanderian et al. [38]	8	DMT1	Modelo de orden mínimo

2.10 Sumario del Capítulo II

En este capítulo se plantearon los conceptos básicos de la teoría fundamental de la homeostasis de la glucosa. Con ellos es posible abordar los diferentes tipos de modelos por ecuaciones diferenciales ordinarias enfocadas en describir el fenómeno de la glucosa en el organismo. Los diferentes tipos de modelos existentes en la literatura demuestra que existe una ventana de oportunidad para la generación de nuevos modelos enfocados en padecimientos diferentes a la Diabetes tipo 1, siendo una característica por tomar en cuenta la sencillez y su facilidad para representar las dinámicas fundamentales de la glucosa, insulina y la reducción de estas debido a sus correlaciones y adición de dinámicas de factores exógenos.

2.11 Referencias destacadas del Capítulo II

Tomando en cuenta las referencias citadas en este capítulo, en la [Tabla 5](#), se presentan las referencias más importantes del [Capítulo II](#), donde se describen las características generales de cada trabajo referenciado y se integra su importancia para el desarrollo del trabajo de tesis.

Tabla 5. Referencias destacadas del Capítulo II.

No.	Título	Autor/Año	Importancia en el trabajo
1	“Memmler. El cuerpo humano. Salud y enfermedad.”	Cohen 2010 [2]	Fundamentos sobre el sistema endócrino y el metabolismo. Descripción de la homeostasis de la glucosa.
2	“Quantitative estimation of insulin sensitivity.”	Bergman et al. 1979 [54]	Pionero en la representación matemática de la homeostasis de la glucosa tomando en cuenta la practicidad del modelo matemático.
3	“Dynamic modeling of exercise effects on plasma glucose and insulin levels.”	Roy et al. 2007 [58]	Exposición del efecto de la actividad física en la variación de la concentración de glucosa en el organismo.
4	“Meal simulation model of the glucose-insulin system.”	Dalla Man et al. [57]	Modelo matemático de la homeostasis de la glucosa de orden máximo enfocado en describir el padecimiento de la glucosa en una persona con DMT1 y personas sanas.
5	“A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes.”	Sorensen et al. 1985 [56]	Definición matemática de la homeostasis de la glucosa en un modelo de orden máximo definiendo el consumo de glucosa en diferentes órganos de organismo.

Capítulo III. Modelos matemáticos

Resumen

En esta sección primeramente se contextualizan los diferentes modelos matemáticos enfocados en la homeostasis de la glucosa presentes en la literatura, destacando sus principales enfoques y las principales diferencias que existentes entre cada uno de ellos. Con base en ello, se define la estructura de tres modelos matemáticos propuestos, dos de ellos enfocados en el comportamiento de la glucosa en personas aparentemente sanas y uno enfocado en personas con factores facilitadores de diabetes. Por último, se contextualizan las diferentes maneras de modelar el efecto de la ingesta alimenticia, bajo este marco de referencia, se propone una nueva representación del efecto de la ingesta alimenticia, el cual está enfocado en contemplar el efecto de factores autorregulatorios del organismo.

Abstract

In this section, we first contextualize the different mathematical models focused on glucose homeostasis present in the literature, highlighting their main approaches and their main differences. Based on this, the structure of three proposed mathematical models is defined; two focus on glucose behavior in apparently healthy people, and one focuses on people with diabetes-facilitating factors. Finally, we contextualize the different ways of modeling the effect of dietary intake; under this frame of reference, we propose a new representation of dietary intake focused on contemplating the effect of self-regulatory factors on the organism.

Resumen gráfico

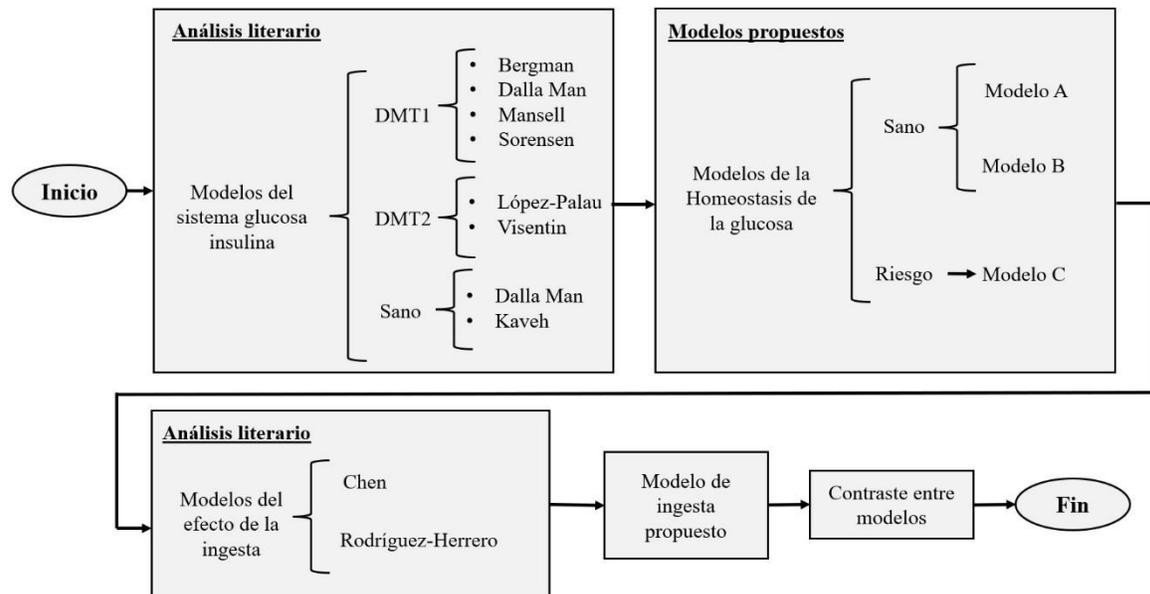


Figura 7. Resumen gráfico Capítulo III.

3.1 Introducción Capítulo III

La homeostasis de la glucosa es un fenómeno de gran interés para el desarrollo de modelos matemáticos, debido a la diversidad de fenómenos dinámicos que ocurren en el proceso de autorregulación, existe una amplia diversidad de representaciones matemáticas enfocadas en los diferentes espectros de la degradación de la homeostasis de la glucosa. Dentro de este tipo de modelos existen aquellos enfocados en describir la homeostasis de la glucosa en personas aparentemente sanas, con DMT2 y con DMT1, siendo este último aquel de mayor interés debido a la ausencia de segregación de insulina. A continuación, se presenta una breve revisión bibliográfica enfocada en la actualidad del desarrollo de los modelos matemáticos bajo una estructura de Ecuaciones diferenciales ordinarias (ODEs, por sus iniciales en inglés “*Ordinary Differential Equations,*”) para el caso de los perfiles de personas aparentemente sanas, con DMT2 y con DMT1.

3.1.1 Modelos enfocados en personas aparentemente sanas

Los modelos matemáticos por ODEs en el estudio de la homeostasis de la glucosa son un número reducido en comparativa con los perfiles de DMT1 y DMT2. Esto debido a la reducida aplicación de control con el que cuentan, sin embargo, son una herramienta de suma importancia, ya que hoy en día, las actividades interdisciplinarias demandan tener una proyección del fenómeno de la homeostasis en personas aparentemente sanas que contribuya en la toma de decisiones de diferentes áreas del sector salud. Algunos de los modelos referentes a este fenómeno es el de Dalla Man et al. [34], donde se define un modelo de orden máximo para representar la dinámica de la homeostasis en una persona sana, dicho modelo está compuesto por 5 subsistemas (Glucosa, Insulina, Músculo y tejido adiposo, Hígado, Células Beta), de los cuales se engloban un total de 12 ODEs, siendo uno de los modelos con mayor grado de explicación del fenómeno. Por su parte, Kaveh et al. [36], basado en el modelo propuesto por Bergman et al. [54], desarrolla una re-parametrización para modelar la dinámica de la homeostasis en personas aparentemente sanas, siendo un modelo que consta de 3 ODEs (Glucosa, Insulina y reducción de la glucosa por el efecto de la insulina), siendo un modelo de fácil aplicación para proyecciones glucémicas.

3.1.2 Modelos enfocados en personas con DMT2

La DMT2 es un fenómeno de gran interés debido a la alta incidencia que existe en la población mundial. Siendo este tipo de diabetes aquella que genera una mayor inversión en los diversos sectores de salud. En el área de modelos matemáticos, López-Palau et al. [61] proponen un ajuste paramétrico del modelo de Alvehag et al. [62] para representar la homeostasis en personas con DMT2. Dicho modelo está compuesto por 28 ODEs, donde se contempla la dinámica de la concentración de glucosa e insulina en cuatro diferentes subsistemas del organismo (Glucosa, insulina, glucagón y hormonas del organismo). Visentin et al. [35] por su parte, presenta una representación enfocada en este fenómeno, el cual está compuesto por 14 ODEs, dividido en ocho subsistemas (Dinámicas de la glucosa, insulina y péptido C, Tasa de Aparición de Glucosa, Producción de glucosa endógena, Utilización de la glucosa, Excreción renal, y Secreción de insulina y péptido C), donde a diferencia del modelo de López-Palau, la principal distinción de esta representación es la inclusión del efecto del péptido C en la dinámica del sistema glucosa insulina. Al Ahdab et al. [63], proponen una representación innovadora compuesta por 19 ODEs, y dividida en cuatro subsistemas (Glucosa, insulina, glucagón y hormonas del organismo), siendo su principal distintivo la adición del efecto de la actividad física y el estrés.

3.1.3 Modelos enfocados en personas con DMT1

En el caso de los modelos enfocados en el perfil de DMT1, existe una gran cantidad de trabajos enfocados en este fenómeno. El principal objetivo de este tipo de modelos es servir como herramienta para el diseño de controladores orientado en la gestión adecuada de insulina [64]. Bergman et al. [54] son uno de los principales pioneros en este ámbito al proponer una representación mínima compuesta por 3 ODEs enfocadas en describir el comportamiento de la glucosa, insulina y el efecto de la insulina en la glucosa. Siendo una representación sencilla con grandes prestaciones para el desarrollo de controladores por modelo de referencia. Sorensen [56] por su parte presenta la representación más completa de la homeostasis de la glucosa en personas con DMT1, proponiendo un modelo con 6 subsistemas (Cerebro, Corazón y pulmones, Hígado, Intestino, Riñón, y periferia) y 19 ODEs. Este modelo es el parteaguas para el desarrollo de los modelos de orden máximo, donde Dalla Man et al. [65] y Visentin et al. [66] generan los primeros modelos avalados por

la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés “*Food and Drug Administration*”) como representaciones con alto grado de fidelidad en proyección de la dinámica de la glucosa en personas con DMT1. Por otro lado, Mansell et al. [45], enfocan el desarrollo de los modelos en DMT1 en el efecto de factores exógenos del estrés, fatiga y actividad física, siendo una alternativa contrastante de acuerdo con las representaciones existentes, al presentar un mayor espectro de fenómenos que modifican el comportamiento de la homeostasis de la glucosa.

3.1.4 Análisis de la revisión bibliográfica

Tomando en cuenta lo anteriormente descrito, en este trabajo de tesis, se presenta el desarrollo de tres diferentes representaciones de la homeostasis en la glucosa, dos de ellas enfocadas en la dinámica de la homeostasis en una persona aparentemente sana y la representación restante enfocada en una condición de una persona con factores facilitadores de la DMT2. Teniendo cada representación una particularidad respecto a la representación matemática y el enfoque de utilidad abordado.

3.2 Supuestos a considerar en los modelos matemáticos

Tomando en cuenta los acotamientos y limitaciones de los modelos matemáticos propuestos. En este trabajo se definen los siguientes supuestos a considerados para el desarrollo de los modelos matemáticos:

- La diferencia entre la variación glucémica de hombre y mujeres es despreciable (Basu et al. [67], Mittendorfer et al. [68]).
- Una persona con factores de riesgo de padecer T2DM tiene una glucosa capilar en ayunas entre 100 a 125 mg/dl, picos de glucosa entre 170 y 200 mg/dl y cuenta con algún factor de riesgo como sobrepeso, el historial familiar de diabetes o alguna enfermedad crónico-degenerativa (Sallar et al. [69], Khetan et al. [70]).

- Una persona aparentemente sana tiene una glucosa capilar en ayunas por debajo de los 100 mg/dl, picos de glucosa por debajo de 170 mg/dl, y normopeso (Tirosh A. et al. [71]).
- La ecuación del efecto de alimentación en la variación de la glucosa-insulina engloba el efecto de hidratos de carbono de lenta y rápida absorción en el organismo.
- La alimentación es una entrada en el sistema glucosa insulina (López-Palau et al. [61]).
- La concentración de glucosa en sangre tiene un desfase de 15 min en adelante en comparación con la concentración de glucosa en el intersticio (Stout et al. [72]).
- La estimación en la dinámica de la concentración de Insulina en sangre y el efecto de la insulina en la reducción de la glucosa permiten la caracterización de parámetros del modelo.

3.3 Homeostasis de la glucosa en personas aparentemente sanas

La homeostasis de la glucosa en personas aparentemente sanas representa el comportamiento idóneo del buen funcionamiento de la regulación de la glucosa en el organismo. Al entender este comportamiento, es posible generar proyecciones sobre comportamientos glucémicos en una población y dinámicas de referencia para la generación de estrategias preventivas y correctivas en condiciones de degradación del proceso homeostático de la glucosa en sangre. En este trabajo se presentan dos tipos de representaciones matemáticas enfocadas en este fenómeno. En cada modelo se coloca un superíndice (“a”, “b”) con el cual se diferencian cada uno de los modelos propuestos. La [Figura 8](#) muestra la composición de cada modelo. Ambos modelos están divididos en los subsistemas, cuya función es modelar los procesos dinámicos que acontecen en la homeostasis de la glucosa. Estos subsistemas son los siguientes: Dinámica de la Glucosa-Insulina; Efecto de la actividad física; Efecto de la dieta; y Efecto de los factores fisiológicos del organismo.

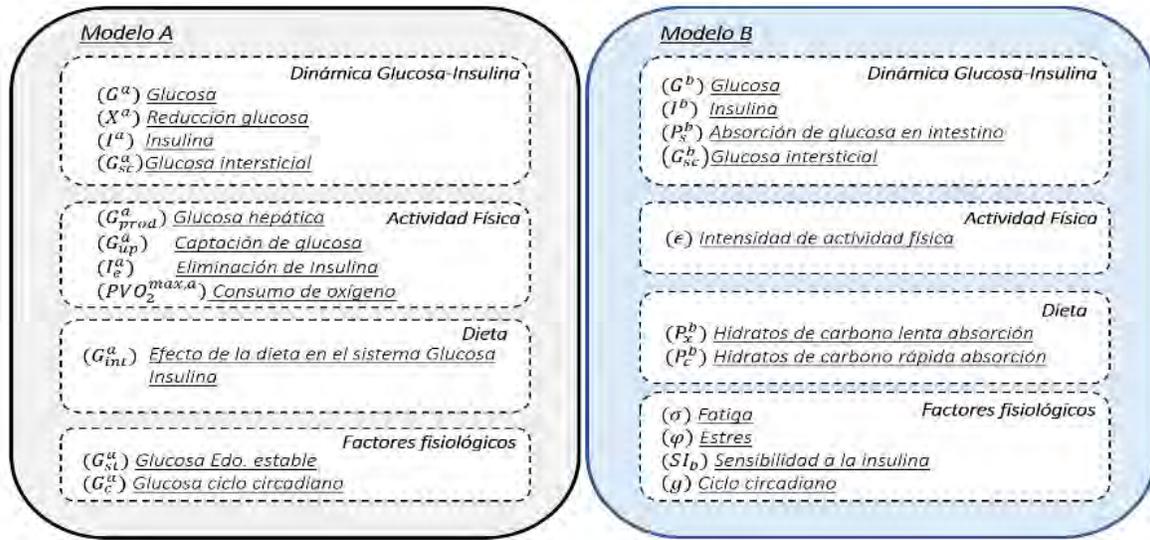


Figura 8. Composición de los modelos de la homeostasis en personas sanas.

3.3.1 Representación “A”. Homeostasis de la glucosa en una persona aparentemente sana

La dinámica de la homeostasis en la glucosa de una persona sin diagnóstico de diabetes se presenta mediante una representación matemática inspirada en el modelo mínimo de Bergman presentado en [36] y el modelo del efecto de la actividad física en la glucosa de Roy [58]. La representación propuesta propone cambios matemáticos y paramétricos, con los cuales es posible describir este fenómeno de forma sencilla y con un grado aceptable de fidelidad. La Figura 9, muestra el diagrama a bloques de la representación plantada, donde cada uno de los términos y correlaciones mostradas se presentarán en a continuación.

La representación de la homeostasis de la glucosa en una persona sana consta de cuatro fenómenos a describir, la concentración plasmática de glucosa ($G^a(t)$, 1), el efecto de reducción de glucosa derivado de la acción de la insulina ($X^a(t)$, 2), la concentración plasmática de insulina ($I^a(t)$, 3) y la concentración intersticial de glucosa ($G_{sc}^a(t)$, 4).

$$\dot{G}^a(t) = -p_1[G^a(t) - G_{sc}^a(t)] - X^a(t)G^a(t) + \frac{W}{Vol_G}[G_{prod}(t) - G_{gly}(t)] - \frac{W}{Vol_G}G_{up}(t) + p_4G_{int}^a(t); \quad (1)$$

$$\dot{X}^a(t) = -p_2X^a(t) + p_3[I^a(t) - I_0]; \quad (2)$$

$$\dot{I}^a(t) = -\eta[I^a(t) - I_0] + \gamma[G^a(t) - h]t - I_e(t); \quad (3)$$

$$\dot{G}_{sc}^a(t) = k_{sc}[G^a(t) - G_{sc}^a(t)]. \quad (4)$$

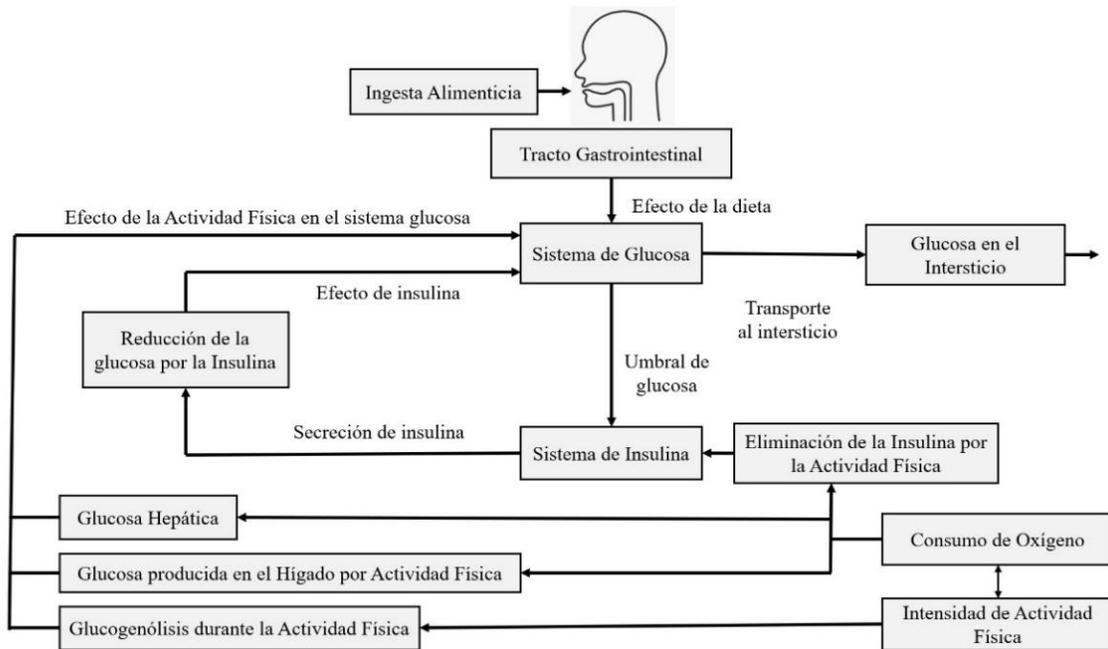


Figura 9. Esquema de la representación matemática “A” en una persona aparentemente sana.

El comportamiento de la concentración de la glucosa en sangre ($G(t)$), está condicionado principalmente a los efectos de la concentración de insulina ($I(t)$), reducción de glucosa por el efecto de la insulina ($X(t)$). La insulina tiene un efecto reductor en la concentración de glucosa, mientras que la alimentación $G_{int}(t)$ tiene un efecto aditivo a los niveles de $G(t)$. Por su parte, existen fenómenos secundarios que modifican la concentración de $G(t)$ e $I(t)$, atribuidas al efecto de la actividad física ($G_{prod}(t)$, $G_{gly}(t)$, e $I_e(t)$) y la variación de la glucosa estable a lo largo del día ($G_{sc}(t)$). Tomando en cuenta la estrecha correlación existente entre variables, la variación o perturbación exógena desarrollada en cada una de las variables del sistema glucosa insulina tiene un efecto proporcional en cada variable, existiendo una armonía entre cada una de las dinámicas del sistema glucosa insulina.

Efecto de la actividad física en la glucosa

El efecto de la actividad física sobre la homeostasis de la glucosa está relacionado con la cantidad de glucosa producida por el hígado en presencia de actividad física (G_{prod}^a , 5), evitando así niveles de glucosa inferiores a los basales en el torrente sanguíneo.

Notas del manuscrito

1. *Definición de los parámetros del sistema: Debido a la extensa cantidad de parámetros en los modelos presentados, y con la finalidad de hacer más cómoda la lectura del manuscrito, en la sección de **Nomenclatura**, se presenta la descripción de cada uno de los parámetros presentados en el manuscrito.*

La tasa de captación hepática de glucosa ($G_{up}^a(t)$, 6) y la tasa de eliminación de insulina debida a los cambios fisiológicos debidos al ejercicio ($I_e^a(t)$, 7).

$$\dot{G}_{prod}^a(t) = a_1 PVO_2^{max,a}(t) - a_2 G_{prod}^a(t); \quad (5)$$

$$\dot{G}_{up}^a(t) = a_3 PVO_2^{max,a}(t) - a_4 G_{up}^a(t); \quad (6)$$

$$\dot{I}_e^a(t) = a_5 PVO_2^{max,a}(t) - a_6 I_e^a(t). \quad (7)$$

El porcentaje máximo de consumo de oxígeno (G_{prod}^a , 8) es la forma indirecta de cuantificar los niveles de actividad física realizados por un individuo. El porcentaje de consumo de oxígeno en condiciones normales no puede superar el 80% de intensidad, representado en (8).

$$PVO_2^{max,a}(t) = -0.8 PVO_2^{max,a}(t) + 0.8u(t). \quad (8)$$

La generación hepática de glucosa está definida por un umbral de gasto energético (A_{TH}^a , 9), que cuando existe un gasto energético más significativo que el valor umbral A_{TH}^a la tasa de glucogenólisis comienza a disminuir.

$$A_{TH}^a = -1.152u(t)^2 + 87.471u(t). \quad (9)$$

La intensidad integrada del ejercicio ($A^a(t)$, 10), se computa como el porcentaje de intensidad en la actividad física ($u(t)$) por encima del nivel basal. Cuando ($u(t) > 0$), hay actividad física, y cuando ($u(t) = 0$), comienza el período de recuperación, que marca el inicio de la repleción de las reservas de glucógeno mediante una elevación continua de la tasa de glucogenólisis hepática.

$$A^a(t) = \begin{cases} u(t) & u(t) > 0 \\ -\frac{A^a(t)}{0.001} & u(t) = 0 \end{cases} \quad (10)$$

La tasa de glucogenólisis durante la actividad física ($G_{gly}^a(t)$, 11) describe que mientras el valor de $A^a(t)$ se mantenga por debajo del valor umbral crítico (A_{TH}^a), hay suficiente

glucógeno disponible para mantener una tasa razonable de liberación de glucosa hepática. A medida que $A^a(t)$ alcanza A_{TH}^a , la tasa de cambio de la tasa de glucogenólisis disminuye a una tasa dada por K debido al agotamiento de las reservas de glucógeno hepático. Finalmente, cuando ($u(t) = 0$), comienza el período de recuperación de las reservas de glucógeno hepático.

$$\dot{G}_{gly}^a(t) = \begin{cases} 0 & A^a(t) < A_{TH}^a \\ K & A^a(t) \geq A_{TH}^a \\ -\frac{G_{gly}^a(t)}{T_1} & u(t) = 0 \end{cases} \quad (11)$$

Debido a la dificultad de medir la $PVO_2^{max,a}$, la forma más eficaz de obtener un porcentaje de intensidad física ($u^a(t)$, 12) es a través de la frecuencia cardiaca, teniendo en cuenta la frecuencia máxima (H_{Rmax}) y la frecuencia a lo largo del tiempo ($H_R(t)$).

$$u^a(t) = \frac{100 \cdot H_R(t)}{H_{Rmax}}. \quad (12)$$

Donde Lach et al. [73], define a la frecuencia cardiaca máxima como un cálculo relacionado con la edad del participante, la cual está dado por (13):

$$H_{Rmax} = 202.5 - 0.53 \cdot Edad. \quad (13)$$

Efecto de los factores fisiológicos en la glucosa

Debido al proceso homeostático de la glucosa en el organismo, es poco probable que la concentración plasmática de glucosa se mantenga en los niveles de concentración basales durante todo el día. Por ello, en este trabajo se propone el término glucosa en estado estacionario ($G_{st}^a(t)$, 14), que tiene en cuenta un valor de glucosa basal además de la variación de glucosa derivada del efecto del ciclo circadiano ($G_c^a(t)$) a lo largo del día (en relación con Mansell et al., [45]).

$$G_{st}^a(t) = G_0 + G_c^a(t). \quad (14)$$

El efecto del ciclo circadiano sobre la variación de la glucosa ($G_c^a(t)$), se describe en (15), donde se plantea un polinomio que describe la dinámica de este efecto respecto a la variación en el tiempo (t). Esta dinámica está acotada para todo un día en minutos a la siguiente condición $0 \leq t \leq 1440$. En caso de periodos de simulación superiores a un día, el tiempo debe ponerse a 0 al comienzo del día siguiente.

$$G_c^a(t) = g_1^a t^3 + g_2^a t^2 + g_3^a t + g_4^a; \quad (15)$$

3.3.2 Representación “B”. Homeostasis de la glucosa en una persona aparentemente sana

En contraste con la representación anterior, la representación “B” está centrada en describir de forma más generalizada el comportamiento de la glucosa en respuesta a efectos exógenos como el ciclo circadiano, la actividad física y la sensibilidad a la insulina. La Figura 10, presenta un diagrama a bloques de la estructura de la representación “B”, la cual es detallada a lo largo de este apartado.

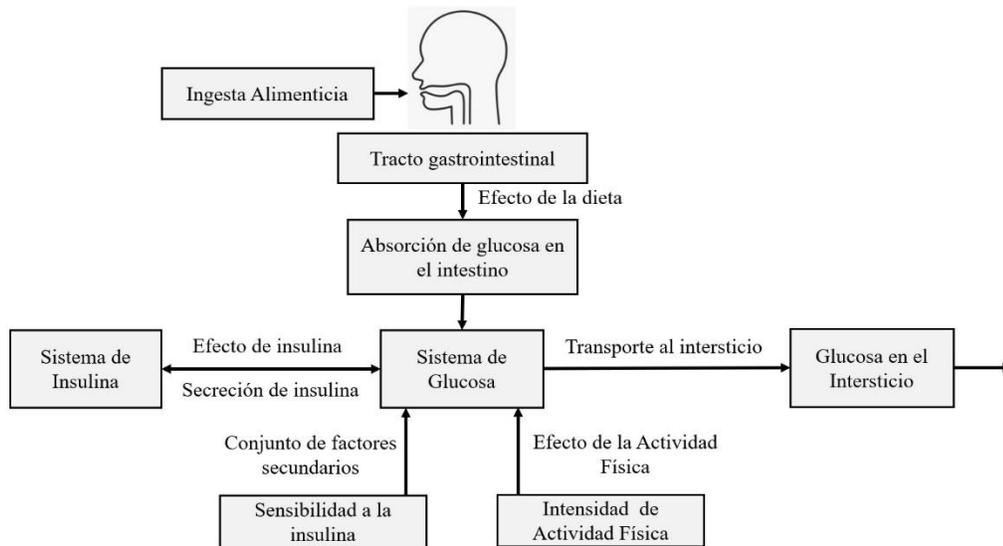


Figura 10. Esquema de la representación matemática "B" en una persona aparentemente sana.

El modelo está basado en el comportamiento de tres fenómenos principales de la glucosa relativos a la glucosa ($G^b(t)$, 16), la insulina ($I^b(t)$, 17) y la absorción de glucosa en el intestino ($P_s^b(t)$, 18). En el caso de la glucosa intersticial ($G_{sc}^b(t)$, 19) la representación es análoga al modelo “A”.

$$\dot{G}^b(t) = -P_G[G^b(t) - G_0^b + \epsilon(t)] - SI^b(t)[G^b(t)I^b(t) - G_0I_0] + k_2P_s^b(t) - \eta_G G_{sc}^b(t); \quad (16)$$

$$\dot{I}^b(t) = -[\eta_I](I^b(t) - I_0^b) + \gamma[G^b(t) - h]^+ t; \quad (17)$$

$$\dot{P}_s^b(t) = k_{VG}(P_x^b(t) + P_c^b(t)) - k_1P_s^b(t); \quad (18)$$

$$\dot{G}_{sc}^b(t) = k_{sc}[G^b(t) - G_{sc}^b(t)]. \quad (19)$$

La dinámica de la glucosa ($G^b(t)$, 16) contempla cuatro fenómenos principales, el retorno a los niveles basales de glucosa (G_b), el efecto de la sensibilidad de la insulina (SI), el aumento de la glucosa proveniente del intestino ($P_s^b(t)$, 18), y el decremento de la glucosa proveniente del desarrollo de actividad física (ϵ). La dinámica de la insulina ($I^b(t)$, 17) contempla el retorno a los niveles basales de la concentración de insulina (I_b) y la generación de insulina por parte de las células β en el páncreas (γ), definida en Kaveh et al. [36]. La absorción de glucosa en el intestino ($P_s^b(t)$, 18) toma en cuenta la asimilación de los hidratos de carbono respecto la tasa de distribución de la glucosa en el intestino (P_x, P_c), además de contemplar la transferencia en que se transporta la glucosa del estómago al intestino

Efecto de la actividad física en la glucosa

El efecto de la actividad física sobre la reducción de glucosa se representa en la ecuación central de la dinámica de la glucosa ($G^b(t)$, 16), concretamente con la intensidad de la actividad física ($\epsilon(t)$), que se calcula de forma similar a (12) con la particularidad de la consideración de la adición del coeficiente máximo de actividad física (ϵ_{max}), obteniendo una representación similar que se muestra en (20).

$$\epsilon(t) = \frac{100 \cdot H_R(t)}{H_{Rmax}} \epsilon_{max}. \quad (20)$$

Efecto de los factores fisiológicos en la glucosa

La sensibilidad a la insulina ($SI^b(t)$, 21) hace referencia al ciclo circadiano del organismo representado por funciones gaussianas ($g_{1-3}^b(t)$), el efecto de la fatiga ($\sigma(t)$) y el estrés ($\varphi(t)$), se define en Mansell et al. [45].

$$SI^b(t) = [SI_1^b g_1^b(t) + SI_2^b g_2^b(t) + SI_3^b g_3^b(t)][1 - \sigma(t) - \varphi(t)] \quad (21)$$

La representación de las funciones del ciclo circadiano es definida en (22). Denotando en los subíndices de g_{1-3} el número de función referente al periodo del día analizado.

$$g_{1-3}(t) = c_{x_n} e^{-\frac{(t-c_{y_n})^2}{2c_{z_n}^2}} \quad (22)$$

Las condiciones paramétricas de cada función del ciclo circadiano son definidas de la siguiente manera (23):

$$\begin{aligned} \forall g_1(t): \\ c_{x1} = \begin{cases} c_{x1} = 1 & t < 510 \\ c_{x1} = 1 & 510 \leq t < 805 \\ c_{x1} = 0.5 & 805 \leq t < 1440 \end{cases}; c_{y1} = \begin{cases} c_{y1} = 510 & t < 510 \\ c_{y1} = 510 & 510 \leq t < 805 \\ c_{y1} = 1440 & 805 \leq t < 1440 \end{cases} \\ c_{z1} = \begin{cases} c_{z1} = 434 & t < 510 \\ c_{z1} = 94 & 510 \leq t < 805 \\ c_{z1} = 215 & 805 \leq t < 1440 \end{cases} \\ \forall g_2(t): \\ c_{x2} = \{1 \quad 0 < t < 1440\}; c_{y2} = \{720 \quad 0 < t < 1440\}; \\ c_{z2} = \{90 \quad 0 < t < 1440\} \end{aligned} \quad (23)$$

$$\begin{aligned} \forall g_3(t): \\ c_{x3} = \begin{cases} c_{x3} = 0.5 & t < 630 \\ c_{x3} = 1 & 630 \leq t < 960 \\ c_{x3} = 1 & 960 \leq t < 1440 \end{cases}; c_{y3} = \begin{cases} c_{y3} = 0 & t < 630 \\ c_{y3} = 960 & 630 \leq t < 960 \\ c_{y3} = 960 & 960 \leq t < 1440 \end{cases} \\ c_{z3} = \begin{cases} c_{z3} = 200 & t < 630 \\ c_{z3} = 106 & 630 \leq t < 960 \\ c_{z3} = 400 & 960 \leq t < 1440 \end{cases} \end{aligned}$$

Donde c_x es la altura máxima de las crestas de las funciones del ciclo circadiano, c_y representa el instante de tiempo en que la función alcanzará su punto máximo (min) y c_z simboliza la desviación estándar de cada función (min). La [Figura 11](#) presenta el comportamiento de las tres funciones gaussianas representativas ciclo circadiano propuesto. Cada una función está acotada entre un valor del cero al uno, y su comportamiento a lo largo del tiempo define el porcentaje de sensibilidad de insulina ($SI^b(t)$) aportado a la función del ciclo circadiano. Durante el primer tercio del día, la función $g_1(t)$ alcanza sus mayores niveles, mientras que $g_2(t)$ se mantiene estable y $g_3(t)$ tiene un decremento en su nivel. En el segundo tercio del día $g_2(t)$ alcanza su valor máximo, y $g_3(t)$ comienza a crecer hasta llegar a su nivel máximo a inicios del tercer tercio del día. En este momento, el valor de $g_1(t)$ comienza a elevarse hasta llegar a un valor de 0.5 al final del día, por su parte $g_3(t)$ decae hasta 0.5, y $g_2(t)$ se mantiene estable en cero.

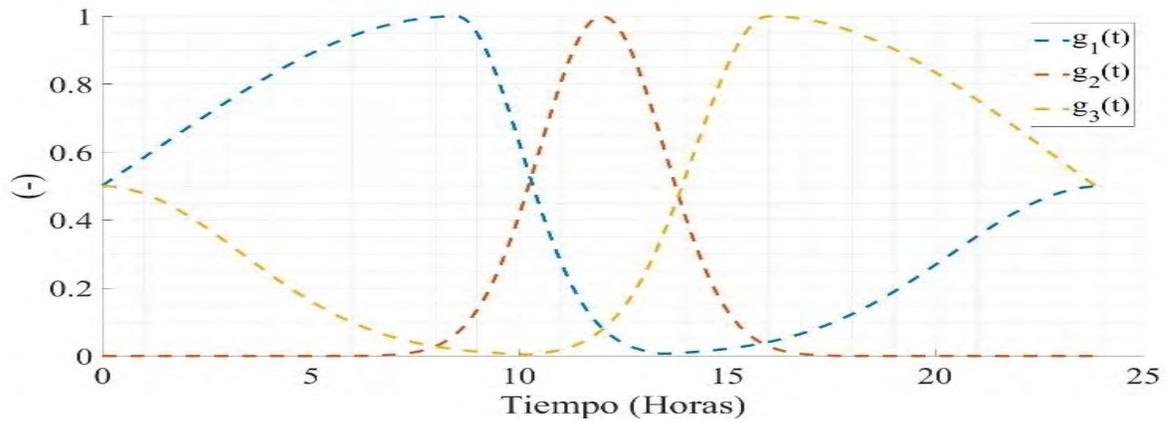


Figura 11. Funciones del ciclo circadiano.

3.4 Homeostasis de la glucosa en personas con riesgo de padecer DMT2

La homeostasis de la glucosa en personas con factores de riesgo presenta una degradación en el proceso de regulación de la glucosa, generando concentraciones de glucosa mayores en comparación con la de una persona aparentemente sana. Siendo un fenómeno poco estudiado y tomando en cuenta lo anteriormente expuesto, es de gran interés generar representaciones de este fenómeno para la generación de proyecciones sobre la evolución de la degradación en la homeostasis de la glucosa hacia una condición de diabetes.

3.4.1 Representación “C”. Homeostasis de la glucosa en persona con factor de riesgo

De manera análoga a la representación A de personas aparentemente sanas, la representación propuesta del fenómeno de la glucosa en personas con condiciones facilitadoras de diabetes es basada en la representación propuesta por Bergman et al. [60]. Para este caso, considerando las limitaciones sobre la información destinada a este tema, partimos de una representación mínima acotada a describir la dinámica de la glucosa e insulina ante el efecto de la dieta y la variación basal a lo largo del día. La Figura 12, presenta un esquema a bloques de la representación “C”, la cual es descrita a continuación.

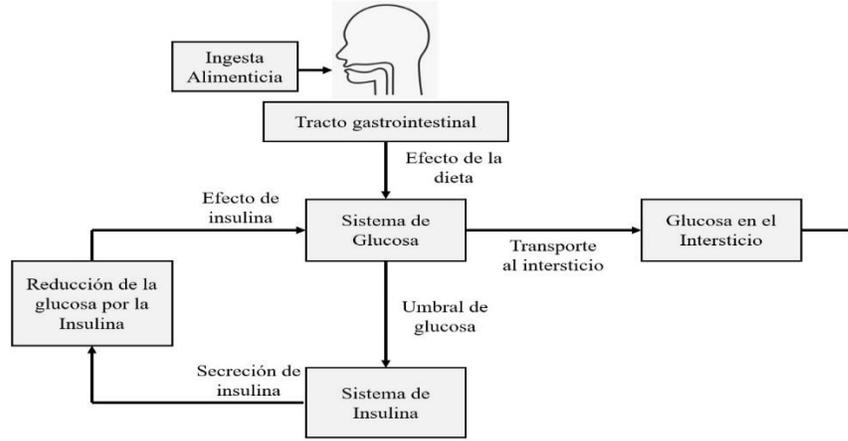


Figura 12. Esquema gráfico de la representación matemática “C” en una persona con factores de riesgo de padecer diabetes tipo 2.

El modelo matemático consta de cuatro principales dinámicas a describir, la dinámica de la concentración de glucosa ($G^c(t)$, 24), el efecto reductor de la insulina en la glucosa ($X^c(t)$, 25), el comportamiento de la insulina ($I^c(t)$, 26), y el retraso existente entre la glucosa en el plasma y el intersticio ($G_{sc}^c(t)$, 27).

$$\dot{G}^c(t) = -p_1[G^c(t) - G_{st}^c(t)] - X^c(t)G^c(t) + p_4G_{int}(t); \quad (24)$$

$$\dot{X}^c(t) = -p_2X^c(t) + p_3[I^c(t) - I_0^c]; \quad (25)$$

$$\dot{I}^c(t) = -\eta[I^c(t) - I_b^c] + \gamma[G^c(t) - h]t; \quad (26)$$

$$\dot{G}_{sc}^c(t) = k_{sc}[G^c(t) - G_{sc}^c(t)]. \quad (27)$$

La variación del estado basal de la glucosa ($G_{st}^c(t)$, 28) está definido por una concentración basal de glucosa (G_0^c) y la dinámica adicionada del efecto del ciclo circadiano en la glucosa ($G_c^c(t)$)

$$G_{st}^c(t) = G_0^c + G_c^c(t). \quad (28)$$

La representación del efecto del ciclo circadiano sobre la variación de la glucosa en una persona con factores de riesgo ($G_c^c(t)$, 29) es análoga al de una persona sana ($G_c^a(t)$, 15), siendo la variación paramétrica la distinción entre cada representación.

$$G_c^c(t) = g_1^c t^3 + g_2^c t^2 + g_3^c t + g_4^c; \quad (29)$$

3.5 Ingesta alimenticia

La ingesta alimenticia es el principal factor exógeno que modifica la dinámica de la glucosa e insulina. Este fenómeno genera una elevación en los niveles de glucosa los cuales son regulados por medio de la segregación de insulina. Idealmente la dieta es modelada por medio de funciones exponenciales, donde se contempla una elevación en los niveles de glucosa instantánea, que es seguida de un decaimiento exponencial. Parte de las representaciones de la absorción de hidratos de carbono en el sistema glucosa insulina son las siguientes:

- **Absorción de hidratos de carbono por Chen et al. [74]:** En este trabajo, se presenta la representación característica del efecto de la absorción de hidratos de carbono ($P_x(t)$, 30) descrito anteriormente, donde después de una elevación se presenta un decremento exponencial hasta llegar a niveles basales.

$$P_x(t) = Intake \frac{t}{b^2} e^{-\frac{t_{intake}}{2b}} \quad (30)$$

- **Absorción de hidratos de carbono de lenta y rápida absorción por Rodríguez-Herrero et al. [75]:** En comparativa con Chen et al. [74], Rodríguez-Herrero presenta dos tipos de representaciones, una enfocada en la absorción de hidratos de carbono de lenta absorción ($P_x(t)$, 31) y otra para describir el efecto de los hidratos de carbono de rápida absorción ($P_c(t)$, 32) siendo más particularizada para la descripción de fenómenos alimenticios.

$$P_x(t) = D_{meal} \frac{r_1 r_2}{r_2 - r_1} (e^{-r_1 t_{intake}} - e^{-r_2 t_{intake}}); \quad (31)$$

$$P_c(t) = D_{snack} \frac{r_3 r_4}{r_4 - r_3} (e^{-r_3 t_{intake}} - e^{-r_4 t_{intake}}). \quad (32)$$

3.5.1 Representación propuesta

Debido a los procesos autorregulatorios del organismo, en el caso de personas sanas y con factores de riesgo, la suposición de los modelos de ingesta anteriormente descritos omite el efecto de estos fenómenos en los modelos matemáticos de la ingesta alimenticia. Basado en ello, es este trabajo se plantea una nueva manera de representar la ingesta alimenticia, denominándola como el “Efecto de la alimentación en la variación de la glucosa-insulina” ($G_{int}(t)$, 33). Este fenómeno es descrito por una señal oscilatoria subamortiguada en

conjunto de una función gaussiana. Esta representación está enfocada en emular el comportamiento de aquellos procesos homeostáticos difícilmente perceptibles que generan oscilaciones en los niveles de glucosa después de cada ingesta [15].

$$G_{int}(t) = k_{int} \cdot Intake \left(\frac{2t_I [\sin t_I^2 \cdot \cos(1) - t_I^2 \cos t_I^2 \cdot \sin(1)]}{t_I^{k_s} - 1} \right) + f_G(t); \quad (33)$$

La adición de la función gaussiana ($f_G(t)$, 34) en la señal oscilatoria sub amortiguada puede ser utilizada u omitida de acuerdo con la aplicación del modelo. El objetivo de esta función en la adición del efecto glucosa-insulina es de gran interés cuando se busca generar particularidad entre cada ingesta, debido a que el comportamiento entre cada ingesta presenta ligeras variaciones según la hora del día y diversos factores exógenos presentados a lo largo del día. Siendo esta función aquella con la cual es posible generar una elevación o descenso en el efecto de la alimentación en el sistema glucosa insulina dentro del periodo de la absorción de los alimentos en el organismo. La variable de tiempo (t_I , 35) en $G_{int}(t)$ es definida por el tiempo de ingesta t_{intake} , el cual varía respecto al número de ingestas desarrolladas a lo largo del día.

$$f_G(t) = k_a e^{-\left(\frac{(t-k_p)^2}{2k_c^2}\right)}; \quad (34)$$

$$t_I = k_t \cdot t_{intake}. \quad (35)$$

Contraste entre modelos de ingesta

Tomando en cuenta las representaciones de la absorción de hidratos de carbono definidas en la literatura y la representación del efecto de la ingesta alimenticia en el sistema glucosa-inulina, en la Figura 13, se muestran los comportamientos de cada una de las representaciones tomando en cuenta mismas condiciones de ingesta alimenticia (265g de CHO). La dinámica de la representación de Chen [74] (línea azul) y de Rodríguez-Herrero [75] en hidratos de lenta absorción (línea amarilla) tienen un comportamiento semejante con variaciones mínimas en los tiempos de elevación y picos máximos de glucosa. Caso contrario a lo que sucede en la dinámica de los hidratos de rápida absorción (línea roja) donde su pico máximo es mayor y el tiempo de descenso es mucho menor. La representación propuesta (línea magenta) alcanza un pico máximo alrededor de los 45 minutos, considerando tiempos mayores de absorción de hidratos, y tiene un pico máximo menor en comparación con las

otras representaciones. El modelo propuesto contempla oscilaciones de glucosa derivadas de los procesos autorregulatorios del organismo, siendo aquellos valores negativos el efecto de una elevada segregación de insulina producto del pico de insulina desarrollado por el alimento.

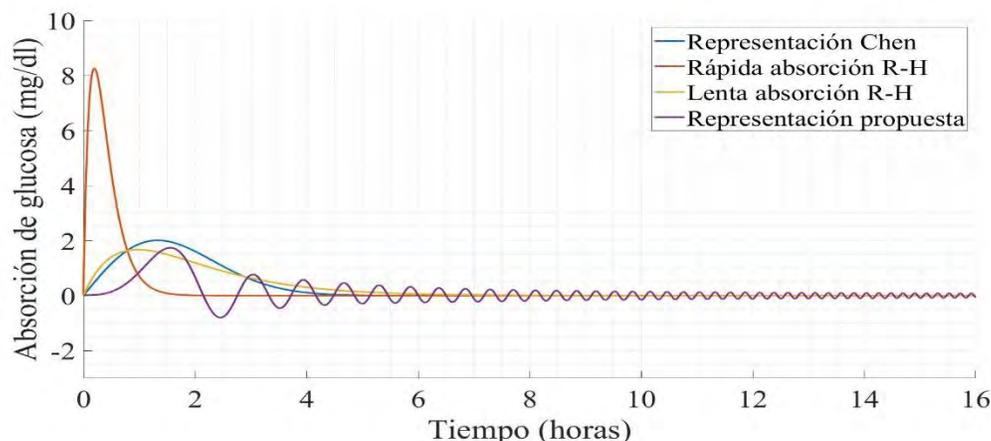


Figura 13. Comportamiento del efecto de la dieta en los diferentes modelos analizados.

3.6 Sumario del Capítulo III

En este apartado se tocaron los temas referentes a la formulación matemática de los modelos de glucosa-insulina propuestos, siendo importante destacar que la principal particularidad de cada uno de los modelos planteados está enfocada en la practicidad para ser utilizados como modelos de referencia en diferentes áreas de interés. Teniendo una aproximación de la homeostasis de la glucosa en una persona aparentemente sana y aquella con factores de riesgo, la cual puede ser complementada con la representación de ingesta propuesta que está enfocada específicamente para este tipo de perfiles debido a que existe un funcionamiento adecuado y degradado del proceso homeostático, siendo contribuciones clave en este proyecto de investigación.

3.7 Referencias destacadas del Capítulo III

Tomando en cuenta las referencias citadas en este capítulo, en la [Tabla 6](#), se presentan las referencias más importantes del [Capítulo III](#), donde se describen las características generales de cada trabajo referenciado y se integra su importancia para el desarrollo del trabajo de tesis.

Tabla 6. Referencias destacadas del Capítulo III.

No.	Título	Autor/Año	Importancia en el trabajo
1	“Blood glucose regulation via double loop higher order sliding mode control and multiple sampling rat.”	Kaveh et al. 2008 [36]	Representación enfocada para el desarrollo delo modelo propuesto respecto al perfil de personas sanas.
2	“Mathematical model of blood glucose dynamics by emulating the pathophysiology of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus.”	López-Palau et al. 2020 [61]	Modelo matemático enfocado en describir las dinámicas de una persona con DMT2.
3	“Glucose-insulin mathematical model for the combined effect of medications and lifestyle of Type 2 diabetic patients.”	Ahdab et al. 2021 [63]	Modelo enfocado en DMT2 considerando el uso de fármacos en el modelo.
4	“Incorporating long-acting insulin glargine into the UVA/Padova type 1 diabetes simulator for in silico testing of MDI therapies.”	Visentin et al. 2019 [66]	Modelo de la homeostasis de personas con DMT2, donde se toma en cuenta el efecto de diversas hormonas en la variación de la glucosa.
5	“Estimation of secondary effect parameters in glycemic dynamics using accumulating data from a virtual type 1 diabetic patient.”	Mansell et al. 2015 [45]	Interpretación matemática del efecto de factores exógenos (Estrés, fatiga y actividad física) en el sistema Glucosa-Insulina.

Capítulo IV. Caracterización de los modelos matemáticos

Resumen

El presente capítulo define la metodología para llevar a cabo el proceso de caracterización de los modelos matemáticos propuestos. En éste, se definen los aspectos de experimentación desarrollada en personas, los procesos para la generación de la entrada del sistema y el tratamiento de señal aplicado. A demás, se definen los pasos a seguir para el desarrollo del algoritmo del Filtro de Kalman Extendido Dual. Este algoritmo es necesario para la estimación de estados y parámetros con incertidumbre paramétrica del sistema. Tomando en cuenta la variabilidad existente en los parámetros estimados del sistema, se desarrolló un proceso de optimización de Levenberg-Marquardt, para encontrar los valores mínimos locales en los cuales los modelos presentan un desempeño adecuado. Para facilitar el entendimiento de cada uno de los procesos desarrollados, a lo largo de este trabajo, se presentan esquemas y algoritmos de cada procedimiento generado.

Abstract

This chapter defines the methodology to carry out the characterization process of the proposed mathematical models. This chapter defines the aspects of experimentation developed in people, the processes for generating the system input, and the applied signal treatment. In addition, we define the steps followed to develop the Dual Extended Kalman Filter algorithm. This algorithm is necessary for estimating states and parameters with parametric uncertainty of the system. Considering the existing variability in the estimated parameters of the system, we develop a Levenberg-Marquardt optimization process to find the local minimum values in which the models present an adequate performance. To facilitate the understanding of each of the developed processes, schemes and algorithms of each generated procedure are presented throughout this work.

Resumen gráfico

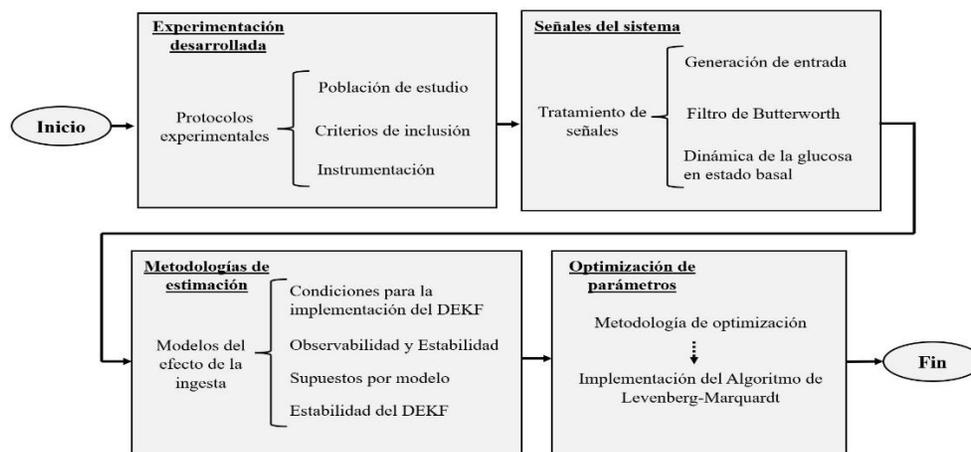


Figura 14. Resumen gráfico Capítulo IV.

4.1 Introducción Capítulo IV

En la literatura, existen una gran diversidad de modelos matemáticos sobre la homeostasis de la glucosa basados en ecuaciones diferenciales ordinarias. La manera de caracterizar los parámetros de los modelos es de acuerdo con condiciones paramétricas medibles del sistema y un ajuste por medio de técnicas de optimización [76]. Existen dos principales pruebas experimentales para la caracterización de este tipo de modelos, las pruebas de tolerancia a la glucosa oral e intravenosa, como es el caso de Contreras et al. [77] y López-Palau et al. [61]. Este tipo de pruebas cuenta con limitaciones en la cantidad de muestras y la duración de la experimentación, excluyendo el efecto de diversos procesos regulatorios que suceden en el organismo posterior a la experimentación desarrollada. Siendo la medición continua de glucosa una alternativa para contemplar periodos de experimentación más extensos y captar el efecto de aquellos procesos autorregulatorios en mayor profundidad.

Contreras et al. [77] desarrolla un modelo matemático del sistema Glucosa-Insulina, en éste, se utilizan pruebas de tolerancia a la glucosa oral para la caracterización de los parámetros. El modelo es caracterizado con una cohorte de 407 pacientes aparentemente sanos. El desempeño del modelo fue evaluado por medio de un análisis de correlación entre la concentración de glucosa experimental y la calculada con el modelo matemático, obteniendo un $R^2=0.978$ en el caso de la concentración de glucosa. Pompe et al. [78], presenta una serie de simulaciones de pruebas de tolerancia a la glucosa oral e intravenosa para la caracterización de parámetros de tres modelos de dinámicos de personas con diabetes. Se caracterizaron los modelos de Sorensen [56], Hovorka [29] y UVA Padua [34] fortaleciendo la caracterización de los fenómenos fisiológicos y garantizando un buen funcionamiento respecto a la población analizada. Heffer et al. [79] presentaron el desarrollo de un modelo matemático enfocado en pruebas de tolerancia a la glucosa e insulina para personas aparentemente sanas, con prediabetes y con diabetes.

Este tipo de pruebas generan mediciones de la concentración de la glucosa en sangre durante un tiempo no mayor a dos horas, en ellas se analiza el comportamiento de la glucosa ante una ingesta de hidratos de carbono definida y se analiza el nivel de elevación de la glucosa en sangre y su tiempo de absorción en el organismo. En Heffer et al. [79], la identificación paramétrica del modelo fue desarrollada por medio de la solución del problema

de Cauchy, donde este modelo representa una variante para la evaluación de los cambios en las concentraciones de glucosa e insulina en sangre provenientes de una carga de glucosa exógena. Morettini et al. [76] desarrollan un modelo mínimo de las dinámicas de glucagón respecto a pruebas de tolerancia a la glucosa oral. Para ello se generaron 100 variaciones de pruebas de tolerancia a la glucosa basadas en pacientes virtuales. La sencillez del modelo permite una caracterización de los parámetros con una aproximación más realista al entorno fisiológico, permitiendo un uso adecuado en el desarrollo de pruebas clínicas.

Tomando en cuenta las metodologías experimentales para la caracterización de los modelos de Glucosa-Insulina, en este trabajo se propone una alternativa de caracterización respecto a mediciones continuas de concentración de glucosa en sangre. A diferencia de las pruebas de tolerancia a la glucosa donde solamente se capturan dos horas de mediciones de glucosa en sangre, en las pruebas de medición continua de glucosa se logra capturar la dinámica de la glucosa en sangre durante 24 horas. La aplicación de mediciones de glucosa continua en el proceso de caracterización busca capturar de mejor manera los fenómenos glucémicos que suceden a lo largo del día, siendo la principal ventaja en comparación con los métodos utilizados en la literatura, donde los factores exógenos y autorregulatorios en el organismo no son capturados debido al escaso tiempo de medición con el que se cuenta. Las mediciones continuas de glucosa en el método de caracterización planteado son una alternativa económicamente viable y de menor grado de invasión para el paciente, siendo una alternativa adecuada para el desarrollo de este tipo de estudios de investigación.

4.2 Metodología de desarrollo de los modelos

En este trabajo se presenta una alternativa para el desarrollo de modelos matemáticos; esta alternativa se desarrolla considerando la estructura de los modelos de caja gris en los cuales hay ausencia de mediciones de estados y parámetros del sistema.

La [Figura 15](#), muestra los pasos de la metodología propuesta de acuerdo con las necesidades del modelo matemático a desarrollar. En primer lugar, se obtuvo la señal de entrada del sistema (el efecto de la alimentación en el sistema). Se procesó la señal obtenida, y una vez obtenidos los datos necesarios para la caracterización, se propuso la representación matemática del sistema Glucosa-Insulina. De acuerdo con la representación propuesta y considerando las entradas y salidas del sistema, se desarrolló un análisis de observabilidad

para evaluar si era posible aplicar un Filtro de Kalman Dual Extendido (DEKF). Una vez confirmada la observabilidad del sistema, se estimaron los parámetros y estados no medibles. Teniendo en cuenta la elevada variación paramétrica a lo largo del tiempo y para garantizar la estabilidad del modelo propuesto, se calcularon los valores mínimos locales en los que el modelo no lineal obtiene el mejor rendimiento con respecto a los datos experimentales de glucosa. Basándose en el análisis de correlación de Spearman, se desarrolló el proceso de validación del modelo. Por último, considerando el teorema de estabilidad de Lyapunov y generando posibles escenarios de variabilidad paramétrica, se confirmó la estabilidad del modelo.

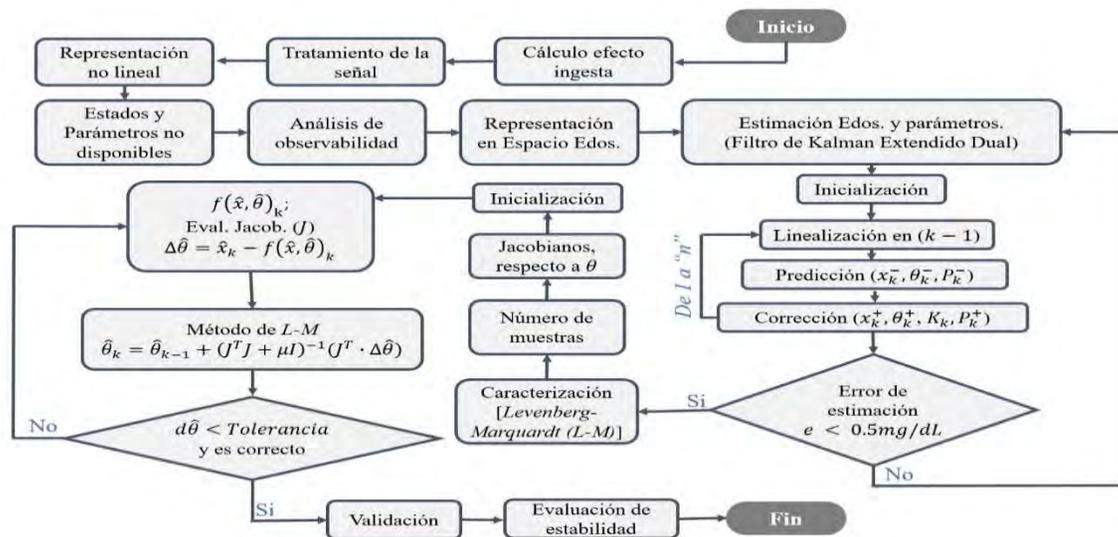


Figura 15. Metodología del proceso de estimación.

4.3 Experimentación para el desarrollo de modelos

En este proyecto se trabajó con muestras de glucosa continua en diferentes perfiles glucémicos provenientes de diferentes grupos de personas aparentemente sanas y con factores de riesgo de padecer DMT2. Al trabajar con muestras de personas, en este proyecto de investigación fue necesario el desarrollo de un protocolo de experimentación evaluado por un comité de ética que garantiza el bienestar de los individuos.

4.3.1 Protocolos experimentales

En este trabajo se desarrolló un protocolo de experimentación titulado “Caracterización de modelos matemáticos sobre la homeostasis de la glucosa en la

población mexicana con diabetes tipo 2 y aquellos con factores de riesgo”. En este protocolo se detallaron las características de la experimentación y los procedimientos aplicados en ella, estos aspectos fueron evaluados y aprobados por el Comité de Ética de la facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CONBIOETICA-17-CEI-003-201-81112). La [Tabla 7](#), presenta los aspectos generales del protocolo experimental, definiendo la población de estudio, el tamaño muestral, los recintos donde se llevó a cabo las pruebas, la instrumentación a utilizar y el periodo de vigencia del protocolo.

Tabla 7. Descripción general del protocolo de investigación.

No.	Descripción
1	Estudio longitudinal de carácter observacional, enfocado en una muestra poblacional de 150 participantes (50 sujetos con DMT2, 50 sujetos con prediabetes y 50 sujetos sanos).
2	Centro de trabajo: Clínica de Nutrición y Orientación Alimentaria de la Facultad de Nutrición de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM).
3	Experimentación: Se desarrollará monitorización de las concentraciones de glucosa en el intersticio a personas con diagnóstico de DMT2, con prediabetes y sanos (sin diagnóstico de DM y con glucosa capilar en ayunas menor a 100 mg/dl). Se desarrollará una prueba de calorimetría indirecta y una serie de formularios para conocer el estado físico, fisiológico y social de los participantes.
4	Instrumentación: Se utilizarán sensores de monitoreo continuo de glucosa en el intersticio “FreeStyle libre®”, báscula TANITA (BC-545 Segmental®), estadiómetro portátil, marca (SECA modelo 213®), calorímetro indirecto (Korr), formatos de evaluación del estado físico, fisiológico y social de los participantes.
5	Periodo del estudio: junio 2022 a junio 2023.
6	Integrantes: Alexis Alonso Bastida; D. Azucena Salazar Piña; Manuel Adam Medina y Jorge Alejandro Portillo Jacobo.

4.3.2 Población de estudio

La población del estudio está compuesta por dos grupos de personas. El primer grupo está integrado por 50 personas sin diagnóstico de diabetes, sin enfermedades crónico-degenerativas y con mediciones continuas de glucosa por debajo de 170 mg/dl a lo largo del día. Esta población está compuesta por 35 mujeres y 15 hombres de entre 25 a 55 años, con una condición de peso saludable (entre un índice de masa corporal 18.5 a 24.9 para los hombres y 25 a 29.9 en el caso de las mujeres). El segundo grupo se compone de 50 personas con factores de riesgo, compuesto por 25 mujeres y 25 hombres entre 25 a 55 años, con glucosas pico a lo largo del día no mayores a 200 mg/dl, historial familiar de diabetes, sobrepeso (entre un índice de masa corporal 25 a 29.9 para ambos sexos) y con alguna enfermedad crónico-degenerativa diferente a la diabetes.

4.3.3 Criterios de inclusión

En el presente estudio se consideraron solamente a los participantes que se encontraran dentro de un rango de edad entre los 25 a 55 años, que contaran con mediciones de antropometría completas, que hicieron uso adecuado de los instrumentos de medición asignados (Diarios de alimentos, de actividad física y mediciones de glucosa), que contaran con mediciones completas de glucosa intersticial a lo largo del día, que tuvieran una medición de glucosa intersticial en ayunas, y que no tuvieran un diagnóstico de diabetes. En la población de personas sanas se incluyeron a aquellos participantes con normo peso, que no tuvieran ninguna enfermedad crónico-degenerativa diagnosticada y que tuvieran una glucosa capilar en ayunas menor a 100 mg/dl. En el caso de la población de personas con factores de riesgo se consideró que el participante contara con algún factor como obesidad, historial familiar de diabetes, presencia de alguna enfermedad crónico-degenerativa y con una glucosa capilar entre 100 a 126 mg/dl. Al aplicar los criterios de inclusión descritos, en el primer grupo se contó con 14 personas sin diagnóstico de diabetes (5 mujeres y 9 hombres), de las cuales se obtuvieron un total de 124 conjuntos de muestras de glucosa continua, equivalentes a 124 días de medición. El grupo de personas con factores de riesgo se contó con 29 personas (16 mujeres y 13 hombres), de las cuales se obtuvieron un total de 187 conjuntos de mediciones de glucosa que son equivalentes a 187 días de medición.

4.3.4 Instrumentación

Para la obtención de las mediciones continuas de glucosa se utilizó el sistema de monitoreo continuo de glucosa intersticial (*Freestyle libre*, marca Abbott®). Las mediciones corporales se obtuvieron por medio de una báscula de bioimpedancia (BC-545 Segmental, marca Tanita®) y un estadímetro. Para la medición de glucosa capilar se implementó el sistema *Accu-Check Instant* marca Roche®. En adición, se utilizó un diario de ingesta alimenticia y actividad física para contar los macronutrientes e intensidad de actividad física desarrollada.

4.4 Tratamiento de señales del sistema

En este estudio, se contó con la medición de glucosa intersticial para el desarrollo de los modelos matemáticos. De esta medición es posible obtener un aproximado de la glucosa

en plasma, considerando un desfase de 15 minutos entre la glucosa en plasma e intersticial (Stout et al. [72]). El instrumento de medición de glucosa utilizado genera una medición cada 15 minutos, obteniendo por día un total de 94 mediciones de glucosa. Bajo esta situación, se desarrolló una interpolación de las mediciones para elevar el número muestral, existiendo un total de 10 mediciones entre cada una de las mediciones de glucosa, contando con un total de 940 mediciones por día, equivalentes a 1.5 minutos entre cada medición.

4.4.1 Generación de la entrada

Para generar la entrada del DEKF, en este trabajo se calculó el efecto de la alimentación en el sistema Glucosa-Insulina, para ello se tomó como referencia el modelo utilizado en Onofre et al. [80] y la ecuación de Aguilera et al. [59], el cual modelo está definido por cuatro variables, Glucosa (G , 36), reducción de la glucosa (X , 37), Insulina (I , 38), y la concentración de glucosa intersticial (G_{sc} , 39).

$$G_{k+1} = -p_1[G_k - G_b] - X_k G_k + d_k \quad (36)$$

$$X_{k+1} = -p_2 X_k + p_3 [I_k - I_b] \quad (37)$$

$$I_{k+1} = -n[I_k - I_b] + \gamma[G_k - h]t_k \quad (38)$$

$$G_{sc_{k+1}} = \frac{G_k - G_{sc_k}}{5R_{utl}}. \quad (39)$$

Con base en las ecuaciones (36-39) despejamos el efecto de la perturbación (d_k) en (36). Tomando en cuenta que existen diversos factores no medibles del sistema, a esta perturbación le denominaremos efecto de la alimentación en el sistema glucosa insulina, ya que integra el efecto de la ingesta alimenticia y engloba aquellos procesos autorregulatorios del organismo no contemplados en el modelo. El resultado de dicho efecto es presentado en (40).

$$d_k = \frac{[x_{2_{k+1}} - x_{2_k}]}{t_s} - [p_1 \cdot (x_{1_k} - G_b) - x_{2_k} x_{1_k}]. \quad (40)$$

Con la ecuación del efecto alimenticio, se procedió a considerar las condiciones iniciales de los estados del modelo, así como los parámetros definidos en [80] y [59]. Donde basado en las mediciones de Concentración de glucosa en plasma (G_k) y en el intersticio (G_{sc_k}) se calculó dicho efecto. La Figura 16, presenta el comportamiento de la glucosa en cuatro principales gráficas, donde en la gráfica superior izquierda, muestra las mediciones de glucosa en plasma y en el intersticio, mientras que en las gráficas ubicadas a la derecha

presenta las dinámicas de la insulina y la reducción de glucosa. La gráfica inferior izquierda presenta la dinámica del efecto de la alimentación en el sistema Glucosa-Insulina, donde a lo largo del tiempo, se presentan diversos picos derivados de la interpolación de la muestra.

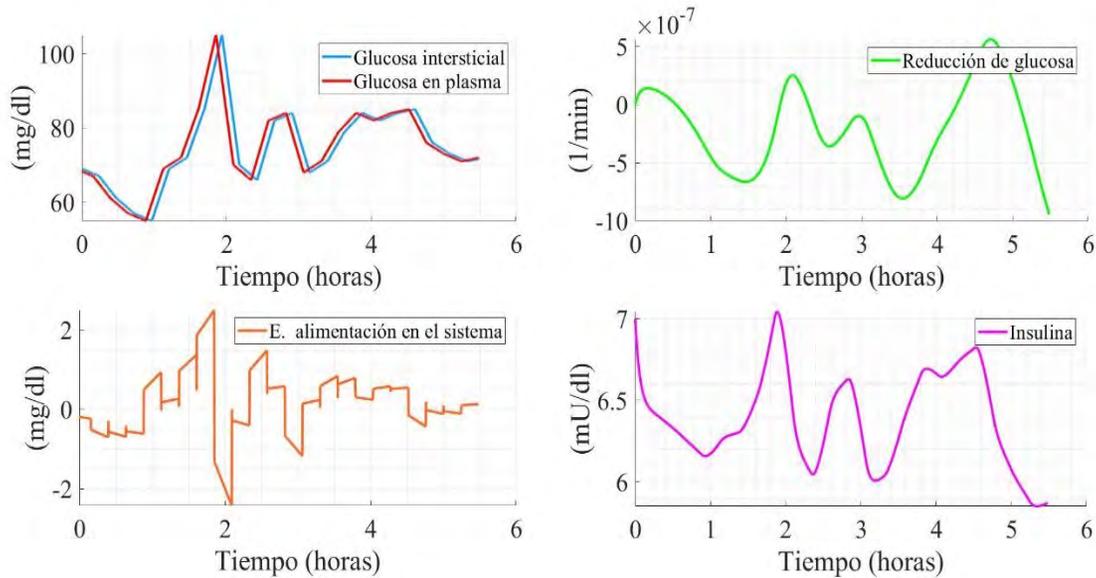


Figura 16. Dinámicas del sistema para el cálculo del efecto de la alimentación en el sistema Glucosa-Insulina.

Tomando en cuenta los cambios abruptos en la señal del efecto de la alimentación en el sistema. Con la finalidad de suavizar los cambios abruptos de la señal, en este trabajo se implementó un filtro de Butterworth de orden 2, para su aplicación utilizamos la función de transformada rápida de Fourier para calcular la frecuencia y amplitud de la señal, haciendo uso de la herramienta `fft(señal)` del software MATLAB R2021b. Con el valor de la frecuencia se utilizaron las herramientas `[num den]=butter(n_fb,wn,'low');` `tf(num,den);` y `filter(num,den,señal)` de MATLAB R2021b para el desarrollo del filtro de Butterworth. Obteniendo la función de transferencia del filtro (41).

$$G(s) = \frac{0.0007336 s^2 + 0.001467 s + 0.0007336}{s^2 - 1.922 s + 0.9249}. \quad (41)$$

La Figura 17, presenta el resultado del filtrado de la señal para un conjunto de mediciones de glucosa, donde la línea en color azul presenta la señal original, mientras que la línea discontinua roja muestra la señal filtrada, siendo notorio el suavizado de los sobre picos provenientes de la señal original.

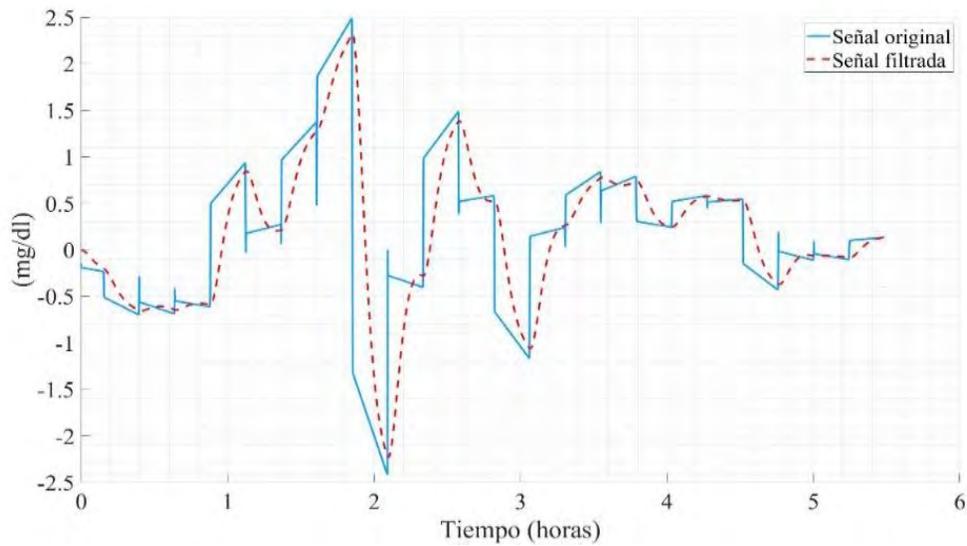


Figura 17. Efecto del filtro de Butterworth en la señal del efecto de la alimentación en el sistema Glucosa-Insulina.

Con la finalidad de garantizar la reproducción de la metodología para el cálculo del efecto de la alimentación en el sistema Glucosa-Insulina, en la [Figura 18](#), se presentan los pasos a seguir para generar el cálculo antes mencionado.

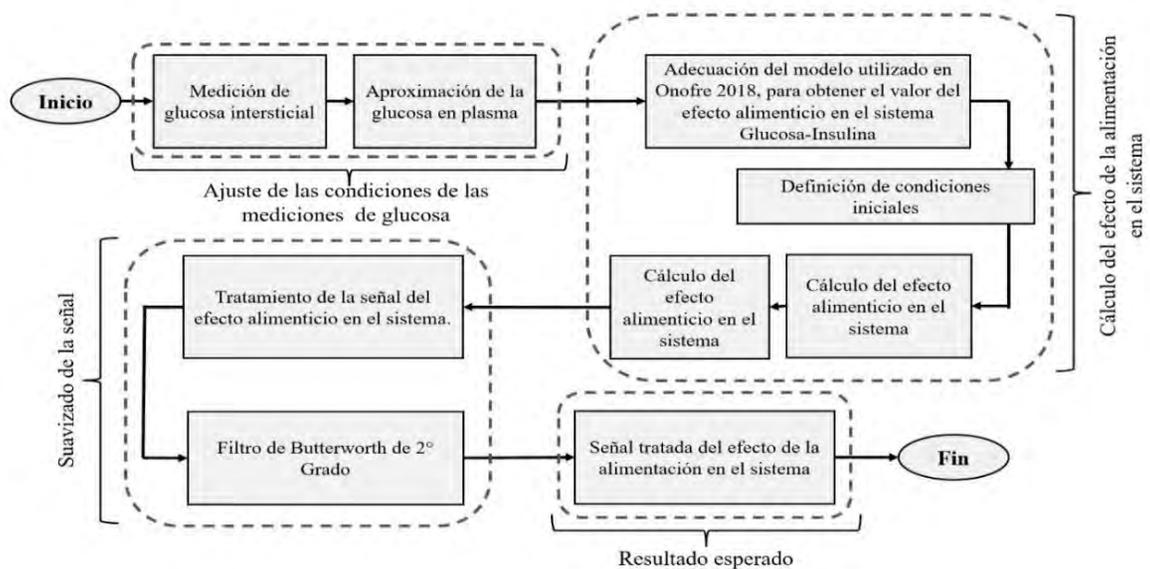


Figura 18. Metodología para el desarrollo de la señal del efecto alimenticio en el sistema.

4.4.2 Dinámica de la glucosa en estado basal

Para la caracterización de la ecuación de la glucosa en estado estable, se calcularon los percentiles 2.5, 5, y 10 de las concentraciones mínimas de glucosa en cada instante de tiempo. Con ello se obtuvo una proyección de la variación de las concentraciones mínimas de glucosa entre las diferentes personas de cada perfil. La [Figura 19](#), ilustra la variación que existe a lo largo del tiempo de la concentración mínima de glucosa entre los diferentes perfiles de glucosa analizados. Esta figura está dividida en dos partes, en la parte izquierda muestra la dinámica de la glucosa en personas sanas, donde a diferencia de las personas con factores de riesgo (Gráfica de la esquina derecha), existe una menor concentración de glucosa dentro de las primeras horas del día, la cual aumenta a medida que transcurre el tiempo hasta llegar a valores cercanos a los 85 mg/dl. En la población con factores de riesgo, las concentraciones de glucosa oscilan entre los 80 y 87 mg/dl. Las líneas discontinuas presentes en cada una de las gráficas representan el comportamiento del modelo de la glucosa basal caracterizada entre los percentiles 2.5, 5, y 10. Siendo los parámetros del percentil 5 considerados como valor de referencia para las técnicas de estimación de estados utilizados.

4.5 Metodologías de estimación

Tomando como referencia que solamente existe la medición de glucosa en el intersticio y el efecto de los alimentos en el sistema glucosa insulina, en este trabajo se implementó un Filtro de Kalman Extendido Dual (DEKF), el cual genera una estimación de los estados no medibles del sistema ante incertidumbre paramétrica. En la aplicación del DEKF se tomaron en cuenta los siguientes supuestos a considerar.

- La concentración de glucosa en sangre y en el intersticio son medidas.
- El sistema es localmente observable.
- El sistema es locamente asintóticamente estable.

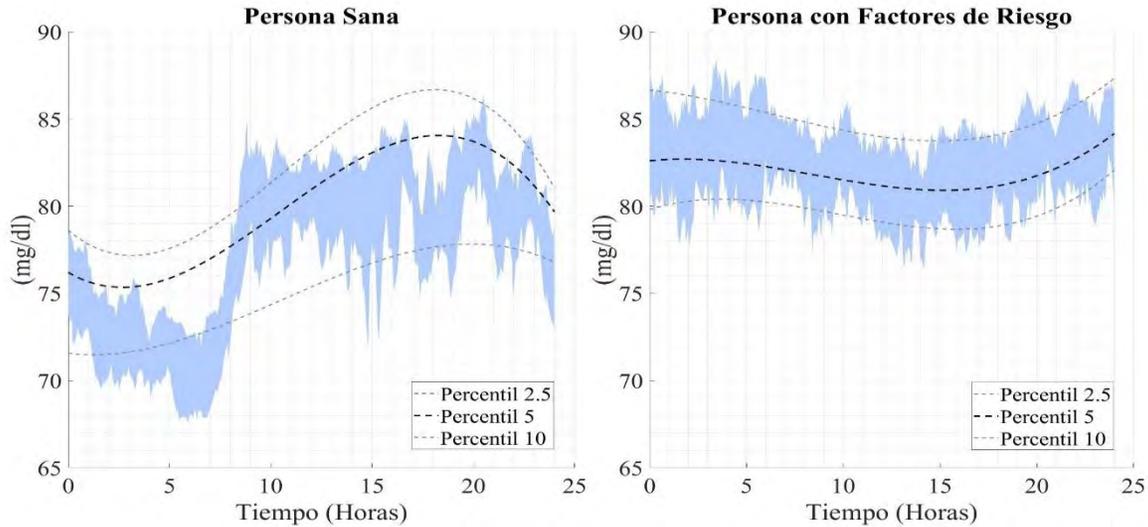


Figura 19. Dinámica de la glucosa en estado basal en personas sanas y con factores de riesgo.

La [Figura 20](#), detalla los pasos a seguir para evaluar la viabilidad de la aplicación del DEKF en el sistema Glucosa-Insulina. Primeramente, es necesario desarrollar un tratamiento de las señales de glucosa para la aplicación del DEKF (sección [4.4](#) del documento) para definir las condiciones de entradas y salidas con las que se cuenta en el sistema. Una vez definidas estas condiciones se procede a desarrollar un análisis de observabilidad y estabilidad del sistema no lineal (secciones [4.5.1](#) y [4.5.2](#) del documento). En caso de que el sistema sea localmente observable y localmente asintóticamente estable, se garantiza una aplicación adecuada del DEKF.

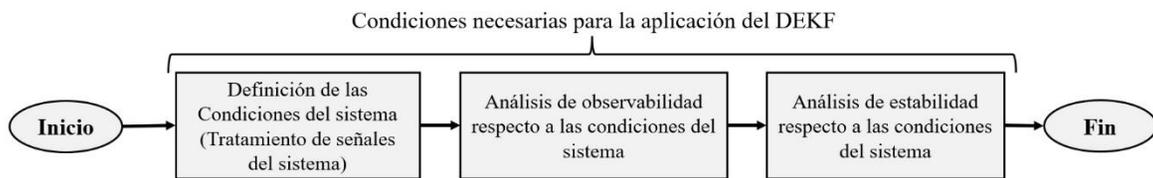


Figura 20. Proceso para evaluar la viabilidad del DEKF en el sistema Glucosa-Insulina.

4.5.1 Observabilidad local

Para verificar la observabilidad local de un sistema no lineal, es posible utilizar el álgebra de Lie. Este procedimiento es una forma de conocer la observabilidad de un sistema utilizando una prueba algebraica sencilla [\[81\]](#). Consideremos un sistema no lineal de la siguiente forma [\(42\)](#):

$$\sum: \begin{cases} \dot{x} = f(x, u) \\ y = h(x) \end{cases} \quad (42)$$

Donde $u \in \mathbb{R}^l$, $x \in \mathbb{R}^M$, $y \in \mathbb{R}^n$, f y h son funciones continuamente diferenciables que contienen términos lineales y no lineales, “ y ” es la salida, y “ u ” son las entradas del sistema.

Basándonos en el sistema presentado en (42), definimos un espacio de observación (Φ ,43) de un sistema no lineal. En este espacio, incrustamos el plano de salida $h(x)$ y los términos de la derivada de Lie.

$$\Phi(x(t)) = \begin{bmatrix} h \\ \mathcal{L}_f h \\ \mathcal{L}_f^2 h \\ \dots \\ \mathcal{L}_f^{M-1} h \end{bmatrix} \quad (43)$$

Así, la derivada de Lie de $h(x)$ a lo largo de $f(x)$ es definida de la siguiente manera (44):

$$\mathcal{L}_f h(x) = \frac{\partial h(x)}{\partial x} f(x) = \sum_{i=1}^M \frac{\partial h(x)}{\partial x_i} f_i(x) = \langle dh(x), f(x) \rangle \quad (44)$$

Según el campo vectorial de $f(x)$ es posible definir una dirección a lo largo de la cual se calcula la derivada de $h(x)$. Recursivamente la derivada de Lie se define en (45):

$$\mathcal{L}_f^k h(x) = \frac{\partial (\mathcal{L}_f^{k-1} h(x))}{\partial x} f(x) \quad (45)$$

Considerando (46):

$$\mathcal{L}_f^0 h(x) = h(x). \quad (46)$$

De acuerdo con [82], para demostrar la observabilidad del sistema, la matriz de observabilidad (43) debe ser de dimensión igual a la dimensión del vector de estado. Esta condición se corrobora según el Teorema 1, definido y demostrado en [81].

Teorema 1 (Observabilidad local, [81]): *Si el sistema satisface la condición de rango de observabilidad en x^0 , entonces el sistema es débilmente observable localmente en x^0 .*

Basado en la teoría de observabilidad antes mencionada, en el [Algoritmo 1](#), se muestra el desarrollo de este análisis para el modelo “C” de personas con factores de riesgo.

Algoritmo 1. Pseudocódigo de la Prueba de Observabilidad del Sistema.

Inicio

Representación no lineal del sistema

$$\begin{bmatrix} G(t) \\ X(t) \\ I(t) \\ G_{sc}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -p_1[G(t) - G_{sst}] - X(t)G(t) + p_4G_{int}(t) \\ -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b] \\ -\eta[I(t) - I_b] + \gamma[G(t) - h]t \\ k_{sc}[G(t) - G_{sc}(t)] \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \omega_1 \\ \omega_2 \\ \omega_3 \\ \omega_4 \end{bmatrix};$$

Definición de los estados, entradas, y salidas del sistema

$$x^T(t) = [G(t) \quad X(t) \quad I(t) \quad G_{sc}(t)]; \quad u(t) = G_{int}(t); \quad y^T = [G(t) \quad G_{sc}(t)].$$

Cálculo del gradiente de la matriz de observabilidad

$$\Delta\Phi(x(t)) = \begin{bmatrix} \mathcal{L}_f^0 h \\ \mathcal{L}_f h \\ \mathcal{L}_f^2 h \\ \mathcal{L}_f^3 h \end{bmatrix}$$

Donde $\Delta\Phi \in \mathbb{R}^{8 \times 1}$

Generación de la matriz de observabilidad

$$\Phi = \frac{\partial \Delta\Phi}{\partial x}$$

Donde $\Phi \in \mathbb{R}^{8 \times 4}$

Cálculo del Rango de la matriz de observabilidad

Uso de la función “rank” de MATLAB® $\rightarrow rank(\Phi)$

Rango de la matriz = 4 \rightarrow Rango completo

Fin

4.5.2 Estabilidad local asintótica

Para evaluar la estabilidad del sistema no lineal planteado se aplicó el Teorema 2 (Método Indirecto) de la estabilidad de Lyapunov.

Teorema 2 (Método indirecto, [83]): Sea el origen $x = 0$ un punto de equilibrio del sistema no lineal $\dot{x} = f(x)$, donde $f: D \subset \mathbb{R}^n$ es una función continuamente diferenciable, y $D \subset \mathbb{R}^n$ es un entorno del origen. Sea

$$A = \left. \frac{\partial f(x)}{\partial x} \right|_{x=0}$$

Entonces, el origen es ASINTÓTICAMENTE ESTABLE si todos los valores propios de A tienen parte real negativa. El origen es INESTABLE si uno o más valores propios de A tienen parte real positiva.

Debido a la incertidumbre paramétrica existente en los parámetros de los modelos propuestos, la estabilidad de cada modelo fue evaluada 100,000 veces. Donde se desarrollaron combinaciones paramétricas distintas en cada prueba, tomando en cuenta la valores máximos y mínimos en donde cada sistema puede operar. El [Algoritmo 2](#), presentan la metodología desarrollada para la evaluación de la estabilidad de los modelos. En él, presentamos los pasos desarrollados en el modelo “C”, siendo análogo en cada uno de los modelos propuestos. El resultado en cada uno de los modelos presentó valores propios dentro de -0.2721 a -0.0470, garantizando la estabilidad de los sistemas.

Algoritmo 2. Pseudocódigo de la prueba de estabilidad local asintótica.

Inicio

Definición del sistema a utilizar.

$$\begin{bmatrix} \dot{G}(t) \\ \dot{X}(t) \\ \dot{I}(t) \\ \dot{G}_{sc}(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -p_1[G(t) - G_{sst}] - X(t)G(t) + p_4G_{int}(t) \\ -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b] \\ -\eta[I(t) - I_b] + \gamma[G(t) - h]t \\ k_{sc}[G(t) - G_{sc}(t)] \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \omega_1 \\ \omega_2 \\ \omega_3 \\ \omega_4 \end{bmatrix}$$

Búsqueda de las ecuaciones de los puntos de equilibrio del sistema.

Igualación de las derivadas a cero.

$$\dot{x}(t) = f(x, u, \theta) = 0$$

Despeje de las variables de estado para obtener las ecuaciones de los puntos de equilibrio.

$$G_{eq}^c = \frac{-p_1 G_{st} \eta}{p_1 + X_{eq}^c}$$

$$X_{eq}^c = \frac{-(p_1 p_2 \eta + p_3 \gamma h) \pm \sqrt{(p_1 p_2 \eta + p_3 \gamma h)^2 - 4(p_2 \eta)(\gamma h p_3 p_1 - \gamma p_1 G_{st} p_3)}}{2 p_2 \eta}$$

$$I_{eq}^c = I_o + \frac{\gamma p_1 G_{st}}{\eta(p_1 + X_{eq}^c)} - \frac{\gamma h}{\eta}$$

$$G_{sc,eq}^c = G_{eq}^c$$

Evaluación de los puntos de equilibrio.

Condiciones máximas y mínimas de los parámetros con incertidumbre paramétrica.

for ($k = 1$ hasta 100,000 iteraciones)

Aleatorización de los valores en parámetros respecto a las cotas definidas.

Cálculo de puntos de equilibrio respecto a los parámetros de la iteración actual.

Evaluación de la matriz jacobiana.

$$A = \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{PE}$$

Cálculo de los valores propios de la matriz A .

Uso de la función “*eig*” de MATLAB® → $eig(A)$

Revisión de la ubicación de los polos del sistema.

Fin for (k)

Fin

4.5.3 Filtro de Kalman extendido dual

Para tener una visión completa del DEKF, es necesario un contexto previo sobre el filtro de Kalman extendido. El filtro de Kalman es un algoritmo recursivo desarrollado por

Rudolf E. Kalman, con el que es posible estimar estados y parámetros o únicamente ser utilizado como filtro [84] en sistemas lineales. Su principal peculiaridad es la capacidad de eliminar los efectos adversos debidos al ruido en un sistema físico [85], considerando la aleatoriedad de la señal y el ruido.

En sistemas no lineales, se utilizan filtros de Kalman extendidos, siendo una ramificación del filtro de Kalman lineal, desarrollando una expansión en series de Taylor para linealizar el sistema en la vecindad de un punto de equilibrio (instante de tiempo anterior $k-1$), utilizando esta información para el cálculo de la estimación del estado estimado (\hat{x}_k) y la matriz de covarianza (P_k).

Primeramente, se parte de una representación del sistema no lineal en tiempo discreto (47):

$$\begin{aligned} x_k &= f_{k-1}(x_{k-1}, u_{k-1}, \omega_{k-1}) \\ y_k &= h_k(x_k, v_k) \\ \omega_k &\sim (0, Q_k) \\ v_k &\sim (0, R_k) \end{aligned} \quad (47)$$

x_k es el estado del sistema, definido por la función no lineal f_{k-1} , relativa al último instante del estado (x_{k-1}), la entrada (u_{k-1}), y el ruido del modelo (ω_{k-1}). y_k es la salida del sistema, definida por la función no lineal h_k , relativa a la medición del estado y el ruido de medición (v_k). El ruido en los estados y la medición se considera ruido blanco de media cero, definido con matrices de covarianza conocidas Q_k y R_k , respectivamente.

Inicialización:

En esta etapa se definen las condiciones iniciales de las estimaciones de estado *a posteriori* (\hat{x}_0^+ , 48) y la matriz de error de covarianza *a posteriori* (P_0^+ , 49). Cabe señalar que este proceso solo se realiza una vez en el algoritmo.

Notas del manuscrito

2. Algoritmos del manuscrito: En el manuscrito, se presentan diversos algoritmos para garantizar la reproducibilidad del trabajo. Tomando en cuenta la frecuencia de los términos “**for**” e “**if**” (por su significado en inglés “**para**” y “**si**”, respectivamente), estos términos serán utilizados en los algoritmos propuestos para hacer referencia a ciclos iterativos y condicionales.

$$\hat{x}_0^+ = E(x_0); \quad (48)$$

$$P_0^+ = E[(x_0 - \hat{x}_0^+)(x_0 - \hat{x}_0^+)^T]. \quad (49)$$

Linealización:

La linealización utiliza series de Taylor truncadas, evaluadas alrededor de un punto de equilibrio nominal. En el caso del EKF, el estado estimado en el tiempo $k - 1$ se utiliza como punto de equilibrio, tal y como se describe en (50). Desde este punto hasta la etapa de corrección, se desarrollará un ciclo iterativo desde $k = 1$ hasta n .

$$A = \left. \frac{\partial f_{k-1}}{\partial x} \right|_{\hat{x}_{k-1}, \hat{\theta}_{k-1}} \quad (50)$$

Predicción:

En la etapa de predicción, se realiza un cálculo *a priori* de la predicción del estado (\hat{x}_k^- , 51) a partir del modelo no lineal del sistema sin ruido. Además, se calcula el error de covarianza *a priori* (P_k^- , 52) a partir de la información obtenida en la etapa de linealización.

$$\hat{x}_k^- = f_{k-1}(\hat{x}_{k-1}^+, u_{k-1}, \hat{\theta}_{k-1}); \quad (51)$$

$$P_k^- = A_{k-1} P_k^+ A_{k-1}^T + Q_{k-1}. \quad (52)$$

Corrección:

Tras la etapa de predicción, se presenta la etapa de corrección, en la que, en primer lugar, se realiza un cálculo de la ganancia de Kalman (K_k , 53), considerando la información adquirida de la predicción y teniendo en cuenta el ruido en la medida. *A posteriori* se realiza una actualización de los estados estimados (\hat{x}_k^+ , 54) considerando la diferencia entre la medida y la estimación multiplicada por la ganancia de Kalman. Finalmente, el error de covarianza *a posteriori* (P_k^+ , 55) se actualiza considerando la ganancia de Kalman y la información del error de covarianza *a priori*.

$$K_k = P_k^- H^T [H P_k^- H^T + R_k]^{-1}; \quad (53)$$

$$\hat{x}_k^+ = \hat{x}_k^- + K_k [y_k - H \hat{x}_k^-]; \quad (54)$$

$$P_k^+ = (I - K_k H) P_k^-. \quad (55)$$

El filtro de Kalman extendido dual tiene una estructura análoga a la de un filtro de Kalman extendido, su principal distintivo es la capacidad de estimar estados y parámetros conjuntamente. La Figura 21 presenta la estructura del DEKF, la cual está compuesta por dos

filtros de Kalman extendidos en paralelo, donde el primero de ellos se encarga de estimar los estados del sistema y el segundo de estimar los parámetros. Cada uno de los filtros depende del otro, ya que toman información de los estados estimados *a posteriori* (\hat{x}_{k-1}^+ , en el caso del filtro de parámetros) y de los parámetros estimados *a posteriori* ($\hat{\theta}_{k-1}^+$, para el caso del filtro de estados). La principal diferencia del DEKF se encuentra en la etapa de predicción, donde en el caso del filtro de parámetros se tiene en cuenta el valor previo de la estimación paramétrica sin ruido en lugar del filtro de estado, donde se utiliza la función no lineal del sistema sin ruido para calcular la estimación *a priori* del estado.

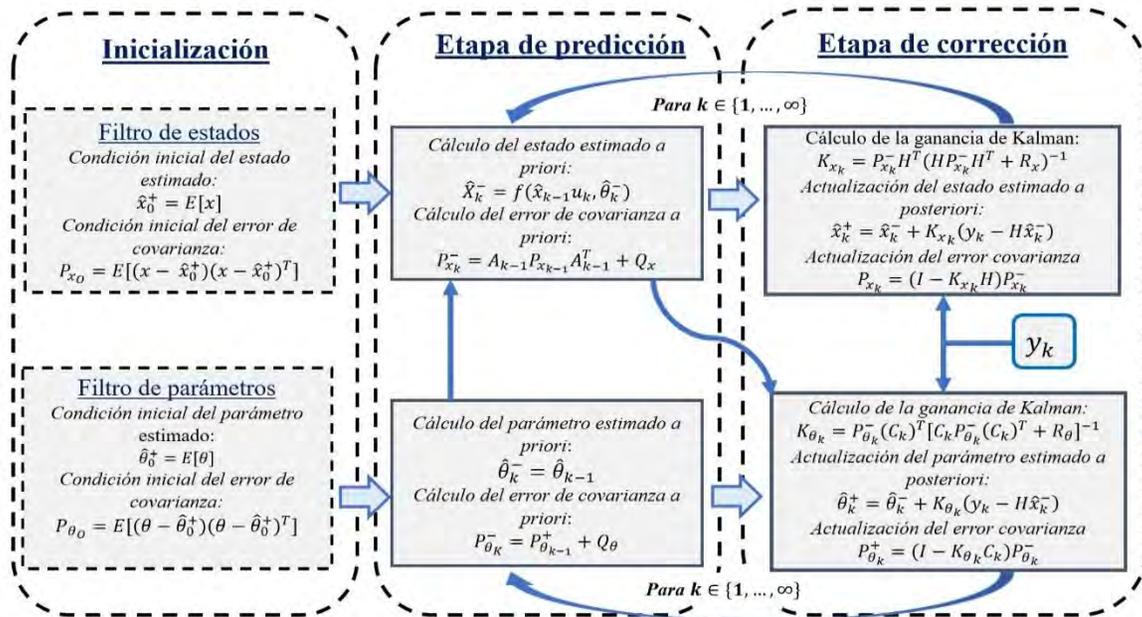


Figura 21. Estructura generalizada del filtro de Kalman extendido dual.

4.5.4 Implementación del filtro de Kalman extendido dual en el sistema

Para cada uno de los modelos propuestos, se desarrolló una implementación particular del DEKF. El proceso es análogo en los tres tipos de modelos, diferenciado por las condiciones de parámetros a estimar y la representación del modelo a utilizar. En el [Algoritmo 3](#), se definen los pasos a seguir para la aplicación del DEKF en el modelo “A”. Para cada uno de los modelos analizados se tomaron en cuenta las condiciones generales (descritas en sección 4.5) y consideraciones específicas al modelo analizado, descritas a continuación.

Algoritmo 3. Pseudocódigo de la aplicación del DEKF en el sistema.

Inicio

Clasificación de las mediciones en los participantes

for ($i=1$ hasta el *total de conjuntos de mediciones*)

if $measurement_i = \text{Sano}$

Conjunto A = $mediciones_A + medición_i$

if else $medición_i = \text{Factor de riesgo}$

Conjunto B = $mediciones_B + medición_i$

Fin if

Fin for

Proceso de Estimación con el DEKF (Ejemplo en el Conjunto A)

for ($i=1$ hasta Conjunto A)

Definición del modelo a ser utilizado en el DEKF.

$$\begin{bmatrix} G_k \\ X_k \\ I_k \\ G_{sc_k} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -p_1[G_{k-1} - G_{st_k}] - X_{k-1}G_{k-1} + p_4G_{int_k} \\ -p_2X_{k-1} + p_3[I_{k-1} - I_b] \\ -\eta[I_{k-1} - I_b] + \gamma[G_{k-1} - h]t \\ k_{sc}[G_{k-1} - G_{sc_{k-1}}] \\ \gamma^T = [G_k \quad 0 \quad 0 \quad G_{sc_k}] \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \omega_1 \\ \omega_2 \\ \omega_3 \\ \omega_4 \end{bmatrix};$$

Definición de los estados (x_k^T) y parámetros (θ_k^T) a ser estimados.

$$x_k^T = [G_k \quad X_k \quad I_k \quad G_{sc_k}]$$

$$\theta_k^T = [p_{1k} \quad p_{4k} \quad p_{2k} \quad p_{3k} \quad \eta_k \quad \gamma_k \quad k_{sc_k}].$$

Filtro de Kalman Extendido Dual

Condiciones iniciales del DEKF

Tiempo de muestreo ($t_s = 1.53$ min); Estados ($\hat{x}_{o,j}$); Parámetros ($\hat{\theta}_{o,j}$); Matrices de ruido ($Q_x \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$, $R_x \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$, $Q_\theta \in \mathbb{R}^{7 \times 7}$, $R_\theta \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$) y errores de covarianza ($P_{x,o,j} \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$, $P_{\theta,o,j} \in \mathbb{R}^{7 \times 7}$).

for ($j=1$ hasta el número de muestras por conjunto)

Número de muestras por conjunto = 94 interpoladas a 940

Evaluación de los Jacobianos con relación a $\hat{x}_{j,k-1}$, $\hat{\theta}_{j,k-1}$

$$A_{j,k-1} \in \mathbb{R}^{4 \times 4} = \left. \frac{\partial f_{k-1}}{\partial x} \right|_{\hat{x}_{j,k-1}, \hat{\theta}_{j,k-1}}; \quad C_{j,k-1} \in \mathbb{R}^{4 \times 7} = \left. \frac{\partial f_{k-1}}{\partial \theta} \right|_{\hat{x}_{j,k-1}, \hat{\theta}_{j,k-1}}.$$

Etapa de Predicción

Estimación en adelante de los Estados ($\hat{x}_{j,k}^-$) y parámetros ($\hat{\theta}_{j,k}^-$)

$$\hat{x}_{j,k}^- = f(\hat{x}_{j,k-1}^+, u_{j,k}, \hat{\theta}_{j,k-1}); \quad \hat{\theta}_{j,k}^- = \hat{\theta}_{j,k-1}^+.$$

Cálculo del error de Covarianza en adelante ($P_{x_{j,k}}^-$; $P_{\theta_{j,k}}^-$)

$$P_{x_{j,k}}^- = A_{j,k-1} P_{x_{j,k}}^+ A_{j,k-1}^T + Q_x; \quad P_{\theta_{j,k}}^- = P_{\theta_{j,k-1}}^+ + Q_\theta$$

Etapa de Corrección

Cálculo de la ganancia de Kalman ($K_{x_{j,k}}$, $K_{\theta_{j,k}}$)

$$K_{x_{j,k}} = P_{x_{j,k}}^- H^T [H P_{x_{j,k}}^- H^T + R_x]^{-1}; \quad K_{\theta_{j,k}} = P_{\theta_{j,k}}^- C_{j,k-1}^T [C_{j,k-1} P_{\theta_{j,k}}^- C_{j,k-1}^T + R_\theta]^{-1}.$$

Actualización de la estimación de estados ($\hat{x}_{j,k}^+$) y parámetros ($\hat{\theta}_{j,k}^+$)

$$\hat{x}_{j,k}^+ = \hat{x}_{j,k}^- + K_{x_{j,k}} [y_{j,k} - H \hat{x}_{j,k}^-]; \quad \hat{\theta}_{j,k}^+ = \hat{\theta}_{j,k}^- + K_{\theta_{j,k}} [y_{j,k} - H \hat{x}_{j,k}^-].$$

Actualización del error de Covarianza ($P_{x_{j,k}}^+$, $P_{\theta_{j,k}}^+$)

$$P_{x_{j,k}}^+ = (I - K_{x_{j,k}} H) P_{x_{j,k}}^-; \quad P_{\theta_{j,k}}^+ = (I - K_{\theta_{j,k}} C_{j,k-1}) P_{\theta_{j,k}}^-.$$

Fin for (j)

Fin for (i)

Fin

Consideraciones particulares para la implementación del DEKF en el modelo “A”

- Estados medidos: $Y^T = [G \ 0 \ 0 \ G_{sc}]$.
- Estados por estimar: $\hat{x}^T = [G \ X \ I \ G_{sc}]$
- Parámetros por estimar: $\theta_k^T = [p_{1k} \ p_{4k} \ p_{2k} \ p_{3k} \ \eta_k \ \gamma_k \ k_{sc}]$.
- El efecto de la actividad física no es tomado en cuenta, ya que no se cuentan con mediciones de este efecto. Debido a ello, se considera un modelo reducido para la implementación del DEKF. A continuación, se presenta la justificación para la reducción del modelo.

Se considera la representación del Modelo “A” planteada en (1-15). En un inicio, se analiza las variables del sistema Glucosa-Insulina en las que tiene efecto el desarrollo de actividad física, siendo la concentración de glucosa (1) e Insulina (3) las variables relacionadas. El efecto de la actividad física en estas ecuaciones es resaltado en color azul.

$$\dot{G}^a(t) = -p_1[G^a(t) - G_{st}^a(t)] - X^a(t)G^a(t) + \frac{W}{Vol_G} [G_{prod}^a(t) - G_{gly}^a(t)] - \frac{W}{Vol_G} G_{up}^a(t) + p_4 G_{int}^a(t); \quad (1)$$

$$I^a(t) = -\eta[I^a(t) - I_0] + \gamma[G^a(t) - h]t - I_e(t). \quad (3)$$

La dinámica de los efectos resaltados en color azul es presentada en (5-8) y (11).

$$\dot{G}_{prod}^a(t) = a_1 PVO_2^{max,a}(t) - a_2 G_{prod}^a(t); \quad (5)$$

$$\dot{G}_{up}^a(t) = a_3 PVO_2^{max,a}(t) - a_4 G_{up}^a(t); \quad (6)$$

$$\dot{I}_e^a(t) = a_5 PVO_2^{max,a}(t) - a_6 I_e^a(t); \quad (7)$$

$$P\dot{V}O_2^{max,a}(t) = -0.8PVO_2^{max,a}(t) + 0.8u(t). \quad (8)$$

$$\dot{G}_{gly}^a(t) = \begin{cases} 0 & A^a(t) < A_{TH}^a \\ K & A^a(t) \geq A_{TH}^a \\ -\frac{G_{gly}^a(t)}{T_1} & u(t) = 0 \end{cases} \quad (11)$$

Tomando en cuenta un porcentaje de actividad constante igual a cero $u(t) = 0$ y las siguientes condiciones iniciales (56) planteadas en Roy et al. [58].

$$G_{prod}^a(0) = 0; G_{up}^a(0) = 0; I_e^a(0) = 0; G_{gly}^a(0) = 0; PVO_2^{max,a}(0) = 0; \quad (56)$$

Y reemplazado dichas condiciones iniciales en (5-8) y (11), se obtienen una dinámica estática a lo largo del tiempo siendo cero en cada una de ellas (57).

$$\dot{G}_{prod}^a(t) = 0; \dot{G}_{up}^a(t) = 0; \dot{I}_e^a(t) = 0; \dot{G}_{gly}^a(t) = 0; P\dot{V}O_2^{max,a}(t) = 0; \quad (57)$$

Por tanto, para este caso particular de estimación se obtiene el siguiente sistema reducido del modelo “A” (58-61).

$$\dot{G}^a(t) = -p_1[G^a(t) - G_{st}^a(t)] - X^a(t)G^a(t) + p_4G_{int}^a(t); \quad (58)$$

$$\dot{X}^a(t) = -p_2X^a(t) + p_3[I^a(t) - I_0]; \quad (59)$$

$$\dot{I}^a(t) = -\eta[I^a(t) - I_0] + \gamma[G^a(t) - h]t; \quad (60)$$

$$\dot{G}_{sc}^a(t) = k_{sc}[G^a(t) - G_{sc}^a(t)]. \quad (61)$$

Considerando la falta de datos de registro de actividad física, para el modelo “A”, los parámetros del efecto de actividad física serán considerados los mismos que en Roy et al. [58] para el modelo “A” final.

Una parte de los resultados obtenidos del proceso de estimación en el modelo “A” son presentados en la Figura 22, la cual está seccionada en cuatro incisos. En “a”, se presenta el contraste entre la medición (línea color azul) y la estimación de la glucosa intersticial (línea discontinua roja) para un día de medición, existiendo convergencia entre el valor de la estimación y el valor de la medición. Este apartado es complementado por el inciso “b”, donde se ilustra la dinámica del error de estimación, la cual oscila en valores cercanos a cero, corroborando la convergencia de la estimación. En los incisos “c” y “d”, se presentan las variaciones de los parámetros estimados “ p_3 ” y “ k_{sc} ” durante la puesta en marcha del DEKF, siendo notoria la variabilidad de los parámetros a lo largo del tiempo.

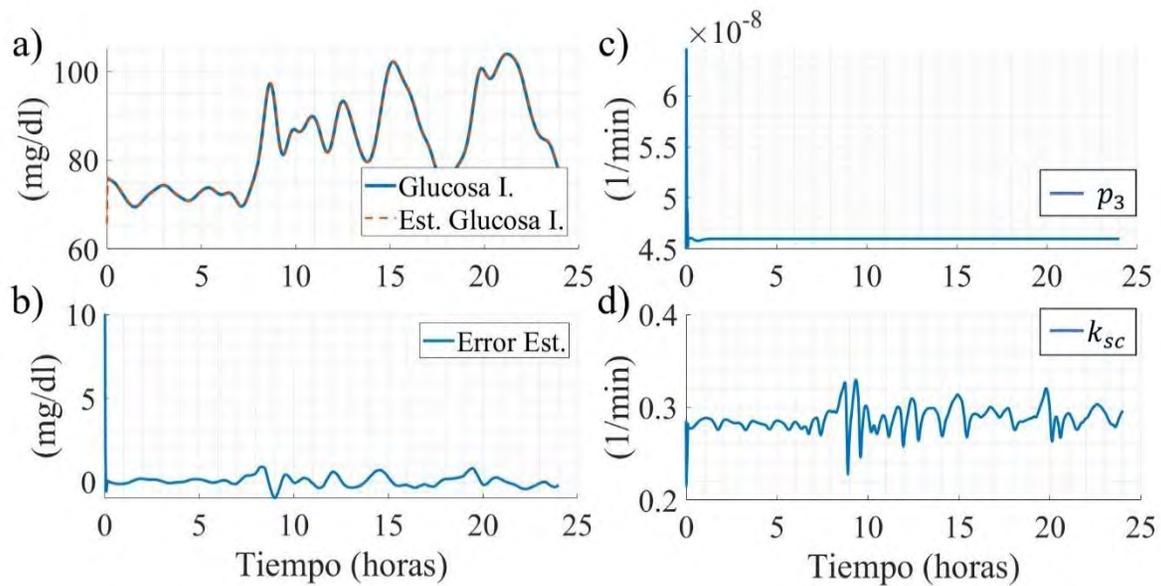


Figura 22. Estimación de estados y parámetros con un DEKF para el Modelo "A."

Consideraciones particulares para la implementación del DEKF en el modelo “B”

- Estados medidos: $Y^T = [G \ 0 \ 0 \ G_{sc}]$.
- Estados por estimar: $\hat{x}^T = [G \ I \ P_s \ G_{sc}]$
- Parámetros por estimar: $\hat{\theta} = [P_G \ k_2 \ \eta_G \ \eta_U \ k_{VG} \ k_1]$
- El efecto de la actividad física y factores secundarios no son tomados en cuenta, ya que no se cuentan con mediciones de estos efectos. Debido a ello, se considera un modelo reducido para la implementación del DEKF. A continuación, se presenta la justificación para la reducción del modelo.

Se considera la representación del Modelo “B” planteada en (16-19). En un inicio, se analiza las variables del sistema Glucosa-Insulina en las que tiene efecto el desarrollo de actividad física, fatiga y estrés, siendo la concentración de glucosa (16) la variable relacionada. El efecto de estos factores en la ecuación de glucosa es resaltado en color azul.

$$\dot{G}^b(t) = -P_G[G^b(t) - G_0^b + \epsilon(t)] - SI^b(t)[G^b(t)I^b(t) - G_0I_0] + k_2P_s^b(t) - \eta_G G_{sc}^b(t). \quad (16)$$

La dinámica de los efectos resaltados en color azul es presentada en (21).

$$SI^b(t) = [SI_1^b g_1^b(t) + SI_2^b g_2^b(t) + SI_3^b g_3^b(t)][1 - \sigma(t) - \varphi(t)]. \quad (21)$$

Tomando en cuenta condiciones constantes de actividad $\epsilon(t) = 0$, fatiga $\sigma(t) = 0$, y estrés $\varphi(t) = 0$. Para la aplicación del DEKF, las ecuaciones (16) y (21) quedan reducidas de la siguiente manera (62-63):

$$\dot{G}^b(t) = -P_G[G^b(t) - G_0^b] - SI^b(t)[G^b(t)I^b(t) - G_0I_0] + k_2P_s^b(t) - \eta_G G_{sc}^b(t). \quad (62)$$

$$SI^b(t) = SI_1^b g_1^b(t) + SI_2^b g_2^b(t) + SI_3^b g_3^b(t). \quad (63)$$

Considerando la falta de datos de registro de actividad física, fatiga y estrés para el modelo “B”, los parámetros de estos efectos serán considerados los mismos que en Mansell et al. [45] para el modelo “B” final.

Parte de la estimación de los estados y parámetros del modelo “B” es presentado en la Figura 23, donde se toma como referencia la Figura 22. El inciso “a” presenta el contraste entre la medición (línea color azul) y la estimación de la glucosa intersticial (línea discontinua

roja) para un día de medición. Este inciso es complementado con el inciso “b”, en el cual se presenta el error de estimación, el cual cuenta con un error de estimación pico de 1.1 mg/dl, el cual es presentado cuando la ingesta alimenticia presenta elevaciones pronunciadas, siendo una estimación apropiada para el DEKF al seguir la señal ante cambios bruscos en la dinámica del sistema. Los incisos “c” y “d” presentan las variaciones de los parámetros estimados “ p_G ” y “ η_G ” durante la puesta en marcha del DEKF. Estos parámetros presentan un comportamiento de menor variación durante las primeras horas de estimación, el cual se ve interrumpido cuando se presentan cambios pronunciados en la concentración de glucosa, existiendo una variabilidad a lo largo del tiempo analizado.

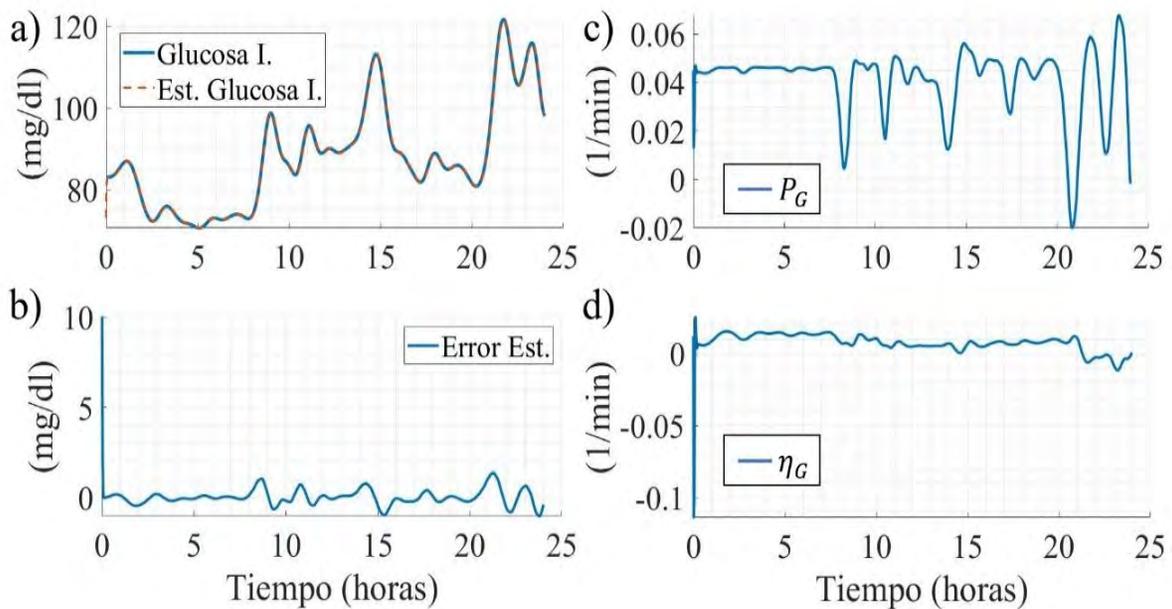


Figura 23. Estimación de estados y parámetros con un DEKF para el Modelo "B."

Consideraciones particulares para DEKF en el modelo "C"

- Estados medidos: $Y^T = [G \ 0 \ 0 \ G_{sc}]$.
- Estados por estimar: $\hat{x}^T = [G \ X \ I \ G_{sc}]$.
- Parámetros por estimar: $\hat{\theta} = [p_1 \ p_2 \ p_3 \ \eta \ \gamma \ k_{sc}]$.

La Figura 24 presenta parte de los resultados de las estimaciones desarrolladas para el modelo "C", en ella, se toma como referencia la estructura de las Figuras 22 y 23. El inciso "a" presenta el contraste entre la medición (línea color azul) y la estimación de la glucosa

intersticial (línea discontinua roja) para un día de medición, donde basado en el error de estimación definido en el inciso “b” que oscila entre valores de ± 0.7 mg/dl se demuestra la convergencia del DEKF. Por su parte, en los incisos “c” y “d”, se presentan las variaciones de los parámetros estimados “ p_3 ” y “ k_{sc} ” durante la puesta en marcha del DEKF, existiendo una variabilidad mayor a lo largo del tiempo en el parámetro “ k_{sc} ” en comparación de “ p_3 ” que a las 10 horas tiende a estabilizarse.

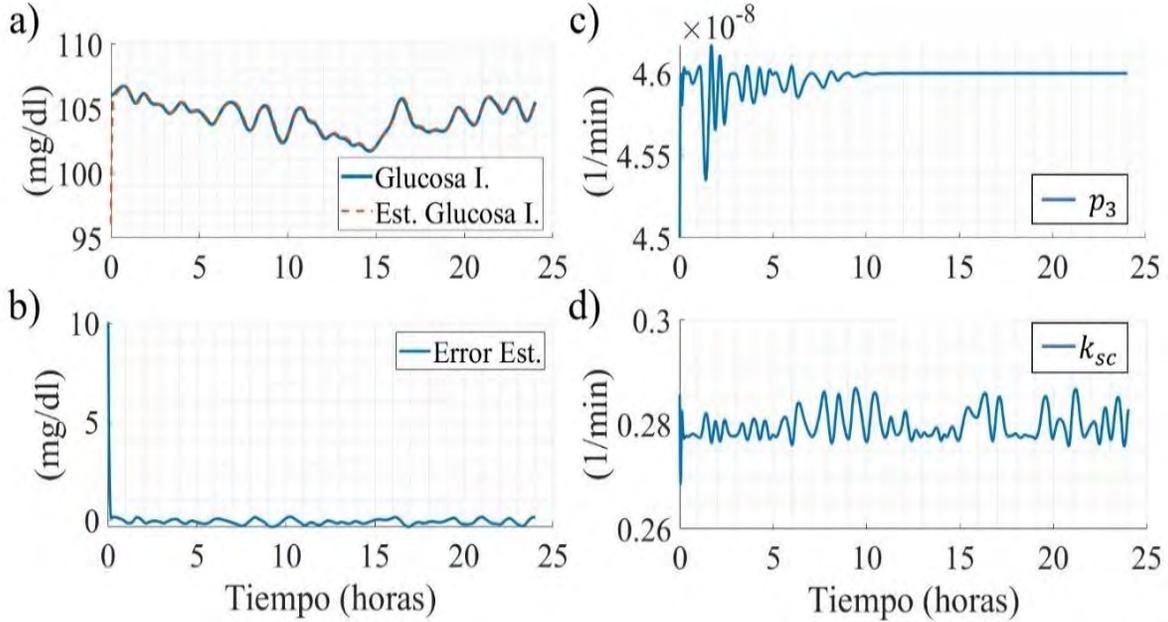


Figura 24. Estimación de estados y parámetros con un DEKF para el Modelo "C."

4.5.5 Estabilidad del DEKF

Para evaluar la estabilidad del filtro, Escobar-Jiménez et. al, [86] basado en Rui Huang et. al, [87] genera un análisis de estabilidad en donde se toma en cuenta la dinámica del error de las estimaciones *a priori* y *a posteriori* del DEKF. Primeramente, se define la estructura de un sistema no lineal discreto (64) y de un observador discreto recursivo no lineal (65).

$$\begin{aligned} x(t+1) &= f(x(t), u(t)) \\ y(t) &= Cx(t). \end{aligned} \quad (64)$$

$$\begin{aligned} x^-(t+1) &= f(\hat{x}(t), u(t)) \\ \hat{x}(t) &= x^-(t) + K(t)(y(t) - Cx(t)). \end{aligned} \quad (65)$$

La estructura de la dinámica de los errores *a priori* y *a posteriori* es definido en (66).

$$\vartheta(t) = x(t) - x^-(t) \quad (66)$$

$$\varphi(t) = x(t) - \hat{x}(t)$$

Estas dinámicas del error están correlacionadas por medio de la ecuación clásica de la estimación de estados (67):

$$\begin{aligned} \hat{x}(t) &= x^-(t) + K(t)(y(t) - Cx^-(t)); \\ x(t) - x^-(t) + \hat{x}(t) &= x(t) - x^-(t) + x^-(t) + K(t)(y(t) - Cx^-(t)); \\ x(t) - \hat{x}(t) &= x(t) - x^-(t) - K(t)(y(t) - Cx^-(t)); \\ x(t) - \hat{x}(t) &= x(t) - x^-(t) - K(t)C(x(t) - x^-(t)); \\ \varphi(t) &= (I - K(t)C)\vartheta(t). \end{aligned} \quad (67)$$

Considerando que $f(x(t), u(t))$ es una función de clase C^1 en x , se procede a expandir la función mediante las series de Taylor de primer orden (68).

$$f(x(t), u(t)) - f(\hat{x}(t), u(t)) = A(t)\varphi(t) + \rho(x(t), \hat{x}(t), u(t)). \quad (68)$$

Donde ρ es un término no lineal de alto orden, $A(t)$ es la matriz producto de la expansión de Taylor de dimensiones $n \times n$, definido en (69):

$$A(t) = \frac{\partial f}{\partial x}(\hat{x}(t), u(t)). \quad (69)$$

Tomando en cuenta la estructura del sistema y el observador (64-65) y el análisis del error con la expansión de Taylor (67-68), la dinámica del error *a priori* es definido de la siguiente manera (70-71):

$$\begin{aligned} x(t+1) - x^-(t+1) &= \vartheta(t+1) \\ \vartheta(t+1) &= A(t)\varphi(t) + \rho(x(t), \hat{x}(t), u(t)); \end{aligned} \quad (70)$$

$$\begin{aligned} \vartheta(t+1) &= A(t)(I - K(t)C)\vartheta(t) + r(t) \\ r(t) &= \rho(x(t), \hat{x}(t), u(t)). \end{aligned} \quad (71)$$

Finalmente, para el cálculo de la dinámica del error *a posteriori* se debe considerar que el sistema es observable y que la matriz $(I - K(t)C)$ no es singular. Esto es definido en (72).

$$\varphi(t) = (I - K(t)C)(A(t-1)\varphi(t-1) + r(t)) \quad (72)$$

Tomando en consideración a Escobar-Jiménez et. al, [86], para el caso de la implementación del DEKF en el sistema glucosa-insulina, la estabilidad del filtro es

garantizada si la dinámica de los errores *a priori* y *posteriori* tienden a cero. Basado en la implementación del DEKF en el modelo “A”, la Figura 25, presenta las dinámicas de los errores de estimación de la medición de la concentración de la glucosa en la sangre y en el intersticio en un participante. Los incisos “a” y “b” de la figura representa las dinámicas del error en el caso de la concentración de glucosa en sangre (BGC), mientras que los incisos “c” y “d” representan el error de estimación de la glucosa en el intersticio (IGC).

En ambas estimaciones el error *a priori* es mayor al error *a posteriori*, que es atenuado por el factor de corrección presente debido al recálculo de la ganancia de Kalman. En los dos tipos de errores, al inicio de la dinámica existe un valor de error máximo, que es derivado por la diferencia planteada entre los valores iniciales del observador y el sistema, posteriormente la dinámica de los errores tienda a cero, existiendo oscilaciones a lo largo del tiempo entre ± 1 mg/dl en el error *a priori* y ± 0.5 mg/dl en el error *a posteriori*. Estas oscilaciones son debidas a la dinámica no lineal del factor de alto orden “ $r(t)$ ” planteado en (71-72). Lo que demuestra la estabilidad del observador para este caso particular.

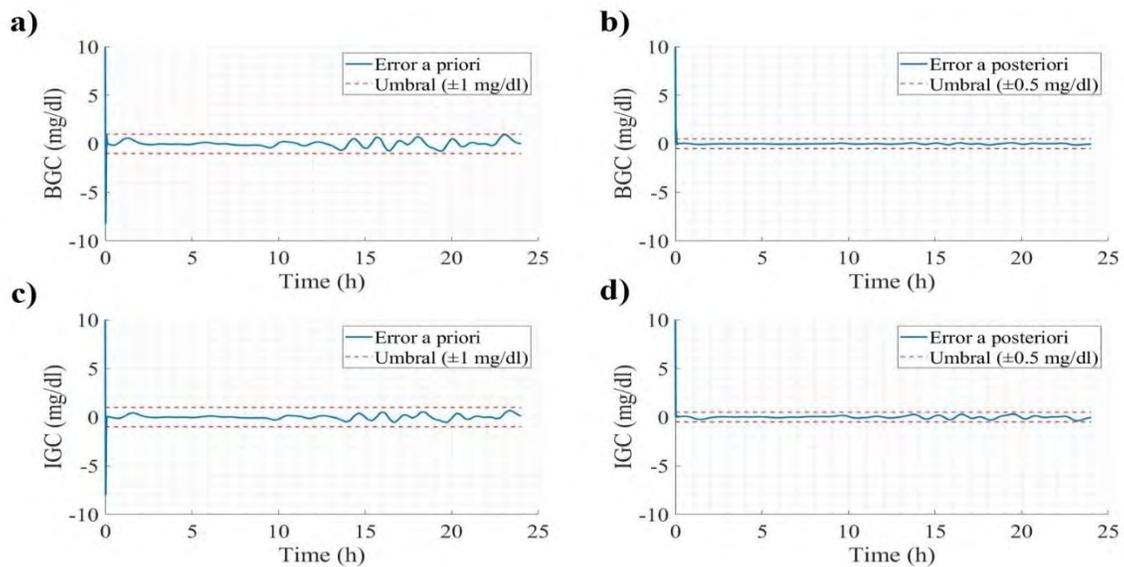


Figura 25. Errores de estimación *a priori* y *posteriori* de la Concentración de Glucosa en Sangre (BGC) y la Concentración de Glucosa en el Intersticio (IGC).

Notas del manuscrito

3. Filtros de Kalman: Para más información acerca de los filtros de Kalman, en la [sección A de los Anexos](#) se presenta una breve descripción del filtro de Kalman, así como los pasos a seguir para la reproducción de ellos.

4.6 Metodología de optimización

Tomando en cuenta la alta variación paramétrica a lo largo de tiempo, y con la finalidad de garantizar el buen desempeño del modelo, en este trabajo se utilizó el algoritmo de Levenberg-Marquardt para encontrar los valores mínimos locales de cada uno de los parámetros estimados que aproximan el mejor comportamiento de los modelos ante parámetros estáticos (La teoría del algoritmo es definida en la [sección B de los apéndices](#)).

Para analizar el desempeño del modelo se usó como referencia las estimaciones de estados obtenidos del DEKF (\hat{G} , \hat{X} , \hat{I} , \hat{G}_{sc}), comparando la respuesta del modelo con valores mínimos locales en los parámetros y tomando en cuenta la misma señal de $G_{int}(t)$ en ambos casos existiendo mismas condiciones de entrada en ambos casos. El [Algoritmo 4](#), define el proceso desarrollado para la implementación del algoritmo de Levenberg-Marquardt, el cual hace uso de la función de optimización (73), donde θ representa el parámetro a estimar, $J = \frac{\partial x}{\partial \theta_i}$, al Jacobiano de la función relativa al parámetro a estimar, μ es un coeficiente de combinación que define la magnitud del paso de búsqueda del método y “ e ” es el error entre el valor real y el aproximado.

$$\theta_j = \theta_{j-1} - (J_j^T J_j + \mu I)^{-1} J_j^T e. \quad (73)$$

Algoritmo 4. Pseudocódigo del algoritmo de Levenberg-Marquardt.

Inicio

Condiciones del algoritmo de Levenberg-Marquardt

Tolerancia (tol); Número máximo de iteraciones (ite_{max}); Condiciones iniciales del parámetro a caracterizar (θ_o) y de los estados del sistema (x_o); coeficiente de combinación (μ).

Desarrollo de los jacobianos respecto al parámetro a estimar en el sistema.

$$\left(J = \frac{\partial x}{\partial \theta_i} \right).$$

for ($i=1$ hasta el Número de días de medición)

for ($j=1$ hasta ite_{max})

Actualización de parámetros

for ($k=1$ hasta el Número de muestras)

Evaluación de los estados en relación con los nuevos parámetros

$$\hat{x}_k = f(\hat{x}_{k-1}, \hat{\theta}_{k-1,j})$$

Evaluación de los Jacobianos (J_k)

Cálculo del error (e_k) respecto al valor de la muestra y el valor estimado.

Fin for (k)

Continuación Algoritmo 4. Pseudocódigo del algoritmo de Levenberg-Marquardt

```
Levenberg–Marquardt
    
$$(\hat{\theta}_j = \hat{\theta}_{j-1} - (J_j^T J_j + \mu I)^{-1} J_j^T e)$$

    if  $((J_j^T J_j + \mu I)^{-1} J_j^T e) < tol$ 
        Detener el proceso de ajuste de parámetros.
        
$$j = ite_{max}$$

    Fin if
    Fin for (j)
    Fin for (i)
Fin
```

4.7 Parámetros de los modelos propuestos

Al aplicar el algoritmo de Levenberg-Marquardt, se obtuvieron los valores mínimos locales para cada uno de los parámetros de los modelos propuestos, en los cuales se garantiza la estabilidad de este. Cabe resaltar que en el caso de los parámetros del efecto de la alimentación en el sistema glucosa insulina y el ciclo circadiano, el mínimo local de cada parámetro fue obtenido con la herramienta “*Curve fitting*” de MATLAB®. La totalidad de los parámetros de cada uno de los modelos es presentada en la [sección C de los Anexos](#), donde se detalla el valor numérico de cada parámetro presentado.

4.7.1 Estabilidad de los modelos propuestos

De acuerdo con las condiciones máximas y mínimas de los parámetros del sistema, se desarrolló nuevamente la prueba de estabilidad descrita en la sección 4.5.2, al corroborar que los valores propios del sistema se encuentren dentro de valores negativos se asegura que los modelos desarrollados sean estables bajo estas condiciones.

4.8 Sumario del Capítulo IV

En este capítulo, se presentó la metodología desarrollada para el proceso de caracterización de los modelos propuestos. Para ello, se generó un tratamiento de la señal de glucosa para cada participante analizado, por su parte, se utilizó un DEKF para estimación de estados ante incertidumbre paramétrica de los modelos. El uso del algoritmo de Levenberg–Marquardt no permitió garantizar los valores adecuados de los parámetros en los cuales los modelos presentan un comportamiento estable y garantizando así la

implementación de los modelos en futuras aplicaciones. La estructura y contenido del presente trabajo garantizan la reproducibilidad del trabajo.

4.9 Referencias destacadas del Capítulo IV

Tomando en cuenta las referencias citadas en este capítulo, en la [Tabla 8](#), se presentan las referencias más importantes del [Capítulo IV](#), donde se describen las características generales de cada trabajo referenciado y se integra su importancia para el desarrollo del trabajo de tesis.

Tabla 8. Referencias destacadas del Capítulo IV.

No.	Título	Autor/Año	Importancia en el trabajo
1	“A Novel Synthetic Model of the Glucose-Insulin System for Patient-Wise Inference of Physiological Parameters from Small-Size OGTT Data.”	Contreras et al. 2020 [77]	Uso de pruebas de tolerancia a la glucosa oral para el ajuste clínico adecuado para personas insulino dependientes. Evaluación de tres diferentes tipos de modelo respecto a un ajuste paramétrico.
2	“A comparison among three maximal mathematical models of the glucose-insulin system.”	Pompa et al. 2021 [78]	Uso de pruebas de tolerancia a la glucosa oral e intravenosa para la identificación paramétrica de un modelo de Glucosa-Insulina.
3	“Parameter identification in the mathematical model of glucose and insulin tolerance test – the mathematical markers of diabetes.”	Heffer et al. 2020 [79]	Uso de pruebas de tolerancia a la glucosa oral y tolerancia a la insulina para la caracterización de un modelo de Glucosa-Insulina.
4	“Mathematical Model of Glucagon Kinetics for the Assessment of Insulin-Mediated Glucagon Inhibition During an Oral Glucose Tolerance Test.”	Morettini et al. 2021 [76]	Uso de pruebas de tolerancia a la glucosa oral para la caracterización de las dinámicas del glucagón en el sistema Glucosa-Insulina.
5	“Sensor fault-tolerant control for an internal combustion engine.”	Escobar-Jiménez et. al, 2023 [86]	Desarrollo de un análisis metodológico de la estabilidad de un Filtro de Kalman Extendido Dual.

Capítulo V. Validación de los modelos matemáticos

Resumen

En este capítulo se presentan las metodologías implementadas para la validación de los métodos de estimación y parametrización utilizados en el desarrollo de los modelos matemáticos. En el capítulo se presenta el uso de métricas de desempeño basadas en el error de estimación respecto a los procesos de estimación y caracterización paramétrica por medio de mínimos locales. Posteriormente, se evalúa el desempeño promedio de los modelos propuesto respecto a pruebas de ingesta alimenticia y las mediciones experimentales para cada caso evaluado. Finalmente, se desarrolla un análisis de los resultados de los procesos de modelización desarrollados.

Abstract

This chapter presents the methodologies implemented to validate the estimation and parameterization methods used in developing the mathematical models. It also uses performance metrics based on estimation error to the estimation and parametric characterization processes by means of local minima. Subsequently, the chapter presents the evaluation of the average performance of the proposed models in relation to dietary intake tests and experimental measurements for each case evaluated. Finally, the chapter provides an analysis of the results of the modeling processes that were developed.

Resumen gráfico

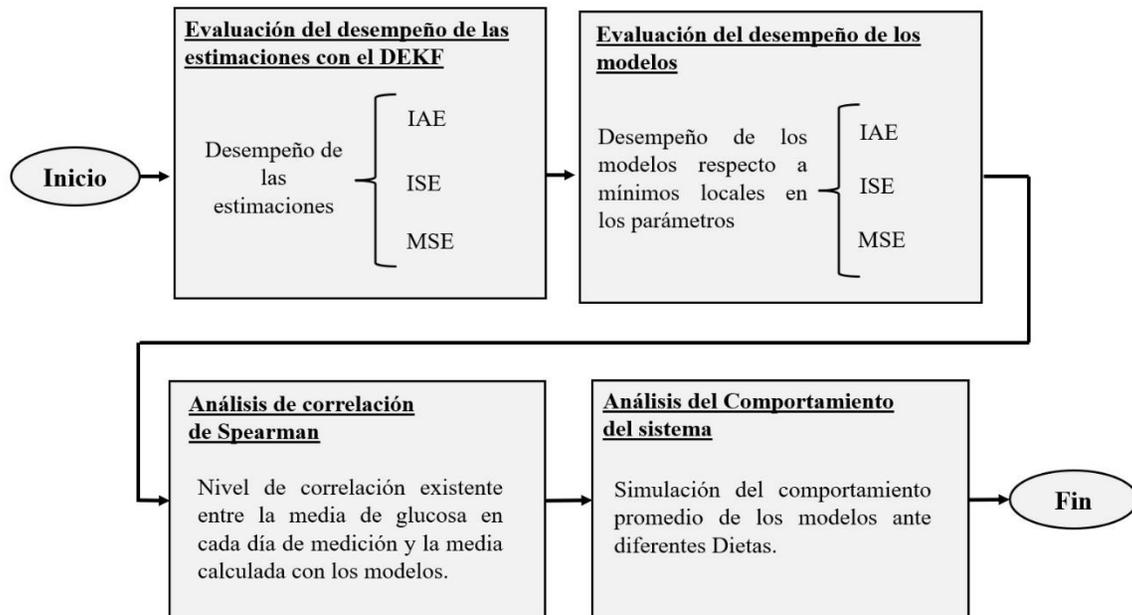


Figura 26. Resumen gráfico Capítulo V.

5.1 Introducción Capítulo V

El proceso de validación en modelos matemáticos es un proceso que garantiza la confiabilidad y precisión de un modelo matemático. Este proceso es llevado a cabo por medio de contrastes entre pruebas experimentales y simulaciones del modelo ante las mismas condiciones del sistema real. En la actualidad existen una gran diversidad de metodologías de validación que van desde análisis de desempeño, algoritmos basados en descomposiciones muestrales, y estudios de correlaciones basados en el error entre la medición real y la aproximación del modelo matemático.

Ejemplo de ello es lo propuesto por Ramos et al. [88], donde se desarrolla un análisis de desempeño para evaluar el validar el adecuado desempeño de un filtro de Wiener para el procesamiento de imágenes. En este estudio se hace uso de índices de desempeño (Media del error cuadrado, índice de similitud estructural por imágenes, el Error cuadrático medio, y la Relación señal-ruido pico) para medir niveles de degradación de la imagen, así como los errores residuales entre la señal original y la señal con ruido.

Manoharam et al. [89] por su parte desarrolla un análisis de Friedman para calcular la exactitud, precisión, sensibilidad, métrica F_1 y la correlación de Matthews para evaluar y validar la efectividad de una metodología de minería de datos ante diferentes técnicas de minería de datos, siendo este análisis extrapolable al análisis del desempeño de modelo matemáticos. Alonso-Bastida et al. [90] desarrolla un modelo dinámico de la temperatura de un fotobiorreactor, donde hace uso del error porcentual absoluto medio, un análisis de correlación estadístico de Spearman, y un análisis de residuos para la validación del modelo propuesto, destacando estas técnicas como una alternativa viable en el proceso de validación de modelos matemáticos. Casoli et al. [91] desarrolla un modelo matemático de una excavadora híbrida hidráulica, en la cual válida el modelo por medio de diferentes pruebas de operación y un análisis de las diferencias porcentuales entre lo experimental y lo estimado.

Tomando en cuenta las diferentes técnicas de validación y considerando la particularidad de este trabajo, fue necesario plantear un proceso de validación desglosada en tres etapas:

- **Etapa 1:** En este trabajo se estiman los estados no medibles del sistema, por ello es necesario garantizar una la correcta estimación de los estados. En este trabajo primeramente se evaluó el desempeño de las estimaciones de los estados del sistema por medio de índices de desempeño.
- **Etapa 2:** Con la finalidad de generar un modelo promedio del sistema Glucosa-Insulina, fue necesario calcular los mínimos locales de cada parámetro estimado de los modelos. Para cada día de medición se calculó el mínimo local de los parámetros estimados, en los cuales se evaluó el desempeño de cada día de medición de y se evaluó el nivel de correlación entre el modelo y los datos experimentales.
- **Etapa 3:** Respecto a las condiciones promedio de cada parámetro de los modelos, se analizó la respuesta de los modelos ante diferentes tipos de ingesta, en los cuales se contrastó dicha respuesta con los datos experimentales, garantizando que los modelos trabajen dentro de los márgenes correctos de concentraciones de glucosa ante diferentes tipos de ingesta alimenticia.

De esta manera, se garantiza un comportamiento promedio adecuado de los modelos respecto a datos experimentales de diversas condiciones iniciales de glucosa y distintos tipos de ingesta alimenticia. Siendo adecuado de acuerdo con las limitaciones existentes en el proceso de experimentación.

5.2 Índices de desempeño

Para el desarrollo de los análisis de desempeño planteados, en este trabajo se utilizaron las siguientes métricas de desempeño (las cuales son definidas en Ogata [92]):

- **Integral del error absoluto** (IAE, por su significado en inglés: “*Integral Absolute Error*”). Definido en (74), es una métrica ampliamente utilizada al considerar de igual manera la ponderación de errores mínimos y máximos de la medición. Esta métrica es una sumatoria del error absoluto a lo largo de las mediciones desarrolladas.

$$IAE = \int_0^{\infty} |e(t)| dt \rightarrow IAE = \sum_{n_k=1}^N |e(n_k)| \quad (74)$$

- **Integral del error cuadrado** (ISE, por su significado en inglés: “*Integral Square-Error*”). Definido en (75), es una métrica que toma en cuenta la sumatoria del cuadrado del error a lo largo del periodo de medición. Al tomar en cuenta el cuadrado del error, en esta métrica se pondera a aquellos errores máximos de medición, teniendo poco impacto aquellos errores mínimos de medición.

$$ISE = \int_0^{\infty} e^2(t)dt \rightarrow ISE = \sum_{n_k}^N e^2(n_k) \quad (75)$$

- **Media del error cuadrado** (MSE, por su significado en inglés: “*Mean Square-Error*”). Definido en (76), esta expresión es la división entre la sumatoria del error cuadrático y las mediciones desarrolladas. Esta métrica es útil, ya que promedia la sumatoria cuadrada del error, siendo una buena opción cuando existe un número adecuado de mediciones.

$$MSE = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T e^2(t)dt \rightarrow MSE = \lim_{n_k \rightarrow N} \frac{1}{N} \sum_{k=1}^{n_k} e^2(k) \quad (76)$$

5.3 Desempeño de las estimaciones

Considerando que solamente se tienen medibles las variables $G(t)$ y $G_{sc}(t)$, el análisis de desempeño fue desarrollado respecto a las estimaciones de las variables obtenidas con el DEKF. Los índices de desempeño aplicados fueron la Integral del error absoluto (IAE), la Integral del error cuadrado (ISE) y la Media del error cuadrado (MSE). La [Tabla 9](#) presenta el desempeño de las estimaciones respecto a cada uno de los modelos analizados. De acuerdo con el IAE, existe una mejor estimación para la glucosa intersticial respecto a la glucosa en sangre, siendo el mayor IAE promedio de 793.5 mg/dl para el caso de del modelo “C” en comparación con el IAE de la glucosa en plasma equivalente a 967.5 mg/dl. Los resultados de los índices de desempeño corroboran el buen funcionamiento de la técnica de estimación utilizada, logrando estimaciones apropiadas para el cálculo de los mínimos cuadrados de los parámetros estimados.

Tabla 9. Desempeño de las estimaciones de estados obtenidos con el DEKF.

<i>Modelos analizados</i>	<i>Variables del sistema</i>	
	$G(t)$, mg/dl	$G_{sc}(t)$, mg/dl
<i>Modelo A, personas aparentemente sanas.</i>	IAE: 883.9 (427.5, 1759.2) ISE: 1981.3 (520.3, 6637.5) MSE: 2.1 (0.5, 7.0)	IAE: 682.9 (327.8, 1297.1) ISE: 1257.5 (409.9, 3627.0) MSE: 1.3 (0.4, 3.8)
<i>Modelo B, personas aparentemente sanas</i>	IAE: 1284.8 (588.8, 2711.9) ISE: 2783.2 (646.3, 9634.2) MSE: 2.9 (0.6, 10.2)	IAE: 389.9 (181.1, 764.3) ISE: 542.8 (246.5, 1432.8) MSE: 0.5 (0.2, 1.5)
<i>Modelo C, personas con factores de riesgo de padecer DMT2</i>	IAE: 967.5 (146.1, 1740.7) ISE: 2255.6 (286.0, 5533.9) MSE: 2.3 (0.3, 5.8)	IAE: 793.5 (114.1, 1380.9) ISE: 1583.9 (278.1, 3735.6) MSE: 1.6 (0.2, 3.9)

5.4 Desempeño de los modelos

Para garantizar el buen desempeño y aplicabilidad de los modelos, en este trabajo se utilizó el algoritmo de Levenberg-Marquardt para aproximar los valores mínimos locales de cada parámetro de los modelos. Con los índices de desempeño definidos en la [sección 5.1.1](#), se evaluó el desempeño de los modelos con los mínimos locales de los parámetros. Se utilizó como referencia las estimaciones de estados obtenidos del DEKF, comparando la medición respecto a la respuesta del modelo ante las mismas condiciones de entrada $G_{int}(t)$. El desempeño de los modelos es mostrado en la [Tabla 10](#), donde el modelo “A” obtuvo el mejor desempeño de los tres modelos analizados, presentando un IAE de 2249.8 mg/dl en el contraste de la concentración de glucosa en sangre. El desempeño promedio de los modelos “B” y “C” en relación con el IAE en la concentración de glucosa en sangre demuestra un adecuado funcionamiento sobre la descripción de la dinámica de la glucosa, al ser el IAE promedio menor a 5600 mg/dl.

Tabla 10. Desempeño de los modelos propuestos respecto a los valores mínimos locales de los parámetros ajustados.

<i>Modelos analizados</i>	<i>Variables del sistema</i>			
	$G(t)$, mg/dl	$X(t)$, l/min	$I(t)$, mU/dl	$G_{sc}(t)$, mg/dl
<i>Modelo A, personas aparentemente sanas.</i>	IAE: 2249.8 (933.9, 4770.3) ISE: 8997.9 (1882.2, 2.8×10^4) MSE: 9.5 (2.0, 30.6)	IAE: 3.6×10^{-3} (1.3×10^{-3} , 7.3×10^{-3}) ISE: 2.5×10^{-8} (3.7×10^{-9} , 7.8×10^{-8}) MSE: 2.7×10^{-11} (3.9×10^{-12} , 8.3×10^{-11})	IAE: 850.4 (312.7, 1534.8) ISE: 1847.1 (237.4, 5854.3) MSE: 1.9 (0.2, 6.2)	IAE: 882.8 (423.8, 1666.5) ISE: 2119.9 (650.7, 7213.4) MSE: 2.2 (0.6, 7.6)
<i>Modelo C, personas con factores de riesgo de padecer DMT2</i>	IAE: 5533.4 (1819.0, 10315.0) ISE: 6.5×10^4 (8.9×10^3 , 2.1×10^5) MSE: 69.1 (9.5, 224.3)	IAE: 1.6 (0.7, 3.7) ISE: 5.6×10^{-3} (1.3×10^{-3} , 2.3×10^{-2}) MSE: 5.9×10^{-6} (1.3×10^{-6} , 2.4×10^{-5})	IAE: 1191.0 (428.4, 3059.8) ISE: 3876.5 (400.2, 2.0×10^4) MSE: 4.1 (0.4, 22.1)	IAE: 2391.5 (263.3, 4287.9) ISE: 1.3×10^4 (222.8, 4.6×10^4) MSE: 14.7 (0.2, 49.3)

Continuación Tabla 10. Desempeño de los modelos propuestos respecto a los valores mínimos locales de los parámetros ajustados

<i>Modelos analizados</i>	<i>VARIABLES DEL SISTEMA</i>			
	$G(t)$, mg/dl	$P_s(t)$, mg/dl	$I(t)$, mU/dl	$G_{sc}(t)$, mg/dl
<i>Modelo B, personas aparentemente sanas</i>	IAE: 5547.1 (2036.9, 1.04×10^4) ISE: 6.16×10^4 (1.40×10^4 , 1.91×10^5) MSE: 65.6 (14.9, 203.2)	IAE: 1066.9 (457.0, 2127.8) ISE: 2448.6 (643.6, 7009.2) MSE: 2.6 (0.3, 7.4)	IAE: 1589.3 (497.5, 3358.3) ISE: 5838.4 (405.0, 1.89×10^4) MSE: 6.2 (0.43, 20.1)	IAE: 1650.2 (818.9, 2917.8) ISE: 5889.6 (1665.0, 1.51×10^4) MSE: 6.2 (1.7, 16.0)

5.5 Análisis de correlación

Para validar los modelos desarrollados, se evaluó el nivel de correlación existente entre la media de glucosa de cada día de medición respecto a la media de glucosa estimada en cada caso evaluado. Se desarrolló un análisis estadístico de Spearman (desarrollado con la herramienta “**corr**” de MATLAB®). En el caso del modelo “A” se obtuvo una media del coeficiente de correlación de $r=0.9868$, $p<0.01$ en el caso del análisis en la glucosa en plasma. En el modelo “B” la media de correlación en la glucosa en plasma fue de $r=0.8290$, $p<0.01$, mientras que en el modelo “C” la media de correlación fue de $r=0.9851$, $p<0.01$. Los niveles de correlación confirman la efectividad de los modelos para representar de manera adecuada la dinámica del sistema glucosa insulina en una persona sana (Modelos “A” y “B”) y con factores de riesgo de padecer DMT2 (Modelo “C”).

De manera gráfica, la [Figura 27](#), muestra el nivel de correlación entre el promedio de glucosa intersticial medida y la estimación de cada uno de los modelos, donde cada modelo presenta una correlación positiva donde para el caso del modelo “A,” a mayor concentración de glucosa existe un ligero alejamiento menor de 7 mg/dl en el nivel de correlación. En el caso del modelo “C” se presenta un comportamiento similar al modelo “A,” siendo una subestimación menor de 5 mg/dl respecto a la experimentación. Al ser el modelo “B” aquel con menor correlación, existe una dispersión de 10 mg/dl entre lo medido y lo estimado entre las mediciones analizadas. Los valores numéricos de cada uno de los parámetros de los modelos de glucosa-insulina son presentados en la [sección C de los Anexos](#).

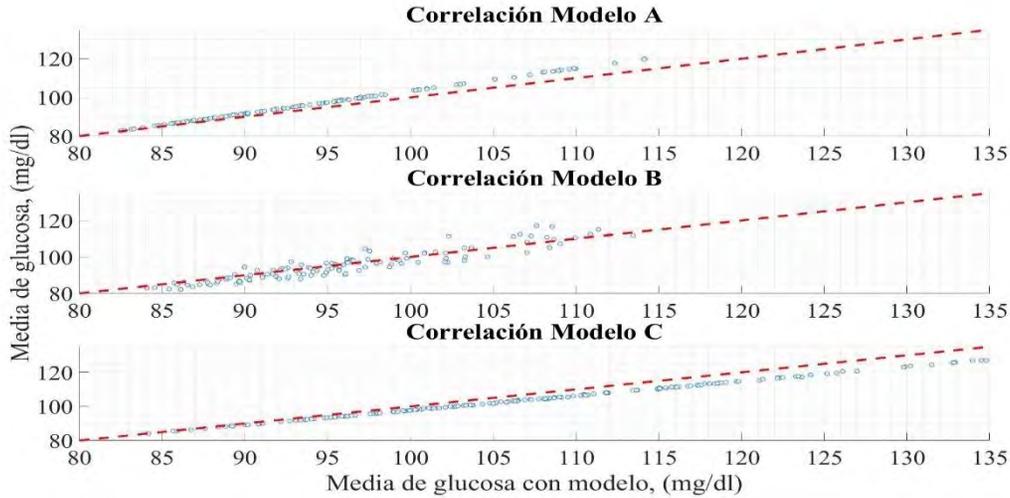


Figura 27. Nivel de correlación entre la media de la medición de glucosa y la media de glucosa calculada con modelo.

5.6 Contraste de los modelos respecto a la experimentación

Para demostrar la funcionalidad de los modelos, en este trabajo se desarrollaron una serie de pruebas en simulación del comportamiento promedio de los modelos ante diferentes tipos y cantidades de ingesta alimenticia. Se utilizaron las ecuaciones (30) y (33) para representar el efecto de la ingesta alimenticia en el sistema Glucosa-Insulina, con ellas, se representaron 3 escenarios de ingesta alimenticia con las siguientes características:

- *Ingesta reducida*: Tres ingestas de 70 g de CHO desarrolladas a las 7.5, 13.0, 21.0 horas de simulación.
- *Ingesta promedio*: Tres ingestas de 100 g de CHO desarrolladas a las 7.5, 13.0, 21.0 horas de simulación.
- *Ingesta abundante*: Tres ingestas de 180 g de CHO desarrolladas a las 7.5, 13.0, 21.0 horas de simulación.

La Figura 28 presenta el comportamiento de los modelos ante los escenarios descritos, la gráfica inferior presenta los diferentes tipos de ingestas analizadas, donde la señal discontinua hace referencia a la ecuación (33) y la señal continua a (30), el color azul hace referencia al escenario de una ingesta reducida en hidratos de carbono, el color rojo a una ingesta promedio y el color verde a una ingesta abundante. Las gráficas tituladas Modelo A, B, C muestran el comportamiento de la concentración de glucosa en sangre ante los diferentes

tipos de ingesta analizado. Para los casos de los modelos A y C la dinámica de la glucosa se mantiene dentro de los márgenes de las mediciones experimentales de glucosa (líneas de color gris), mientras que en el modelo B cuando se utiliza (33), la glucosa tiene un desfase de 4 mg/dl del valor mínimo de glucosa en una ingesta abundante. Los modelos desarrollados presentan un desempeño promedio adecuado respecto a los datos experimentales, logrando describir el comportamiento medio de la glucosa en personas sanas y con factores de riesgo.

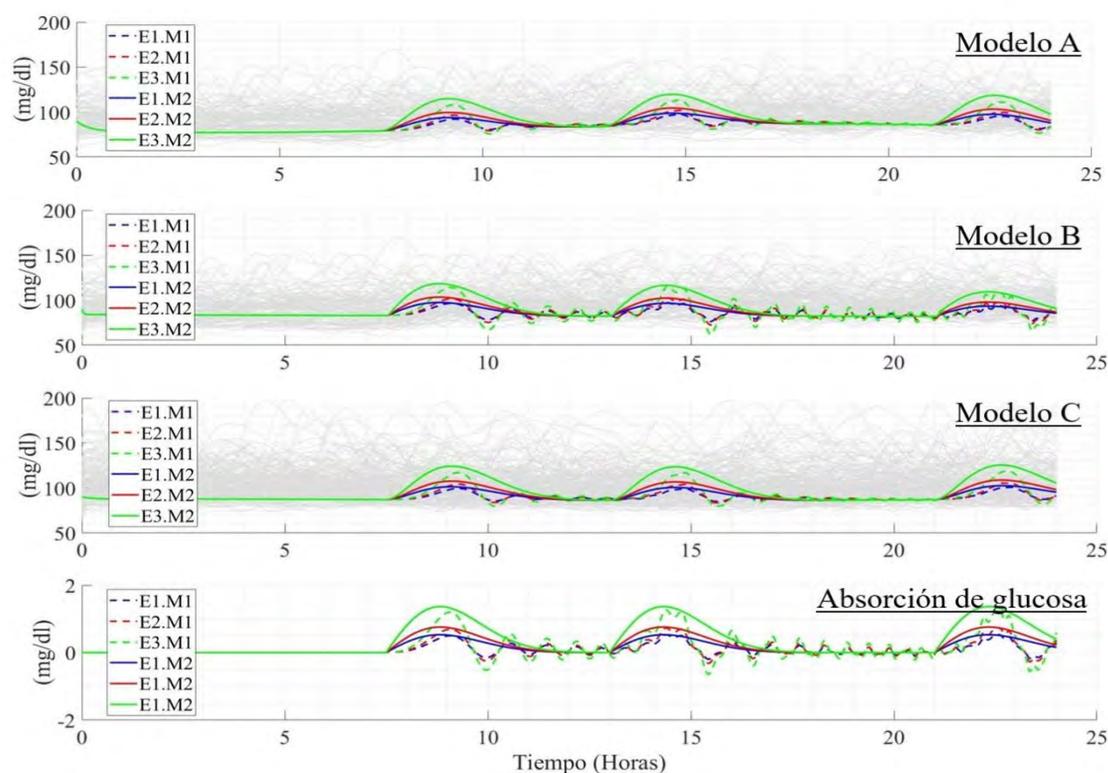


Figura 28. Contraste de la dinámica de los modelos desarrollados respecto a diferentes tipos de ingesta alimenticia.

5.7 Efecto de factores secundarios en el sistema Glucosa-Insulina de personas sanas.

En el caso de los modelos “A” y “B” se contempla el efecto de factores secundarios relacionados con el efecto de la actividad física y el ciclo circadiano. El modelo “B” por su parte, contempla el efecto del estrés y la fatiga, siendo factores que modifican la concentración de los niveles de glucosa. La Figura 29 presenta el efecto de estos factores modificadores en la homeostasis de la glucosa. Esta figura presenta diferentes escenarios

donde se simula de manera aislada cada factor secundario respecto a tres cantidades de ingesta de CHO (110, 90, y 85g) distribuidas en las horas 7, 13 y 20 de simulación.

Este efecto es presentado en las gráficas inferiores de la figura por medio de la línea de color azul. La gráfica superior izquierda presenta los escenarios simulados del modelo “A” donde en color azul se presenta el comportamiento de la glucosa sin efecto de la actividad física; la línea roja presenta la variación de la glucosa cuando se consideran un nivel de actividad física constante del 8% a lo largo del día, existiendo una ligera disminución de la concentración de la glucosa; la línea verde presenta el efecto del ciclo circadiano cuando no existe consumo alimenticio, alcanzando niveles de 86 mg/dl en la hora 18. La gráfica superior derecha presenta el efecto de la fatiga y el estrés en la línea magenta y verde, siendo un efecto constante de 0.15 y 0.3 respectivamente a lo largo del día. Estos efectos aumentan un máximo de 3 mg/dl del nivel normal de glucosa (línea azul). El efecto de la actividad física es representado por la línea roja, donde existe una disminución de 2 mg/dl cuando existe una actividad constante de 8% del nivel de actividad física. Para ambos casos se consideró un efecto de actividad del 8%, considerando como niveles basales para una persona promedio. Los resultados gráficos muestran la utilidad de estas representaciones, dando un enfoque diferente en la simulación del sistema Glucosa-Insulina en personas aparentemente sanas.

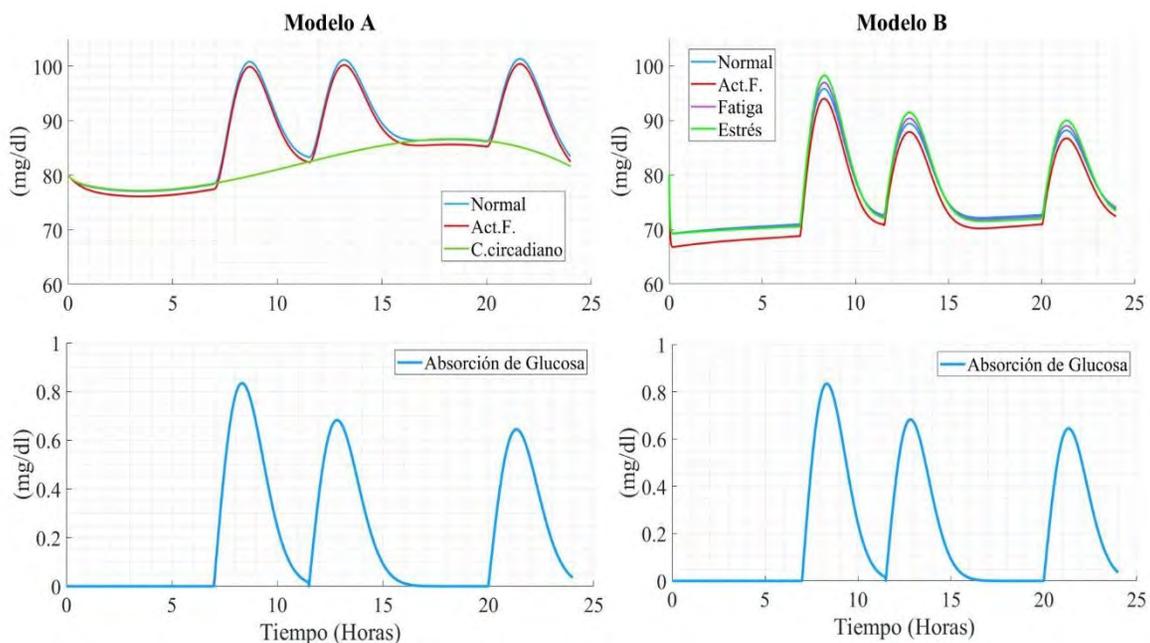


Figura 29. Efecto de factores secundarios en los modelos A y B del sistema glucosa insulina.

5.8 Discusión de resultados

Hoy en día, existe una alta incidencia sobre nuevos casos de DMT2, donde se proyecta que para el 2030 habrá una incidencia global de 7079 personas con DMT2 por cada 100,00 habitantes [93]. Esta causa es asociada a diversas conductas alimentarias y sedentarias en la población sana y con factores de riesgos de padecer este padecimiento [94]. Por ello, es de gran interés desarrollar modelos matemáticos enfocados en la homeostasis de la glucosa en personas sin este padecimiento y con factores de riesgo de padecerlo. Siendo estos modelos una herramienta para la generación panoramas sobre posibles escenarios de intervención nutricional, con los cuales es posible plantear medidas preventivas de la DMT2. En este trabajo se proponen modelos matemáticos enfocados en describir la dinámica promedio de la glucosa e insulina en personas aparentemente sanas y personas con una amplia posibilidad de desarrollar diabetes a corto plazo, esto debido a la degradación en la homeostasis de la glucosa (denominados como personas con factores de riesgo de padecer DMT2). La estructura de estos modelos está inspirada en las representaciones de Bergman [95] y Mansell [45]. Donde se integran comportamientos del efecto del ciclo circadiano en la concentración de glucosa en sangre y del efecto de la alimentación en la variación de la glucosa e insulina en personas sanas y con factores de riesgo.

Los modelos descritos presentan un alto grado de versatilidad al representar dos perfiles glucémicos distintos (personas sanas y con factores de riesgo). Los modelos “A” y “B” están enfocados en describir el fenómeno de la homeostasis en personas aparentemente sanas. Cada uno de ellos presenta diversas particularidades, en el modelo “A” se presenta la adición de la función de la glucosa en estado estable, la cual describe la variación de los puntos de asentamiento de la glucosa a lo largo del día. Mientras que la representación “B” presenta ligeras variaciones en la relación de la asimilación de hidratos de carbono en el organismo y la relación de la glucosa en sangre y el intersticio, añadiendo la segregación de insulina por parte de las células β . En el caso del modelo “C,” este presenta un importante avance en el estudio matemático de la homeostasis de la glucosa al contemplar por primera vez el perfil de personas con factores de riesgo. Este modelo es una primera aproximación a este fenómeno y contribuye en la versatilidad del modelo mínimo de Bergman [95], al ser ahora

esta estructura matemática es capaz de proyectar la variación glucémica de personas sanas, con factores de riesgo y personas con T1DM.

En contraste con diversas representaciones en la literatura, los modelos propuestos presentan una sencillez matemática complementada con un desempeño adecuado, debido a que cuentan con una correlación de Spearman mínima del $r=0.8290$, $p<0.01$. El modelo de Dalla et al., [34] enfocado en personas sanas, presenta 12 ecuaciones diferenciales. En el caso de los modelos de la homeostasis de la glucosa con presencia de DMT2, López-Palau et al., [61] presenta un modelo con 28 ecuaciones diferenciales, Visentin et al., [35] desarrolla una representación con 14 respectivamente. Entre las representaciones con T1DM se encuentran Hovorka et al., [29] y Visentin et al., [96] con 9 y 16 ecuaciones diferenciales. El modelo “A” desarrollado cuenta con un total de 10 ecuaciones diferenciales, el modelo “B” con 4 ecuaciones diferenciales y el modelo “C” con 4 ecuaciones diferenciales. Considerando que, a mayor número de ecuaciones, se obtiene la dinámica de un mayor número de fenómenos que intervienen en la homeostasis de la glucosa, las variables más importantes a modelar son las concentraciones de glucosa e insulina, ya que de ellas se promueve la generación de toma de decisiones eficientes a problemas relacionados con la homeostasis de la glucosa. Esta razón justifica la conveniencia de generar alternativas matemáticas sencillas, que permitan una toma de decisiones rápida y eficiente

La robustez de los modelos propuestos es el reflejo de la adición de los efectos de la variación del punto de asentamiento de la glucosa a lo largo de todo el día y el efecto de la alimentación en el sistema glucosa insulina. Estos fenómenos son de gran importancia, ya que en el caso de personas sanas y con factores de riesgo, la dinámica de la glucosa presenta un comportamiento oscilatorio sub amortiguado, debido a aquellos procesos autorregulatorios del organismo no contemplados en los modelos matemáticos existentes. El análisis desarrollado demuestra que los modelos generados cuentan con un amplio grado de particularidad en relación con lo reportado en la literatura. Esto es debido a su estructura matemática y utilidad en diversas aplicaciones relacionadas en el área de conocimiento de la glucosa. Los modelos cuentan con diversos puntos diferenciables que representan contribuciones en el estudio de la homeostasis de la glucosa:

- Robustez ante la representación clásica del Bergman.
- Sencillez matemática para la toma de decisiones rápida y eficiente.
- Alternativa de caracterización respecto a mediciones continuas de glucosa en contraste con curvas de tolerancia de glucosa oral.
- Innovación en la manera de describir el efecto de la ingesta alimenticia y su efecto en el sistema glucosa-insulina.
- Facilidad para generar particularidad en pacientes virtuales de poblaciones virtuales.

Debido a la cantidad de participantes analizados en este trabajo de investigación, los resultados de este trabajo deben ser tomados con discreción, ya que toman en cuenta un tamaño muestral reducido. Es importante para trabajos futuros desarrollar un nuevo levantamiento muestral para mejorar la variabilidad paramétrica de los modelos ante nuevos casos de personas aparentemente sanas y con factores de riesgo de desarrollar DMT2.

5.9 Sumario del Capítulo V

En este capítulo se presentó el proceso de validación desarrollado para la caracterización de los modelos matemáticos propuesto. Los resultados presentes demuestran el correcto desempeño de los métodos de estimación de variables de estado bajo incertidumbre paramétrica, obteniendo entre los tres tipos modelos una Media del Error cuadrado máxima de 69.1 (mg/dl)^2 . Por su parte, los resultados de correlación entre la media de la glucosa real y estimada para cada día de medición demuestran un alto nivel de correlación, teniendo una correlación mínima del $r=0.8290$, $p<0.01$. La prueba de simulación de ingestas promedio respecto a los datos experimentales presentan un funcionamiento correcto de los modelos matemático, estando las dinámicas de la concentración de glucosa dentro de los rangos esperados de los niveles de glucosa en cada una de las poblaciones analizadas. Siendo estos modelos una herramienta para futuros trabajos de investigación.

5.10 Referencias destacadas del Capítulo V

Tomando en cuenta las referencias citadas en este capítulo, en la [Tabla 11](#), se presentan las referencias más importantes del [Capítulo V](#), donde se describen las características generales de cada trabajo referenciado y se integra su importancia para el desarrollo del trabajo de tesis.

Tabla 11. Referencias destacadas del Capítulo V.

No.	Título	Autor/Año	Importancia en el trabajo
1	“Analysis of Weiner Filter Approximation Value Based on Performance of Metrics of Image Restoration.”	Ramos et al., 2020 [88]	Uso de índices de desempeño para evaluar diferentes características de degradación y desempeño de un Filtro de Weiner basado en análisis residuales.
2	“Log-Linear-Based Logic Mining with Multi-Discrete Hopfield Neural Network.”	Manoharam et al. 2023 [89]	Desarrollo de un análisis de Friedman para la evaluar el desempeño de metodologías matemáticas basadas en minería de datos.
3	“Hydraulic Hybrid Excavator—Mathematical Model Validation and Energy Analysis.”	Casoli et al. 2016 [91]	Validación de un modelo matemático por medio de diferencias porcentuales entre las pruebas experimentales y las simulaciones desarrolladas ente mismas condiciones de operación.
4	“Mathematical modeling of thermal interactions in a self-cooling pilot-scale photobioreactor.”	Alonso-Bastida et al., 2022 [90]	Implementación de análisis de correlación estadística para la validación de un modelo matemático térmico.
5	“Ingeniería de Control Moderno, Ogata Sed, vol. 5, no. 12.”	Ogata, 2010 [92]	Contexto sobre los índices de desempeño utilizados en esta sección.

Capítulo VI. Conclusiones

Resumen

En este capítulo, se definen las conclusiones particulares generadas a partir de cada una de las contribuciones al conocimiento científico desarrollado. Con el compendio de estas conclusiones se presenta una conclusión general del tema de investigación. Además, se presentan las principales características de los trabajos científicos desarrollados y las perspectivas de trabajos futuros en el área de investigación.

Abstract

This chapter defines the particular conclusions developed from each of the contributions to scientific knowledge presented. The compendium of these conclusions presents a general conclusion of the research topic. In addition, the chapter presents the main characteristics of the scientific work developed and the prospects for future work in the research area.

Resumen gráfico

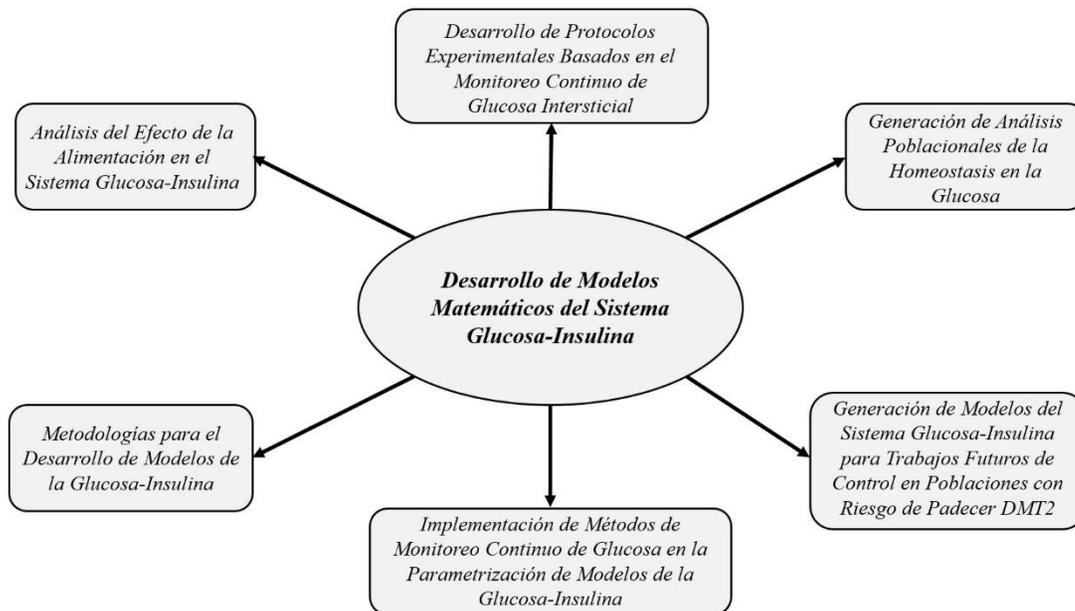


Figura 30. Resumen gráfico del Capítulo VI.

6.1 Trabajos de investigación científica

En este trabajo de investigación, se abordó la investigación de las dinámicas de la homeostasis de la glucosa desde un punto de vista ingenieril. Para tener un contexto de las aportaciones científicas desarrolladas en este tema de tesis, a continuación, se presentan los aspectos generales de los trabajos de investigación desarrollada. Basado en los objetivos y metas de esta investigación se desarrollaron diferentes productos de investigación, los cuales son descritos a continuación.

Control basado en observador de la concentración de glucosa en pacientes con diabetes tipo 1.

- *Tipo de producto:* Artículo de congreso.
- *Información general:* Alonso-Bastida Alexis, Adam-Medina Manuel, Posada-Gómez Rubén, and Salazar-Piña D. Azucena, “Jornada de Ciencia y Tecnología Aplicada, vol. 4, pp. 185–191, 2021.” [97].
- *Descripción:* En este estudio se genera una alternativa de esquema de regulación de glucosa en personas con DMT1 basado en un control predictivo por modelo de referencia y un algoritmo de filtro de Kalman extendido. Este trabajo es una primera aproximación al desarrollo de experimentación *in-silico*, y marco de referencia para los siguientes productos desarrollados.
- *Contribución en el tema de investigación:* Este trabajo permitió generar las bases para el entendimiento de las dinámicas de la glucosa y el desarrollo de futuras aplicaciones a desarrollar en el tema de tesis.

Caracterización de modelos matemáticos sobre la homeostasis de la glucosa en la población mexicana con diabetes tipo 2 y aquellos con factores de riesgo.

- *Tipo de producto:* Protocolo de investigación.
- *Información general:* Salazar-Piña D. Azucena, Adam-Medina Manuel, Alonso-Bastida Alexis, Portillo Jacobo Jorge Alejandro, Sámano Román Tonantzin

Guadalupe, Comité de Ética de la facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CONBIOETICA-17-CEI-003-201-81112).

- *Descripción:* Este trabajo propone un protocolo para la experimentación observacional en personas sanas, con factores de riesgo de padecer DMT2, y personas con DMT2. En él, se detallan los aspectos fundamentales a estudiar (Dieta, actividades cotidianas, características antropométricas, y datos socioeconómicos por participante).
- *Contribución en el tema de investigación:* Este producto permitió el desarrollo de la experimentación utilizada para la caracterización de los modelos matemáticos desarrollados.

Dynamic of glucose homeostasis in virtual patients: a comparison between different behaviors.

- *Tipo de producto:* Artículo de revista.
- *Información general:* A. Alonso-Bastida, M. Adam-Medina, R. Posada-Gómez, D. A. Salazar-Piña, G. L. Osorio-Gordillo, and L. G. Vela-Valdés, *International Journal of Enviromental Research and Public Health*, vol. 19, no. 2, 2022, doi: 10.3390/ijerph19020716. [98].
- *Descripción:* En este trabajo se desarrolló un análisis del efecto de factores exógenos en el sistema glucosa insulina. Se utilizaron modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa para analizar el efecto reductor de la actividad física y estimar los niveles glucémicos en la población mexicana.
- *Contribución en el tema de investigación:* En este trabajo permitió desarrollar aplicaciones epidemiológicas derivadas de los modelos de la dinámica de la homeostasis de glucosa. Generando conocimiento del perfil glucémico desde un punto de vista ingenieril.

Impact on glycemic variation caused by a change in the dietary intake sequence.

- *Tipo de producto:* Artículo de revista.
- *Información general:* A. Alonso-Bastida, M. Adam-Medina, D. A. Salazar-Piña, R. F. Escobar-Jiménez, M. S. Parra Cabrera, and M. Cervantes-Bobadilla, *Foods*, vol. 12, no. 5, Mar. 2023, doi: 10.3390/foods12051055. [15].
- *Descripción:* Derivado de la experimentación desarrollada, en este trabajo se presenta un estudio de la homeostasis de la glucosa ante cambios en el orden de ingerir diferentes grupos de alimentos. Se demostró los beneficios de esta acción en la regulación de la glucosa, dejando para trabajos futuros intervenciones de control glucémico basado en este supuesto.
- *Contribución en el tema de investigación:* Se plantearon las bases para futuras aplicaciones de control glucémico derivadas del estudio en la ingesta alimenticia.

Socioeconomic level and the relationship in glycemic behavior in the Mexican population. a nutritional alternative focused on vulnerable populations.

- *Tipo de producto:* Artículo de revista.
- *Información general:* A. Alonso-Bastida, D. A. Salazar-Piña, M. Adam-Medina, and M. L. Ramos-García, *Journal of Community Health*, 2023, doi: 10.1007/s10900-023-01207-7. [13].
- *Descripción:* Con base en las condiciones socioeconómicas y alimenticias de la población mexicana y de acuerdo con el uso de modelos del sistema Glucosa-Insulina. Este trabajo presentó un marco de referencia de las variaciones glucémicas en la población no diabética de México respecto al nivel socioeconómico y la viabilidad de una dieta saludable y sustentable.
- *Contribución en el tema de investigación:* Se desarrollaron aplicaciones epidemiológicas derivadas de los modelos de la dinámica de la homeostasis de glucosa.

Estimation of HbA1c for DMT2 risk prediction on the Mexican population based in artificial neural networks.

- Tipo de producto: Artículo de revista.
- Información general: A. Alonso-Bastida, M. Cervantes Bobadilla, D. Azucena Salazar-Piña, M. Adam-Medina, J. García-Morales, and M. Alejandra Terrazas-Meráz, *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*, vol. 36, no. 1, 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jksuci.2023.101905>. [99].
- Descripción: Esta investigación se desarrolló una plataforma computacional capaz de estimar de la Hemoglobina glicosilada por medio de una Red Neuronal Artificial. En ella, se toma en cuenta antecedentes familiares, presencia de enfermedades crónico-degenerativas, dieta, edad, y antropometría.
- Contribución en el tema de investigación: La plataforma desarrollada es una primera aproximación para la toma de decisiones en poblaciones marginadas. Debido a la escasez de recursos de salud, esta herramienta es una alternativa en la detección temprana de diabetes.

6.2 Conclusiones particulares

En este trabajo de investigación se obtuvieron diversas conclusiones en los cuales existen aspectos destacables del trabajo y aquellos en los cuales es posible mejorar en trabajos futuros. A continuación, se presentan las conclusiones particulares del presente trabajo de investigación:

- Los modelos desarrollados presentan un desempeño aceptable para describir la dinámica de la homeostasis de la glucosa en personas aparentemente sanas y con factores de riesgo de padecer DMT2. El análisis de correlación de Spearman garantiza lo anteriormente descrito, existiendo una correlación positiva y una correlación mínima de $r=0.8290$, $p<0.01$.

Notas del manuscrito

4. *Productos científicos*: En la [sección D de los anexos](#) se presentan las carátulas de cada producto científico desarrollado.

- La bondad del tema de investigación permitió el desarrollo de diversos productos de investigación científica, enfocados en la aplicación los modelos de la homeostasis de la glucosa en diversas áreas del conocimiento, logrando el cumplimiento de los objetivos y metas fijados en esta investigación.
- De acuerdo con las limitaciones de la investigación, hace falta más información en pruebas de actividad física para evaluar su efecto en el sistema Glucosa-Insulina. Esta información es de gran interés para una parametrización profunda de los modelos propuestos.
- El presente trabajo presenta muchos aspectos destacables desde diferentes puntos de vista: 1. Se desarrolló una metodología para el desarrollo de modelos del sistema glucosa insulina respecto a modelos de caja gris y experimentación basada en monitoreo continuo de glucosa. 2. Se aplicaron los modelos en el desarrollo de análisis poblacionales enfocados en la evaluación de medidas nutricionales sobre el índice glucémico de poblaciones vulnerables del país. 3. Se desarrollaron poblaciones virtuales para el análisis de la variación de la glucosa respecto a intervenciones nutricionales. 4. Se desarrollaron herramientas de soporte para el diagnóstico oportuno de la diabetes en poblaciones de difícil acceso a sistemas de salud.

6.3 Contribuciones

Tomando en cuenta la multidisciplinariedad de este trabajo de tesis, de ella se generaron las siguientes contribuciones en diferentes áreas de la ciencia:

- Control automático: Planteamiento y validación a escala piloto de Modelos matemáticos de la homeostasis en la glucosa en personas aparentemente sanas y con factores de riesgo de padecer DMT2. Diseño de una plataforma computacional basada en redes neuronales artificiales para aproximar los niveles de hemoglobina glicosilada en poblaciones vulnerables de México.
- Nutrición: Generación de experimentación en escala piloto enfocada la implementación de intervenciones nutricionales. Avances en métodos de protocolos experimentales enfocados en análisis sobre el monitoreo del estado de salud en personas adultas.

- Epidemiología: Desarrollo de un panorama del estado glucémico de la población mexicana respecto a modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa. Este panorama permitió el análisis de sustentabilidad de estrategias nutricionales en la población mexicana.

Las contribuciones descritas muestran la versatilidad y originalidad de este trabajo, las cuales están fundamentadas en las diferentes directrices donde se presenta un alto grado de novedad. Es de resaltar como el trabajo multidisciplinario abona en la ciencia, al abordar diversas problemáticas de la ciencia desde diferentes puntos de vista.

6.4 Perspectivas para trabajos futuros

De acuerdo con el trabajo desarrollado en esta investigación, es posible destacar aquellas ventanas de oportunidad para generar investigación, en la que se contribuya al bienestar de la población respecto a diferentes análisis de la homeostasis de la glucosa. A continuación, se presentan las perspectivas del tema en futuros trabajos de investigación:

- Desarrollo de análisis poblacionales respecto a los modelos desarrollados en busca de la mejora de la calidad de vida en poblaciones vulnerables del país.
- Desarrollo de pruebas físicas para la parametrización de los fenómenos reductores de glucosa por actividad física.
- Integración del efecto de fármacos en el sistema glucosa insulina por medio del desarrollo de pruebas observacionales en la dosificación de fármacos hipoglucemiantes.
- Desarrollo de esquemas de control en lazo abierto para el desarrollo de intervenciones nutricionales en el sistema Glucosa-Insulina para la optimización de recursos económicos y alimenticios que mejores los niveles globales de concentración de glucosa en sangre.

6.5 Conclusión general

El desarrollo de los modelos matemáticos de la homeostasis de la glucosa con enfoque en personas sanas y con factores de riesgo es un área poco estudiada, debido al enfoque clínico de los modelos enfocados en personas insulino dependientes. Desde un punto de vista poblacional, los modelos enfocados en personas sanas y con factores de riesgo son de gran utilidad al generar panoramas del perfil glucémico de la población, y con ello generar estrategias de prevención de en el desarrollo de nuevos casos de diabetes. En este trabajo, se presenta una alternativa matemática para la descripción de la homeostasis de la glucosa en personas sanas y con factores de riesgo. Las representaciones propuestas presentan un desempeño adecuado respecto a la aproximación de la dinámica de la homeostasis de la glucosa, obteniendo un mínimo coeficiente de correlación promedio de $r=0.82$, $p<0.01$, que es tomado con discreción debido a número de muestras utilizado. Estos resultados dan paso a un amplio número de aportaciones en el conocimiento de la homeostasis de la glucosa. Siendo el modelo “C” una de las primeras representaciones enfocadas en describir la homeostasis de la glucosa en personas con factores de riesgo. Como cualquier trabajo de investigación, en el desarrollo de los modelos propuestos, existen aspectos mejorables en trabajos futuros, y aspectos con un alto potencial para el desarrollo de nuevas investigaciones enfocados en intervenciones a nivel clínico y poblacional para la mejora de la calidad de vida de las personas, logrando tener en estas representaciones matemáticas una gran utilidad para el conocimiento científico, siguiendo la ideología de “*George Edward Pelham Box*”:

“Todos los modelos son incorrectos, pero algunos son útiles.”

George Edward Pelham Box.

Referencias

- [1] U. Galicia-Garcia *et al.*, “Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 17. MDPI AG, pp. 1–34, Sep. 01, 2020. doi: 10.3390/ijms21176275.
- [2] Barbara Janson Cohen, *Memmler. El cuerpo humano. Salud y enfermedad*, Twelve., vol. 12. LWW Health Library, 2010.
- [3] R. John, S. Pise, L. Chaudhari, and P. Deshpande, “Evaluation of quality of life in type 2 diabetes mellitus patients using quality of life instrument for indian diabetic patients: A cross-sectional study,” *Journal of Mid-life Health*, vol. 10, no. 2, 2019, doi: 10.4103/jmh.JMH_32_18.
- [4] Organización Mundial de la Salud, “Informe Mundial Sobre la diabetes,” Informe mundial sobre la diabetes. Ginebra, no. 4, pp. 1-4. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204877/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?sequence=1
- [5] K. Morales *et al.*, “Estimating risk and cost: An analysis of patients with risk factors for Type 2 Diabetes in rural Jalisco, Mexico,” *Journal Nursing Education and Practice*, vol. 10, no. 3, 2019, doi: 10.5430/jnep.v10n3p98.
- [6] S. M. Ganie and M. B. Malik, “An ensemble Machine Learning approach for predicting Type-II diabetes mellitus based on lifestyle indicators,” *Healthcare Analytics*, vol. 2, 2022, doi: 10.1016/j.health.2022.100092.
- [7] Secretaría de Salud, (29 de mayo de 2024). “547. En México, 12.4 millones de personas viven con diabetes,” <https://www.gob.mx/salud/prensa/547-en-mexico-12-4-millones-de-personas-viven-con-diabetes?idiom=es>
- [8] M. Levaillant, G. Lièvre, and G. Baert, “Ending diabetes in Mexico,” *The Lancet*, vol. 394, no. 10197. 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31662-9.
- [9] A. Basto-Abreu *et al.*, “Prevalence of prediabetes and diabetes in Mexico: Ensanut 2022.,” *Salud Pública México*, vol. 65, 2023, doi: 10.21149/14832.
- [10] H. E. Velasco Mondragon, R. W. Charlton, T. Peart, A. I. Burguete-Garcia, M. Hernandez-Avila, and W.-C. Hsueh, “Diabetes Risk Assessment in Mexicans and Mexican Americans,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 10, 2010, doi: 10.2337/dc10-0992.
- [11] A. C. FEDERACIÓN MEXICANA DE DIABETES, (29 de mayo de 2024). “Factores sociales y culturales influyen en incremento de la diabetes,” <https://fmdiabetes.org/factores-sociales-y-culturales-influyen-en-incremento-de-la-diabetes/>
- [12] T.-S. Tseng, W.-T. Lin, G. V Gonzalez, Y.-H. Kao, L.-S. Chen, and H.-Y. Lin, “Sugar intake from sweetened beverages and diabetes: A narrative review,” *World Journal of Diabetes*, vol. 12, no. 9, 2021, doi: 10.4239/wjd.v12.i9.1530.
- [13] A. Alonso-Bastida, D. A. Salazar-Piña, M. Adam-Medina, and M. L. Ramos-García, “Socioeconomic Level and the Relationship in Glycemic Behavior in the Mexican Population. A Nutritional Alternative Focused on Vulnerable Populations,” *Journal of Community Health*, 2023, doi: 10.1007/s10900-023-01207-7.
- [14] X. Li, T. Zhou, H. Ma, Z. Liang, V. A. Fonseca, and L. Qi, “Replacement of Sedentary Behavior by Various Daily-Life Physical Activities and Structured Exercises: Genetic

- Risk and Incident Type 2 Diabetes,” *Diabetes Care*, vol. 44, no. 10, 2021, doi: 10.2337/DC21-0455.
- [15] A. Alonso-Bastida, M. Adam-Medina, D. A. Salazar-Piña, R. F. Escobar-Jiménez, M. S. Parra-Cabrera, and M. Cervantes-Bobadilla, “Impact on Glycemic Variation Caused by a Change in the Dietary Intake Sequence,” *Foods*, vol. 12, no. 5, Mar. 2023, doi: 10.3390/foods12051055.
- [16] M. Nardocci, J. Y. Polsky, and J. C. Moubarac, “Consumption of ultra-processed foods is associated with obesity, diabetes and hypertension in Canadian adults,” *Canadian Journal of Public Health*, vol. 112, no. 3, 2021, doi: 10.17269/s41997-020-00429-9.
- [17] M. Hernández-F, J. L. Figueroa, and M. A. Colchero, “Association between density of stores and purchases of ultra-processed food and sugar-sweetened beverages in Mexico,” *Health Place*, vol. 68, 2021, doi: 10.1016/j.healthplace.2021.102528.
- [18] S. Mishra, “Consumption of Junk Foods and Risk of Type 2 Diabetes: A Review,” *International Journal of Horticulture, Agriculture and Food science*, vol. 7, no. 2, 2023, doi: 10.22161/ijhaf.7.2.2.
- [19] N. O. Ruiz, “Relationships between social inequalities and type 2 diabetes mellitus,” *Revista Gerencia y Políticas de Salud*, vol. 19, 2020, doi: 10.11144/JAVERIANA.RGPS19.RDSD.
- [20] Consejo Nacional de Población, (29 de mayo de 2024). “Índices de marginación 2020,” <https://www.gob.mx/conapo/documentos/indices-de-marginacion-2020-284372>
- [21] INEGI, “Estadísticas a propósito del día mundial de la Diabetes (14 de noviembre). Datos nacionales,” *Comunicado de Prensa. No. 645/21*, vol. 1, no. 645/21, 2021.
- [22] M. A. Salinas, “Cost of diabetes treatment in Mexico,” *Mexican Journal of Medical Research ICSA*, vol. 9, no. 17, pp. 16–21, 2021, doi: 10.29057/mjmr.v9i17.5593.
- [23] D. L. Pérez-Lozano, V. M. Camarillo-Nava, T. E. Juárez-Zepeda, J. E. Andrade-Pineda, and Z. M. Lucho-Gutiérrez, “Costo-efectividad del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en México,” *Revista Médica del Instituto Mexicano Seguro Social*, vol. 61, 2023.
- [24] Secretaría del Trabajo y Previsión Social, (29 de mayo de 2024). “Entran en vigor salarios mínimos 2023 en todo el país,” <https://www.gob.mx/stps/prensa/entran-en-vigor-salarios-minimos-2023-en-todo-el-pais?idiom=es>
- [25] Licencia de Flaticon, (29 de mayo de 2024). “Flaticon,” <https://www.flaticon.es/>.
- [26] W. V. Gonzales, A. T. Mobashsher, and A. Abbosh, “The progress of glucose monitoring—A review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices and sensors,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 19, no. 4. 2019. doi: 10.3390/s19040800.
- [27] D. M. Nathan, “Management of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus,” *Drugs*, vol. 44, no. 3, 1992, doi: 10.2165/00003495-199200443-00006.
- [28] I. S. Mughal, L. Patanè, M. G. Xibilia, and R. Caponetto, “Variable structure-based controllers applied to the modified Hovorka model for type 1 diabetes,” *International Journal of Dynamics and Control*, 2023, doi: 10.1007/s40435-023-01150-4.
- [29] R. Hovorka *et al.*, “Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes,” in *Physiological Measurement*, Institute of Physics Publishing, 2004, pp. 905–920. doi: 10.1088/0967-3334/25/4/010.
- [30] N. Ebrahimi, S. Ozgoli, and A. Ramezani, “Model free sliding mode controller for blood glucose control: Towards artificial pancreas without need to mathematical

- model of the system,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 195, p. 105663, 2020, doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105663.
- [31] H. M. Paiva, W. S. Keller, and L. G. R. da Cunha, “Blood-Glucose Regulation Using Fractional-Order PID Control,” *Journal of Control, Automation and Electrical Systems*, vol. 31, no. 1, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1007/s40313-019-00552-0.
- [32] O. Orozco-López, A. Rodríguez-Herrero, C. E. Castañeda, G. García-Sáez, and M. Elena Hernando, “Method to generate a large cohort in-silico for type 1 diabetes,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 193, 2020, doi: 10.1016/j.cmpb.2020.105523.
- [33] C. Toffanin, M. Kozak, Z. Sumnik, C. Cobelli, and L. Petruzelkova, “In Silico Trials of an Open-Source Android-Based Artificial Pancreas: A New Paradigm to Test Safety and Efficacy of Do-It-Yourself Systems,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 22, no. 2, pp. 112–120, 2020, doi: 10.1089/dia.2019.0375.
- [34] C. Dalla Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli, “Meal simulation model of the glucose-insulin system,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, 2007, doi: 10.1109/TBME.2007.893506.
- [35] R. Visentin, C. Cobelli, and C. Dalla Man, “The Padova Type 2 Diabetes Simulator from Triple-Tracer Single-Meal Studies: In Silico Trials Also Possible in Rare but Not-So-Rare Individuals,” *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 22, no. 12, pp. 892–903, 2020, doi: 10.1089/dia.2020.0110.
- [36] P. Kaveh and Y. B. Shtessel, “Blood glucose regulation via double loop higher order sliding mode control and multiple sampling rat,” *IFAC Proceedings Volumes (IFAC-PapersOnline)*, vol. 17, no. 1 PART 1, pp. 427–445, 2008, doi: 10.3182/20080706-5-KR-1001.0696.
- [37] D. Boiroux, M. Hagdrup, Z. Mahmoudi, N. K. Poulsen, H. Madsen, and J. B. Jørgensen, “Model Identification using Continuous Glucose Monitoring Data for Type 1 Diabetes,” in *IFAC-PapersOnLine*, 2016. doi: 10.1016/j.ifacol.2016.07.279.
- [38] S. S. Kanderian, S. Weinzimer, G. Voskanyan, and G. M. Steil, “Identification of intraday metabolic profiles during closed-loop glucose control in individuals with type 1 diabetes,” in *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2009. doi: 10.1177/193229680900300508.
- [39] E. L. B. Walter F. Boron, *Medical Physiology*, Third Edition. Philadelphia: PA: Elsevier, 2016.
- [40] S. Bardhan and R. Datta, “Human Body in Health and Disease,” in *Modern Medical Assisting*, 2015. doi: 10.5005/jp/books/12533_6.
- [41] Castrejón, V., Carbó, R., & Martínez. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa,” vol. 26, no. 2, pp. 49–57, 2007.
- [42] K. Academy, “Homeostasis,” (Mar. 01, 2022). [Online]. <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/feedback/a/homeostasis#:~:text=La tendencia a mantener un,la concentración de la glucosa.>
- [43] A. L. Galant, R. C. Kaufman, and J. D. Wilson, “Glucose: Detection and analysis,” *Food Chemistry*, vol. 188. 2015. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.04.071.
- [44] M. C. Petersen and G. I. Shulman, “Mechanisms of insulin action and insulin resistance,” *Physiological Reviews*, vol. 98, no. 4. 2018. doi: 10.1152/physrev.00063.2017.

- [45] E. J. Mansell, P. D. Docherty, L. M. Fisk, and J. Geoffrey Chase, “Estimation of secondary effect parameters in glycaemic dynamics using accumulating data from a virtual type 1 diabetic patient,” *Mathematical Biosciences*, vol. 266, pp. 108–117, 2015, doi: 10.1016/j.mbs.2015.06.002.
- [46] C. C. Wykoff *et al.*, “Risk of blindness among patients with diabetes and newly diagnosed diabetic retinopathy,” *Diabetes Care*, vol. 44, no. 3, 2021, doi: 10.2337/dc20-0413.
- [47] O. Diabetes, “Informe mundial sobre la diabetes,” *Ginebra.[Internet]*, 2016.
- [48] H. Orrego, Arturo and Borrero, Jaime and Restrepo, Jorge and Velez, *Fundamentos de medicina: Endocrinología*. Corporación para investigaciones biológicas, 1991.
- [49] B. Kovatchev, “A Century of Diabetes Technology: Signals, Models, and Artificial Pancreas Control,” *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 30, no. 7, pp. 432–444, 2019, doi: 10.1016/j.tem.2019.04.008.
- [50] C. L. P. R. and A. C. Rayo, *Síndrome Metabólico. Puesta al día en Medicina Interna*. Alfil, 2015.
- [51] R. B. and R. Donnelly, *Introduction to diabetes*. Handbook of Diabetes. 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
- [52] S. Ehtisham, A. T. Hattersley, D. B. Dunger, and T. G. Barrett, “First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY,” *Archives of Disease in Childhood*, vol. 89, no. 6, pp. 526–529, 2004, doi: 10.1136/adc.2003.027821.
- [53] J. E. Löfvenborg *et al.*, “Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes,” *European Journal of Endocrinology*, vol. 175, no. 6, pp. 605–614, 2016, doi: 10.1530/EJE-16-0376.
- [54] R. N. Bergman, Y. Z. Ider, C. R. Bowden, and C. Cobelli, “Quantitative estimation of insulin sensitivity,” *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism and Gastrointestinal Physiology*, vol. 5, no. 6, 1979, doi: 10.1152/ajpendo.1979.236.6.e667.
- [55] R. Hovorka *et al.*, “Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT,” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 282, no. 5 45-5, 2002, doi: 10.1152/ajpendo.00304.2001.
- [56] J. T. Sorensen, “A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes,” p. 557, 1985.
- [57] C. Dalla Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli, “Meal simulation model of the glucose-insulin system,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 54, no. 10, pp. 1740–1749, 2007, doi: 10.1109/TBME.2007.893506.
- [58] A. Roy and R. S. Parker, “Dynamic modeling of exercise effects on plasma glucose and insulin levels,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 1, no. 3, pp. 338–347, 2007, doi: 10.1177/193229680700100305.
- [59] A. A. Gonzalez, H. Voos, and M. Darouach, “Glucose-Insulin System Based on Minimal Model: A Realistic Approach,” *Proceedings - UKSim-AMSS 17th International Conference on Computer Modelling and Simulation, UKSim 2015*, pp. 55–60, 2016, doi: 10.1109/UKSim.2015.65.
- [60] P. Kaveh and Y. B. Shtessel, “Blood glucose regulation via double loop higher order sliding mode control and multiple sampling rate,” *Lecture Notes in Control and Information Sciences*, vol. 375, 2008, doi: 10.1007/978-3-540-79016-7_20.

- [61] N. E. López-Palau and J. M. Olais-Govea, “Mathematical model of blood glucose dynamics by emulating the pathophysiology of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus,” *Scientific Reports*, vol. 10, no. 1, 2020, doi: 10.1038/s41598-020-69629-0.
- [62] K. Alvehag and C. Martin, “The feedback control of glucose: On the road to type II diabetes,” in *Proceedings of the IEEE Conference on Decision and Control*, 2006. doi: 10.1109/cdc.2006.377192.
- [63] M. Al Ahdab, J. Leth, T. Knudsen, P. Vestergaard, and H. G. Clausen, “Glucose-insulin mathematical model for the combined effect of medications and life style of Type 2 diabetic patients,” *Biochemical Engineering Journal*, vol. 176, no. February, p. 108170, 2021, doi: 10.1016/j.bej.2021.108170.
- [64] A. Nath, S. Biradar, A. Balan, R. Dey, and R. Padhi, “Physiological Models and Control for Type 1 Diabetes Mellitus: A Brief Review,” *IFAC Papers OnLine*, vol. 51, 289-294 2018. doi: 10.1016/j.ifacol.2018.05.077.
- [65] C. Dalla Man, F. Micheletto, D. Lv, M. Breton, B. Kovatchev, and C. Cobelli, “The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: New features,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 8, no. 1, pp. 26–34, 2014, doi: 10.1177/1932296813514502.
- [66] R. Visentin, M. Schiavon, C. Giegerich, T. Klabunde, C. D. Man, and C. Cobelli, “Incorporating long-acting insulin glargine into the UVA/Padova type 1 diabetes simulator for in silico testing of MDI therapies,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 66, no. 10, pp. 2889–2896, 2019, doi: 10.1109/TBME.2019.2897851.
- [67] R. Basu *et al.*, “Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction,” *Diabetes*, vol. 55, no. 7, 2006, doi: 10.2337/db05-1692.
- [68] B. Mittendorfer, J. F. Horowitz, and S. Klein, “Gender differences in lipid and glucose kinetics during short-term fasting,” *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 281, no. 6 44-6, 2001, doi: 10.1152/ajpendo.2001.281.6.e1333.
- [69] A. Sallar and S. Dagogo-Jack, “Regression from prediabetes to normal glucose regulation: State of the science,” *Experimental Biology and Medicine*, vol. 245, no. 10. 2020. doi: 10.1177/1535370220915644.
- [70] A. K. Khetan and S. Rajagopalan, “Prediabetes,” *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 34, no. 5. 2018. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.030.
- [71] A. Tirosh *et al.*, “Normal Fasting Plasma Glucose Levels and Type 2 Diabetes in Young Men,” *New England Journal of Medicine*, vol. 353, no. 14, 2005, doi: 10.1056/nejmoa050080.
- [72] P. J. Stout, N. Peled, B. J. Erickson, M. E. Hilgers, J. R. Racchini, and T. B. Hoegh, “Comparison of glucose levels in dermal interstitial fluid and finger capillary blood,” in *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2001. doi: 10.1089/152091501750220046.
- [73] J. Lach, D. Śliż, S. Wiecha, S. Price, A. Brzozowski, and A. Mamcarz, “How to calculate a maximum heart rate correctly?,” *Folia Cardiol*, vol. 17, no. 5, 2022, doi: 10.5603/fc.2022.0057.
- [74] C. L. Chen and H. W. Tsai, “Modeling the physiological glucose-insulin system on normal and diabetic subjects,” *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 97, no. 2, pp. 130–140, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.cmpb.2009.06.005.

- [75] M. E. Rodríguez-Herrero, A., Pérez-Gandía, C., Rigla, M., de Leiva, A., Gómez, E. J., & Hernando, “Rodriguez-Herrero2009.pdf,” *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 12, no. (2). pp. 95–104, 2010.
- [76] M. Morettini, L. Burattini, C. Göbl, G. Pacini, B. Ahrén, and A. Tura, “Mathematical Model of Glucagon Kinetics for the Assessment of Insulin-Mediated Glucagon Inhibition During an Oral Glucose Tolerance Test,” *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, vol. 12, 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.611147.
- [77] S. Contreras, D. Medina-Ortiz, C. Conca, and Á. Olivera-Nappa, “A Novel Synthetic Model of the Glucose-Insulin System for Patient-Wise Inference of Physiological Parameters From Small-Size OGTT Data,” *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8, 2020, doi: 10.3389/fbioe.2020.00195.
- [78] M. Pompa, S. Panunzi, A. Borri, and A. de Gaetano, “A comparison among three maximal mathematical models of the glucose-insulin system,” *PLOS ONE*, vol. 16, no. 9 September 2021. 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0257789.
- [79] M. Heffer, V. Ivić, and R. Scitovski, “Parameter identification in the mathematical model of glucose and insulin tolerance test – the mathematical markers of diabetes,” *Croatian Operational Research Review*, vol. 19, no. 1, 2020, doi: 10.17535/crorr.2020.0010.
- [80] J. O. Orozco-Lopez, C. E. Castaneda, A. Rodriguez-Herrero, G. Garcia-Saez, and E. Hernando, “Linear Time-Varying Luenberger Observer Applied to Diabetes,” *IEEE Access*, vol. 6, pp. 23612–23625, 2018, doi: 10.1109/ACCESS.2018.2825989.
- [81] R. Hermann and A. J. Krener, “Nonlinear Controllability and Observability,” *IEEE Transactions on Automatic Control*, vol. 22, no. 5, 1977, doi: 10.1109/TAC.1977.1101601.
- [82] S. M. D’Hères, “Nonlinear Observers and Applications: Preface,” *Lecture Notes in Control and Information Sciences*, vol. 363. 2007. doi: 10.1007/978-3-540-73503-8.
- [83] Hassan. K. Khalil, *Nonlinear systems*, Third Edition. New Jersey: PRENTICE HALL, 2002.
- [84] José Ancizar Castañeda Cárdenas, “Analysis and application of the Kalman filter to a signal with random noise,” in *Scientia et Technica*, vol. 18, no. 1, pp. 267–274, 2013.
- [85] I. Mecatronica, “Implementación de un algoritmo de control discreto en espacio de estado utilizando un Filtro de Kalman,” in *Memorias*, no. 4, pp. 292–301, 2015.
- [86] R. F. Escobar-Jiménez, L. E. Ocampo-Rodríguez, G. L. Osorio-Gordillo, and C. D. García-Beltrán, “Sensor fault-tolerant control for an internal combustion engine,” *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 2023, doi: 10.1002/acs.3711.
- [87] R. Huang, S. C. Patwardhan, and L. T. Biegler, “Stability of a class of discrete-time nonlinear recursive observers,” *Journal of Process Control*, vol. 20, no. 10, 2010, doi: 10.1016/j.jprocont.2010.06.020.
- [88] A. L. Ramos, J. Domingo, and D. P. Yousefian Barfeh, “Analysis of Weiner Filter Approximation Value Based on Performance of Metrics of Image Restoration,” in *2nd International Conference on Electrical, Communication and Computer Engineering*, 2020. doi: 10.1109/ICECCE49384.2020.9179179.
- [89] G. Manoharam *et al.*, “Log-Linear-Based Logic Mining with Multi-Discrete Hopfield Neural Network,” *Mathematics*, vol. 11, no. 9, 2023, doi: 10.3390/math11092121.
- [90] A. Alonso-Bastida, M. A. Franco-Nava, M. Adam-Medina, B. López-Zapata, P. E. Álvarez-Gutiérrez, and J. García-Morales, “Mathematical modeling of thermal

- interactions in a self-cooling pilot-scale photobioreactor,” *Case Studies in Thermal Engineering*, vol. 31, no. September 2021, 2022, doi: 10.1016/j.csite.2022.101825.
- [91] P. Casoli, L. Riccò, F. Campanini, and A. Bedotti, “Hydraulic hybrid excavator - Mathematical model validation and energy analysis,” *Energies (Basel)*, vol. 9, no. 12, 2016, doi: 10.3390/en9121002.
- [92] K. Ogata, *Ingenieria-de-Control-Moderna-Ogata-5ed*, vol. 5, no. 12. 2010.
- [93] M. A. B. Khan, M. J. Hashim, J. K. King, R. D. Govender, H. Mustafa, and J. Al Kaabi, “Epidemiology of Type 2 diabetes - Global burden of disease and forecasted trends,” *Journal of Epidemiology and Global Health*, vol. 10, no. 1, 2020, doi: 10.2991/JEGH.K.191028.001.
- [94] F. Magkos, M. F. Hjorth, and A. Astrup, “Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus,” *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 16, no. 10, pp. 545–555, 2020, doi: 10.1038/s41574-020-0381-5.
- [95] C. Neatpisarnvanit and J. R. Boston, “Estimation of plasma insulin from plasma glucose,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, no. 11, 2002, doi: 10.1109/TBME.2002.804599.
- [96] R. Visentin *et al.*, “The UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator Goes From Single Meal to Single Day,” *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 12, no. 2, pp. 273–281, 2018, doi: 10.1177/1932296818757747.
- [97] Alonso-Bastida Alexis, Adam-Medina Manuel, Posada-Gómez Rubén, and Salazar-Piña D. Azucena, “Control basado en observador de la concentración de glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1,” *Jornada de Ciencia y Tecnología Aplicada*, vol. 4, pp. 185–191, 2021, Accessed: Nov. 12, 2022. [Online]. Available: https://jcyta.cenidet.tecnm.mx/revistas/jcyta/07-Revista_JCyTA_Vol-4-Num-2_Jul-Dic_2021.pdf
- [98] A. Alonso-Bastida, M. Adam-Medina, R. Posada-Gómez, D. A. Salazar-Piña, G. L. Osorio-Gordillo, and L. G. Vela-Valdés, “Dynamic of Glucose Homeostasis in Virtual Patients: A Comparison between Different Behaviors,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 19, no. 2, 2022, doi: 10.3390/ijerph19020716.
- [99] A. Alonso-Bastida, M. Cervantes Bobadilla, D. Azucena Salazar-Piña, M. Adam-Medina, J. García-Morales, and M. Alejandra Terrazas-Meráz, “Estimation of HbA1c for DMT2 risk prediction on the Mexican population based in Artificial Neural Networks,” *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*, vol. 36, no. 1, 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jksuci.2023.101905>.
- [100] Y. Kim and H. Bang, “Introduction to Kalman Filter and Its Applications,” in *Introduction and Implementations of the Kalman Filter*, 2019. doi: 10.5772/intechopen.80600.
- [101] V. A. O. Bravo, M. A. Ni. Arias, and J. A. C. Cardenas, “Análisis Y Aplicación Del Filtro De Kalman a Una Señal Con Ruido Aleatorio,” *Scientia et Technica*, vol. 18, no. 1, 2013.
- [102] Luis Sánchez; Joan Ordoñez; Saba Infante, “Filtro de Kalman extendido y filtro de partículas Kalman extendido para problemas de estimación No Lineal,” *Revista Ingeniería UC*, vol. 20, no. 1, 2013.
- [103] E. A. Wan, R. Van Der Merwe, and A. T. Nelson, “Dual estimation and the unscented transformation,” in *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2000.

- [104] Aa. Ranganathan, *The levenberg-marquardt algorithm. Tutorial on LM algorithm*, 1st ed., vol. 11. 2004.
- [105] A. Mirzaee, M. Dehghani, and M. Mohammadi, "Robust LPV control design for blood glucose regulation considering daily life factors," *Biomedical Signal Processing and Control*, vol. 57, p. 101830, 2020, doi: 10.1016/j.bspc.2019.101830.

Financiación

El presente trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías de México bajo el proyecto con número de registro 320155, la beca de doctorado otorgada al estudiante Alexis Alonso Bastida. Y el Tecnológico Nacional de México con los proyectos con número de registro 14002.22P y 14003.22P.

Anexos

A. Filtro de Kalman

El filtro de Kalman es un algoritmo recursivo enfocado en estimar estados no medibles de un sistema dinámico lineal. Este tipo de algoritmo está compuesto por dos etapas, la etapa de predicción y la de corrección, que toma en cuenta la presencia de ruido blanco en la medición y el sistema. Este algoritmo parte de una representación lineal de un sistema discreto (77).

$$\begin{aligned}x_k &= Fx_{k-1} + Bu_{k-1} + w_{k-1} \\y_k &= Hx_k + v_k\end{aligned}\tag{77}$$

Donde F es la matriz de transición de estados aplicada al vector de estados x_{k-1} , B es la matriz Control-Entrada aplicada al vector de entrada u_{k-1} , w_{k-1} es el vector de ruido en el sistema. y_k es el vector de medición, H es la matriz de medición y v_k es el vector de ruido en la medición.

Etapas de predicción: En esta etapa, se toma en cuenta la estimación *a posteriori* en la iteración anterior y el error de covarianza para obtener una estimación *a priori* del estado actual estimado. La etapa de predicción está compuesta por un conjunto de ecuaciones (78), en las cuales se calcula la estimación *a priori* del estado (\hat{x}^-) y del error de covarianza (P^-).

$$\begin{aligned}\hat{x}_k^- &= F\hat{x}_{k-1} + Bu_{k-1} \\P_k^- &= FP_{k-1}F + Q\end{aligned}\tag{78}$$

Etapa de corrección: En esta etapa, se actualiza la estimación del estado *a posteriori* (\hat{x}^+) y del error de covarianza (P^+) respecto la ganancia de Kalman (K_k) y el error de estimación (e_k). El conjunto de ecuaciones de la etapa de corrección es descrito en (79).

$$\begin{aligned} e_k &= y_k - H\hat{x}_k^- \\ K_k &= P_k^- H^T (R + H P_k^- H^T)^{-1} \\ \hat{x}_k^+ &= \hat{x}_k^- + K_k e_k \\ P_k^+ &= (I - K_k H) P_k^- \end{aligned} \quad (79)$$

La información detallada sobre el algoritmo del Filtro de Kalman es descrita en Kim et al. [100].

A.1 Filtro de Kalman lineal

En el caso de sistemas lineales con ruido blanco de media cero, este algoritmo representa una herramienta de gran utilidad para la estimación de estados. Debido a que toma como referencia las etapas de predicción y corrección [101]. El [Algoritmo 5](#), detalla el pseudocódigo generalizado para la implementación del filtro de Kalman lineal.

Algoritmo 5. Pseudocódigo del filtro de Kalman lineal.

Inicio

Definición del modelo lineal a utilizar.

$$\begin{aligned}x_k &= Ax_{k-1} + Bu_k + W_{k-1}; \\y_k &= Hx_k + V_k.\end{aligned}$$

Definición de los estados (\hat{x}_k) a ser estimados.

Filtro de Kalman Extendido

Condiciones iniciales

Tiempo de muestreo (t_s); Estados (\hat{x}_0); Matrices de ruido (Q ; R) y errores de covarianza (P_0).

for ($k = 1$ hasta el número de muestras)

Etapas de Predicción

Estimación *a priori* de los Estados (\hat{x}_k^-)

$$\hat{x}_k^- = A\hat{x}_{k-1} + Bu_k$$

Cálculo del error de Covarianza *a priori* (P_k^-)

$$P_k^- = A_{k-1}P_k^+ A_{k-1}^T + Q$$

Etapas de Corrección

Cálculo de la ganancia de Kalman (K_k)

$$K_k = P_k^- H^T [HP_k^- H^T + R]^{-1}$$

Estimación *a posteriori* de estados (\hat{x}_k^+)

$$\hat{x}_k^+ = \hat{x}_k^- + K_k[y_k - H\hat{x}_k^-]$$

Error de Covarianza *a posteriori* (P_k^+)

$$P_k^+ = (I - K_k H)P_k^-$$

Fin for (k)

Fin

A.2 Filtro de Kalman extendido

Un filtro de Kalman Extendido es un método de estimación recursivo para sistemas no lineales. Su principal característica es la aproximación de un sistema no lineal por medio de linealizaciones del sistema a través de series de Taylor truncas. A diferencia del filtro de Kalman lineal, en este método se recalcula la matriz de estado del sistema lineal en cada iteración, logrando de esta manera aproximar la estimación de los estados de un sistema no lineal. A continuación, en el [Algoritmo 6](#), presenta los pasos a seguir para el desarrollo de dicho método de estimación, donde una descripción más detallada de esta metodología puede ser consultada en [\[102\]](#).

Algoritmo 6. Pseudocódigo del filtro de Kalman extendido.

Inicio

Definición del modelo a ser utilizado.

$$\begin{aligned}x_k &= f(x_k, u_k) + \omega_k; \\y_k &= h(x_k, u_k) + v_k.\end{aligned}$$

Definición de los estados (\hat{x}_k) a ser estimados.

Filtro de Kalman Extendido

Condiciones iniciales

Tiempo de muestreo (t_s); Estados ($\hat{x}_{o,j}$); Matrices de ruido (Q ; R) y errores de covarianza ($P_{x,o}$).

for ($k = 1$ hasta el número de muestras)

Evaluación del Jacobiano con relación a \hat{x}_{k-1} .

$$A_{k-1} = \left. \frac{\partial f_{k-1}}{\partial x} \right|_{\hat{x}_{k-1}},$$

Etapa de Predicción

Estimación *a priori* de los Estados (\hat{x}_k^-)

$$\hat{x}_k^- = f(\hat{x}_{k-1}^+, u_k, \hat{\theta}_{k-1})$$

Cálculo del error de Covarianza *a priori* (P_k^-)

$$P_k^- = A_{k-1} P_k^+ A_{k-1}^T + Q$$

Etapa de Corrección

Cálculo de la ganancia de Kalman (K_k)

$$K_k = P_k^- H^T [H P_k^- H^T + R]^{-1}$$

Estimación *a posteriori* de estados (\hat{x}_k^+)

$$\hat{x}_k^+ = \hat{x}_k^- + K_k [y_k - H \hat{x}_k^-]$$

Error de Covarianza *a posteriori* (P_k^+)

$$P_k^+ = (I - K_k H) P_k^-$$

Fin for (k)

Fin

A.3 Estructura general del filtro de Kalman extendido dual

El algoritmo del filtro de Kalman Extendido dual es una herramienta altamente utilizada para la estimación de estado cuando existe incertidumbre paramétrica. Este algoritmo combina un filtro de estados y otro de parámetros, retroalimentándose mutuamente con la estimación *a posteriori* de una iteración anterior de estados y parámetros estimados. La metodología de este algoritmo es descrita en el [Algoritmo 7](#) y la información detallada de este algoritmo puede ser consultada en [\[103\]](#).

Algoritmo 7. Pseudocódigo del filtro de Kalman extendido dual.

Inicio

Definición del modelo a ser utilizado.

$$\begin{aligned}x_k &= f(x_k, u_k, \theta_k) + \omega_k; \\y_k &= h(x_k, u_k, \theta_k) + v_k.\end{aligned}$$

Definición de los estados (\hat{x}_k) y parámetros ($\hat{\theta}_k$) a ser estimados.

Filtro de Kalman Extendido Dual

Condiciones iniciales

Tiempo de muestreo (t_s); Estados ($\hat{x}_{o,j}$); Parámetros ($\hat{\theta}_{o,j}$); Matrices de ruido (Q_x ; R_x ; Q_θ ; R_θ) y errores de covarianza ($P_{x,o}$; $P_{\theta,o}$).

for ($k = 1$ hasta el número de muestras)

Evaluación de los Jacobianos con relación a $\hat{x}_{k-1}, \hat{\theta}_{k-1}$

$$A_{k-1} = \left. \frac{\partial f_{k-1}}{\partial x} \right|_{\hat{x}_{k-1}, \hat{\theta}_{k-1}}; \quad C_{k-1} = \left. \frac{\partial f_{k-1}}{\partial \theta} \right|_{\hat{x}_{k-1}, \hat{\theta}_{k-1}}.$$

Etapa de Predicción

Estimación *a priori* de los Estados (\hat{x}_k^-) y parámetros ($\hat{\theta}_k^-$)

$$\hat{x}_k^- = f(\hat{x}_{k-1}^+, u_k, \hat{\theta}_{k-1}); \quad \hat{\theta}_k^- = \hat{\theta}_{k-1}^+.$$

Cálculo del error de Covarianza *a priori* ($P_{x_k}^-; P_{\theta_k}^-$)

$$P_{x_k}^- = A_{k-1} P_{x_k}^+ A_{k-1}^T + Q_x; \quad P_{\theta_k}^- = P_{\theta_{k-1}}^+ + Q_\theta$$

Etapa de Corrección

Cálculo de la ganancia de Kalman (K_{x_k}, K_{θ_k})

$$K_{x_k} = P_{x_k}^- H^T [H P_{x_k}^- H^T + R_x]^{-1}; \quad K_{\theta_k} = P_{\theta_k}^- C_{k-1}^T [C_{k-1} P_{\theta_k}^- C_{k-1}^T + R_\theta]^{-1}.$$

Estimación *a posteriori* de estados (\hat{x}_k^+) y parámetros ($\hat{\theta}_k^+$)

$$\hat{x}_k^+ = \hat{x}_k^- + K_{x_k} [y_k - H \hat{x}_k^-]; \quad \hat{\theta}_k^+ = \hat{\theta}_k^- + K_{\theta_k} [y_k - H \hat{x}_k^-].$$

Error de Covarianza *a posteriori* ($P_{x_k}^+, P_{\theta_k}^+$)

$$P_{x_k}^+ = (I - K_{x_k} H) P_{x_k}^-; \quad P_{\theta_k}^+ = (I - K_{\theta_k} C_{k-1}) P_{\theta_k}^-.$$

Fin for (k)

Fin

B. Algoritmo de Levenberg-Marquardt

El algoritmo de Levenberg-Marquardt es un algoritmo de optimización muy utilizado en diversas aplicaciones. Este algoritmo combina las metodologías de optimización Gauss-Newton y del gradiente descendente. Consiguiendo así, un rendimiento adecuado con una alta precisión, esto es debido a la metodología de gradiente descendente y la eficiencia en los tiempos de búsqueda de los valores mínimos locales gracias a las propiedades de la metodología de Gauss-Newton [104]. La representación matemática de la función de optimización de Levenberg-Marquardt se define en (73), donde θ representa el parámetro a estimar, $J = \frac{\partial x}{\partial \theta_i}$, que representa el Jacobiano de la función relativa al parámetro a estimar, μ es un coeficiente de combinación que define la magnitud del paso de búsqueda del método y “e” es el error entre el valor real y el aproximado.

$$\theta_j = \theta_{j-1} - (J_j^T J_j + \mu I)^{-1} J_j^T e. \quad (73)$$

De manera generalizada, en el Algoritmo 8, se presenta el desarrollo del método de optimización de Levenberg Marquardt, para la aproximación de valores mínimos de los parámetros de una función.

Algoritmo 8. Ajuste paramétrico respecto al algoritmo de Levenberg-Marquardt.

Inicio

Condiciones del algoritmo de Levenberg-Marquardt

Tolerancia (tol); Número máximo de iteraciones (ite_{max}); Condiciones iniciales del parámetro a caracterizar (θ_o) y de la función estimada (\hat{y}_o); coeficiente de combinación (μ).

Desarrollo de los jacobianos respecto al parámetro a estimar en el sistema.

$$(J = \frac{\partial y}{\partial \theta}).$$

for ($i=1$ hasta ite_{max})

Actualización de parámetros

for ($k=1$ hasta el Número de muestras)

Evaluación de los estados en relación con los nuevos parámetros

$$\hat{y}_k = f(\hat{y}_{k-1}, \hat{\theta}_{k-1})$$

Evaluación de los Jacobianos (J_k)

Cálculo del error (e_k) respecto al valor de la muestra y el valor estimado.

Fin for (k)

Levenberg-Marquardt

$$(\hat{\theta}_i = \hat{\theta}_{i-1} - (J_i^T J_i + \mu I)^{-1} J_i^T e)$$

if $((J_i^T J_i + \mu I)^{-1} J_i^T e) < tol$

Detener el proceso de ajuste de parámetros.

$$j = ite_{max}$$

Fin if

Fin for (i)

Fin

C. Parámetros de los modelos desarrollados

A continuación, se presentan un conjunto de Tablas en las que se definen los parámetros de cada uno de los modelos desarrollados, así como su valor numérico. En la [Tabla 12](#), se definen los parámetros referentes al modelo “A”, en la [Tabla 13](#), se presentan los parámetros del modelo “B” y, por último, en la [Tabla 14](#) se muestran los parámetros del modelo “C”.

Tabla 12. Parámetros del modelo "A" (Personas aparentemente sanas).

Proceso	Parámetro	Descripción y unidades	Valor numérico
<i>Dinámica de la glucosa</i>	p_1	Tasa constante independiente de la insulina, (1/min)	0.0542 (0.0478, 0.0597)
	p_4	Tasa constante del efecto de la alimentación, (1/min)	1.4980 (1.2999, 1.6796)
	g_1	Coefficiente 1 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa, mg/(dl · min ³)	P_{5th} : -2.125×10^{-8} $P_{7.5th}$: -2.645×10^{-8} P_{10th} : -2.398×10^{-8}
	g_2	Coefficiente 2 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa, mg/(dl · min ²)	P_{5th} : 4.008×10^{-5} $P_{7.5th}$: 5.055×10^{-5} P_{10th} : 4.426×10^{-5}
	g_3	Coefficiente 3 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa, mg/(dl · min)	P_{5th} : -0.0112 $P_{7.5th}$: -0.0162 P_{10th} : -0.0118
	g_4	Coefficiente 4 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa, (mg/dl)	P_{5th} : 6.206 $P_{7.5th}$: 8.626 P_{10th} : 10.75
<i>Dinámica del efecto de la insulina en la reducción de la concentración de glucosa</i>	k_{sc}	Relación entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial, (1/min)	0.1085 (0.0965, 0.1240)
	G_o	Concentración de glucosa basal, (mg/dl)	75 (70-85)
	p_2	Ritmo de disminución de la capacidad de captación de glucosa de los tejidos, (1/min)	0.1228 (0.1010, 0.1410)
<i>Dinámica de la insulina</i>	p_3	Aumento de la insulina-dependencia, ((μ U/ml)/min ²)	9.21×10^{-8} (8.95×10^{-8} , 9.44×10^{-8})
	η	Tasa de decaimiento de primer orden de la insulina en sangre, (1/min)	0.2465 (0.2129, 0.2758)
	γ	Tasa de liberación de insulina por medio de las células β , ((μ U/ml)/min ² (mg/dl))	5.63×10^{-5} (4.60×10^{-5} , 6.33×10^{-5})
	h	Umbral de glucosa en secreción de las células β , (mg/dl)	79.03 (70.68, 122.28), [80], [95]
<i>Dinámica del efecto de la alimentación en el sistema glucosa insulina</i>	I_o	Concentración de insulina basal, (mU/dl)	6.44 (5.79 – 7.0029)
	k_{mt}	Proporción entre los carbohidratos consumidos y el efecto en el sistema glucosa-insulina, (1/dl)	0.0039 (-0.0333, 0.0333)
	k_s	Constante de proporcionalidad de la señal oscilatoria, (–)	4.203 (2.755, 6.188)
	k_t	Tasa constante del efecto de la alimentación en la glucosa-insulina, (1/min)	0.0167 (0.0144, 0.0275)
	k_a	Cresta de la campana en la función gaussiana, (mg/dl)	0.1 (-4.9140, 5.0480)
	k_b	Centro de la campana en la función gaussiana, (min)	96.781 (20.74, 189.60)
<i>Dinámica del efecto de la actividad física en el sistema Glucosa Insulina</i>	k_c	Desviación estándar de la campana de la función gaussiana, (min)	20.081 (-19.34, 115.90)
	a_1	Parámetro de ajuste en la glucosa producida por el hígado ante la presencia de actividad física (mg/kg min ²)	0.00158 (0.0013, 0.0019), [58]
	a_2	Parámetro de ajuste en la glucosa producida por el hígado ante la presencia de actividad física (1/min)	0.056 (0.0441, 0.0679), [58]
	a_3	Parámetro de ajuste en la tasa de captación de glucosa hepática (mg/kg min ²)	0.00195 (0.0015, 0.0024), [58]
	a_4	Parámetro de ajuste en la tasa de captación de glucosa hepática (1/min)	0.0485 (0.0355, 0.0617), [58]

Continuación de la Tabla 12. Parámetros del modelo "A" (Personas aparentemente sanas).

Parámetro	Descripción y unidades	Valor numérico
a_5	Parámetro de ajuste en disminución de la insulina plasmática durante el ejercicio (μ U/ml min)	0.00125 (0.001, 0.0015), [58]
a_6	Parámetro de ajuste en disminución de la insulina plasmática durante el ejercicio (1/min)	0.075 (0.0588, 0.0912), [58]
Vol_G	Volumen de distribución de la glucosa (dl)	(117.0 - 124), basado en [58] y [45]
K	Velocidad de disminución de la tasa de cambio de la glucogenólisis (mg/kg min^2)	0.0108 (0.0085, 0.0131), [58]
T_1	Pseudo constante temporal de la tasa de glucogenólisis durante la actividad física (min)	6.0 (1.86, 10.14), [58]

Tabla 13. Parámetros del modelo "B" (Personas aparentemente sanas).

Proceso	Parámetro	Descripción y unidades	Valor numérico
	G_o	Concentración de glucosa basal, (mg/dl)	75 (70-85)
Dinámica de la glucosa	$\epsilon(t)$	Intensidad de la actividad física en la concentración de glucosa, (mg/dl)	(0 – 39.03), en personas sanas tercera parte de lo considerado en [105]
	$\sigma(t)$	Efecto de la fatiga, (-)	(0 – 0.15), basado en [105]
	$\varphi(t)$	Efecto del estrés, (-)	(0 – 0.3), basado en [105]
	ϵ_{max}	Coefficiente máximo de actividad física, (mg/dl)	117.1 basado en [45].
	P_G	Equilibrio en función de la glucosa, (1/min)	0.2994 (0.2446, 0.3469)
	n_G	Tasa de transporte de glucosa del plasma al intersticio, (1/min)	0.0039 (0.0026, 0.0175)
	k_2	Velocidad de absorción de la glucosa en el intestino, (1/min)	3.0210 (2.6400, 3.4215)
	k_{sc}	Relación entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial, (1/min)	0.1228 (0.1010, 0.1410)
	c_x	Parámetro de ajuste de la función gaussiana, (-)	(0.5 – 1)
	c_y	Parámetros de ajuste de la función gaussiana, (min)	(0 - 1440)
	c_z	Parámetros de ajuste de la función gaussiana (min)	(90 – 434)
	n_I	Tasa de eliminación de la insulina en el plasma	0.1823 (0.1566, 0.2047)
	γ	Tasa de liberación de insulina por medio de las células β	5.63×10^{-5} (4.60×10^{-5} , 6.33×10^{-5})
Dinámica de la insulina	h	Umbral de glucosa para la liberación de insulina por medio de las células β	79.03 (70.68, 122.28), [80], [95]
	I_o	Concentración de insulina basal, (mU/dl)	6.44 (5.79 – 7.0029)
	SI_1	Sensibilidad a la insulina (Mañana), (dl mU/min)	0.8×10^{-2} , basado en [45].
	SI_2	Sensibilidad a la insulina (Medio día), (dl mU/min)	1.0×10^{-2} , basado en [45].
	SI_3	Sensibilidad a la insulina (Tarde - Noche), (dl mU/min)	0.6×10^{-2} , basado en [45].
	k_{VG}	Tasa de distribución de la glucosa en el intestino, (1/min).	2.6671 (2.3485, 2.9842)
Dinámica de la absorción de la glucosa en el intestino	k_1	Velocidad de transferencia de la glucosa del estómago al intestino, (1/min)	0.5692 (0.4729, 0.6329)
	b	Constante de la función de densidad de probabilidad de Rayleigh	80, [74]
	r_1	Parámetro de ajuste la absorción de hidratos de carbono, (1/min)	0.08, [75]
	r_2	Parámetro de ajuste la absorción de hidratos de carbono, (1/min)	0.017, [75]

Tabla 14. Parámetros del modelo "C" (Personas con factores de riesgo).

Proceso	Parámetro	Descripción y unidades	Valor numérico	
<i>Dinámica de la glucosa</i>	p_1	Tasa constante independiente de la insulina, (1/min)	0.0534 (0.0473, 0.0597)	
	p_4	Tasa constante del efecto de la alimentación, (1/min)	1.7023 (1.4402, 1.9112)	
	g_1	Coefficiente 1 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa, mg/(dl · min ³)	$P_{5th}: 8.953 \times 10^{-9}$ $P_{7.5th}: 6.725 \times 10^{-9}$ $P_{10th}: 5.727 \times 10^{-9}$	
	g_2	Coefficiente 2 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa, mg/(dl · min ²)	$P_{5th}: -1.576 \times 10^{-5}$ $P_{7.5th}: -1.025 \times 10^{-5}$ $P_{10th}: -6.536 \times 10^{-5}$	
	g_3	Coefficiente 3 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa, mg/(dl · min)	$P_{5th}: 0.0057$ $P_{7.5th}: 0.0019$ $P_{10th}: -0.0020$	
	g_4	Coefficiente 4 del polinomio del efecto del ciclo circadiano en la variación de la glucosa, (mg/dl)	$P_{5th}: 4.813$ $P_{7.5th}: 7.605$ $P_{10th}: 11.67$	
	k_{sc}	Relación entre la glucosa plasmática y la glucosa intersticial, (1/min)	0.1085 (0.0965, 0.1240)	
	G_o	Concentración de glucosa basal, (mg/dl)	85 (80-90)	
	<i>Dinámica del efecto de la insulina en la reducción de la concentración de glucosa</i>	p_2	Ritmo de disminución de la capacidad de captación de glucosa de los tejidos, (1/min)	0.1224 (0.1059, 0.1408)
		p_3	Aumento de la insulina-dependencia, ((μ U/ml)/min ²)	9.56×10^{-8} (9.09×10^{-8} , 1.05×10^{-7})
η		Tasa de decaimiento de primer orden de la insulina en sangre, (1/min)	0.2463 (0.2154, 0.2735)	
<i>Dinámica de la insulina</i>	γ	Tasa de liberación de insulina por medio de las células β , ((μ U/ml)/min ² (mg/dl))	5.61×10^{-5} (4.72×10^{-5} , 6.56×10^{-5})	
	h	Umbral de glucosa en secreción de las células β , (mg/dl)	94.857 (76.482, 109.785)	
	I_o	Concentración de insulina basal, (mU/dl)	6.44 (5.79 – 7.0029)	
	k_{int}	Proporción entre los carbohidratos consumidos y el efecto en el sistema glucosa-insulina, (1/dl)	0.0039 (-0.0333, 0.0333)	
<i>Dinámica del efecto de la alimentación en el sistema glucosa insulina</i>	k_s	Constante de proporcionalidad de la señal oscilatoria, (-)	4.203 (2.755, 6.188)	
	k_t	Tasa constante del efecto de la alimentación en la glucosa-insulina, (1/min)	0.0167 (0.0144, 0.0275)	
	k_a	Cresta de la campana en la función gaussiana, (mg/dl)	0.1 (-4.9140, 5.0480)	
	k_b	Centro de la campana en la función gaussiana, (min)	96.781 (20.74, 189.60)	
	k_c	Desviación estándar de la campana de la función gaussiana, (min)	20.081 (-19.34, 115.90)	

D. Productos científicos desarrollados

D.1 Control basado en observador de la concentración de glucosa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La Figura 31 presenta la carátula del artículo “Control basado en observador de la concentración de glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1” [97].

Control basado en observador de la concentración de glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1

Alonso-Bastida Alexis* Adam-Medina Manuel*
Posada-Gómez Rubén** Salazar-Piña Azucena***

* Departamento de Ingeniería Electrónica, TecNM/CENIDET,
Cuernavaca, Morelos, México.

** TecNM/CRODE, Orizaba, Veracruz, México.

*** Facultad de Nutrición, UAEM, Cuernavaca, Morelos, México.

Resumen

En el presente trabajo se desarrolla una alternativa de solución para la regulación de la concentración de glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Dicha alternativa es solventada por dos casos de estudio en simulación, en los cuales se demuestra primeramente la necesidad de generar alternativas de control para regular los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y se desarrolla una alternativa de control predictivo por modelo de referencia discreto en conjunto con un filtro de Kalman extendido, el cual es utilizado para la estimación y filtrado de los estados del sistema que alimentan al controlador. Con base a los resultados gráficos y numéricos de los casos de estudio generados se logra obtener una solución de control la cual garantiza el bienestar del paciente al mantener la mayor parte del tiempo los niveles de concentración de glucosa en sangre en una zona segura lejos de condiciones de hiper e hipoglucemia, evitando en su totalidad episodios de hipoglucemia y minimizando el tiempo de hiperglucemias derivadas de ingestas alimenticias bajo las condiciones de simulación planteadas.

Keywords: Control predictivo; Diabetes Mellitus; Filtro de Kalman Extendido & Homeostasis de la glucosa.

Figura 31. Carátula del artículo “Control basado en observador de la concentración de glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1.”

D.2 Caracterización de modelos matemáticos sobre la homeostasis de la glucosa en la población mexicana con diabetes tipo 2 y aquellos con factores de riesgo



FACULTAD DE MEDICINA
Secretaría de Investigación

Cuernavaca, Morelos; a 26 de mayo de 2022.
FM/CI/014/22.

Dra. Dolores Azucena Salazar Piña
Profesor T.P
Facultad de Medicina, UAEM

El que suscribe Presidente del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, hace constar que el proyecto “Caracterización de modelos matemáticos sobre la homeostasis de la glucosa en la población mexicana con diabetes tipo 2 y aquellos con factores de riesgo” fue **Aprobado por Unanimidad** en la sesión del día 6 de abril del año en curso y registrado con el N° de folio 2022-129

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
Por una humanidad culta

Dr. Fernando Roger Esquivel Guadarrama

Calle Leñeros esquina Itzacchuatl s/n. Col. Volcanes. C.P. 62350. Cuernavaca, Morelos. México.
Tel. (777) 329-7048 fernando.esquivel@uaem.mx



Figura 32. Carátula del documento aprobatorio del protocolo de investigación “Caracterización de modelos matemáticos sobre la homeostasis de la glucosa en la población mexicana con diabetes tipo 2 y aquellos con factores de riesgo”.

D.3 Dynamic of glucose homeostasis in virtual patients: a comparison between different behaviors

La Figura 33 presenta la carátula del artículo “Dynamic of Glucose Homeostasis in Virtual Patients: A Comparison between Different Behaviors,” [98].

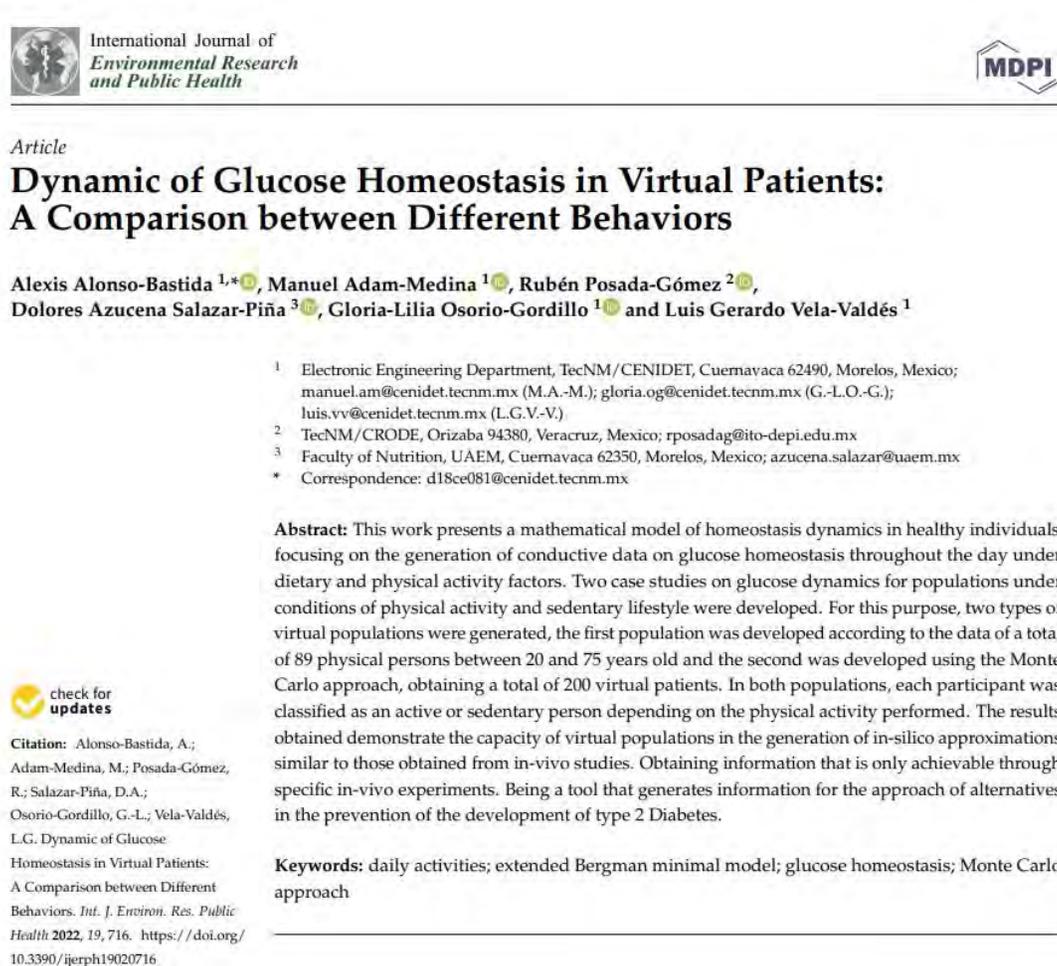


Figura 33. Carátula del artículo “Dynamic of Glucose Homeostasis in Virtual Patients: A Comparison between Different Behaviors.”

D.4 Impact on glycemic variation caused by a change in the dietary intake sequence

La Figura 34 presenta la carátula del artículo “Impact on Glycemic Variation Caused by a Change in the Dietary Intake Sequence,” [15].



Article

Impact on Glycemic Variation Caused by a Change in the Dietary Intake Sequence

Alexis Alonso-Bastida ¹, Manuel Adam-Medina ^{1,*}, Dolores-Azucena Salazar-Piña ^{2,*}, Ricardo-Fabricio Escobar-Jiménez ¹, María-Socorro Parra-Cabrera ³ and Marisol Cervantes-Bobadilla ⁴

¹ TecNM/CENIDET, Electronic Engineering Department, Interior Internado Palmira S/N, Palmira, Cuernavaca 62490, Mexico

² Faculty of Nutrition, UAEM, Cuernavaca 62350, Mexico

³ Population Health Research Center, National Institute of Public Health, Cuernavaca 62100, Mexico

⁴ Center of Research in Engineering and Applied Sciences (CIICAp-IICBA)/UAEM, Av. Universidad 1001, Chamilpa, Cuernavaca 62209, Mexico

* Correspondence: manuel.am@cenidet.tecnm.mx (M.A.-M.); azucena.salazar@uaem.mx (D.-A.S.-P.)

Abstract: This work presents an analysis of the effect on glycemic variation caused by modifying the macronutrient intake sequence in a person without a diagnosis of diabetes. In this work, three types of nutritional studies were developed: (1) glucose variation under conditions of daily intake (food mixture); (2) glucose variation under conditions of daily intake modifying the macronutrient intake sequence; (3) glucose variation after a modification in the diet and macronutrient intake sequence. The focus of this research is to obtain preliminary results on the effectiveness of a nutritional intervention based on the modification of the sequence of macronutrient intake in a healthy person during 14-day periods. The results obtained corroborate the positive effect on the glucose of consuming vegetables, fiber, or proteins before carbohydrates, decreasing the peaks in the postprandial glucose curves (vegetables: 113–117 mg/dL; proteins: 107–112 mg/dL; carbohydrates: 115–125 mg/dL) and reducing the average levels of blood glucose concentrations (vegetables: 87–95 mg/dL; proteins: 82–99 mg/dL; carbohydrates: 90–98 mg/dL). The present work demonstrates the preliminary potential of the sequence in the macronutrient intake for the generation of alternatives of prevention and solution of chronic degenerative diseases, improving the management of glucose in the organism and permeating in the reduction of weight and the state of health of the individuals.

Keywords: diet assistance; glucose curve; glucose homeostasis; glycemic variability; healthy person; macronutrient intake sequence



Citation: Alonso-Bastida, A.; Adam-Medina, M.; Salazar-Piña, D.-A.; Escobar-Jiménez, R.-F.; Parra-Cabrera, M.-S.; Cervantes-Bobadilla, M. Impact on Glycemic Variation Caused by a Change in the Dietary Intake Sequence. *Foods* **2023**, *12*, 1055. <https://doi.org/10.3390/foods12051055>

Figura 34. Carátula del artículo “Impact on Glycemic Variation Caused by a Change in the Dietary Intake Sequence.”

D.5 Socioeconomic level and the relationship in glyceimic behavior in the Mexican population. a nutritional alternative focused on vulnerable populations

La [Figura 35](#) presenta la carátula del artículo “*Socioeconomic Level and the Relationship in Glycemic Behavior in the Mexican Population. A Nutritional Alternative Focused on Vulnerable Populations,*” [13].

Journal of Community Health
<https://doi.org/10.1007/s10900-023-01207-7>

ORIGINAL PAPER



Socioeconomic Level and the Relationship in Glycemic Behavior in the Mexican Population. A Nutritional Alternative Focused on Vulnerable Populations

A. Alonso-Bastida¹ · D. A. Salazar-Piña² · M. Adam-Medina¹ · M. L. Ramos-García²

Accepted: 23 February 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2023

Abstract

In this study, numerical approximations were generated to analyze the behavior of glyceimic variations in the non-diabetic population of the Mexican republic. The main objective of this work is to obtain an overview of the glyceimic variations in the non-diabetic population from different socioeconomic statuses in Mexico (Medium–high, medium, and low). Thus, evaluating the effect on the glucose level under a healthy diet considering the socioeconomic capabilities of the population. Through the national health and nutrition survey of Mexico 2020 and the Mexican food base, 1420 virtual patients were proposed (522 low status, 485 medium status and 413 Medium–High status) focused on simulating the glyceimic behavior in each of the survey participants. Considering that the average food expenditure of the Mexican population is \$107.00 MXN, and the cost of a healthy diet is \$66.50 MXN, the economic sustainability of the Mexican population to adopt a healthy diet is revealed. The particularity of this work is focused on obtaining diverse data that are difficult to access in the development of population analyses. Such is the case of the approach proposed for different socioeconomic statuses. In this way, the proposed methodology provides a framework for complementary research contributions to the subject.

Keywords Glycemic behaviour · Healthy and sustainable diet · Non-diabetic population · Socioeconomic status · Virtual patients

Figura 35. Carátula del artículo “Socioeconomic Level and the Relationship in Glycemic Behavior in the Mexican Population. A Nutritional Alternative Focused on Vulnerable Populations.”

D.6 Estimation of HbA1c for DMT2 risk prediction on the Mexican population based in artificial neural networks

La Figura 36 presenta la carátula del artículo “Estimation of HbA1c for DMT2 risk prediction on the Mexican population based in Artificial Neural Networks,” [99].

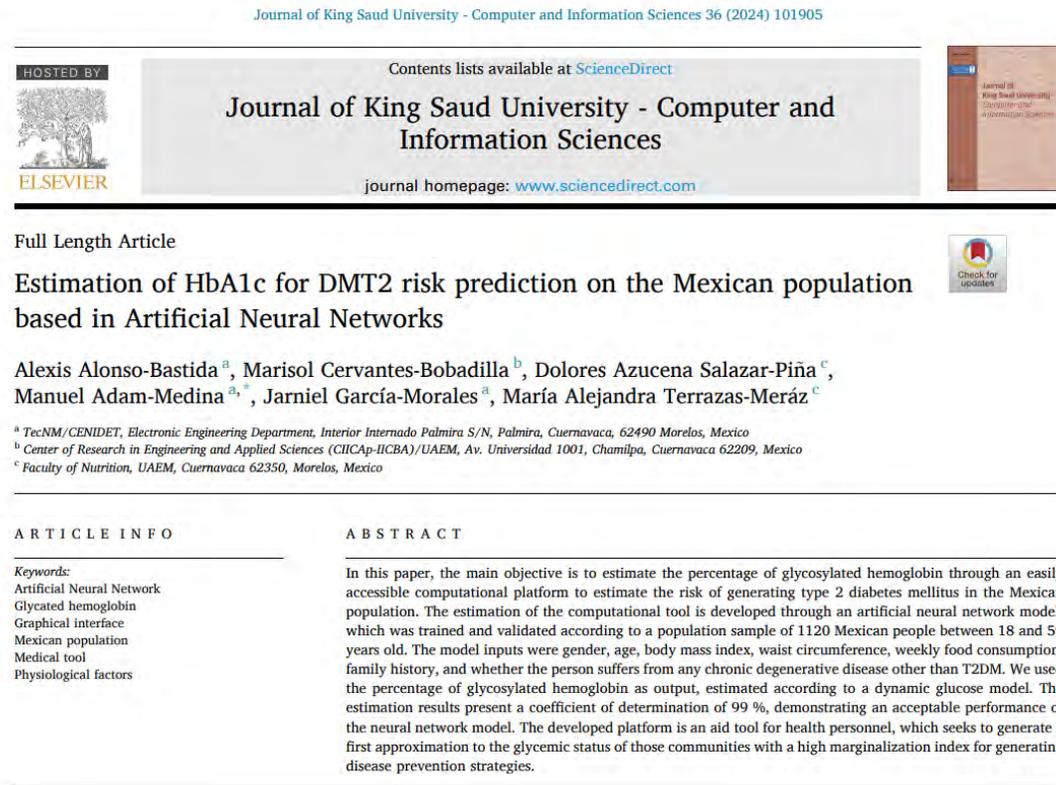


Figura 36. Carátula del artículo “Estimation of HbA1c for DMT2 risk prediction on the Mexican population based in Artificial Neural Networks.”

“No desees que sea más fácil, desea ser mejor. No desees menos problemas, desea más habilidades. No desees menos retos, desea más sabiduría”

Jim Rohn.