



FACULTAD DE CIENCIAS

**Técnicas de control en
modelos matemáticos para la
diabetes**

(Control techniques applied to mathematical models for
diabetes)

Trabajo de Fin de Máster
para acceder al

**MÁSTER EN MATEMÁTICAS Y
COMPUTACIÓN**

Autor: Iván Alonso Cisneros.

Directores: L. A. Fernández y C. Pola.

Octubre-2015

Índice general

1.	Resumen	5
2.	Introducción.	5
2.1.	Motivación.	7
2.1.1.	Tipos de programas de infusión de insulina.	7
2.1.2.	Páncreas artificial.	8
3.	Teoría de Control Óptimo y Principio de Pontryagin.	10
4.	Modelo de Ackerman.	12
4.1.	Existencia y unicidad de solución para el problema de control.	17
4.1.1.	Existencia de solución.	17
4.1.2.	Unicidad de solución.	19
4.2.	Expresión de la solución del problema de control óptimo.	20
4.3.	Solución explícita del control óptimo en el caso sin restricciones.	23
4.3.1.	Raíces reales.	25
4.3.2.	Raíces complejas.	26
4.3.3.	Determinación explícita de las variables de estado.	28
4.4.	Control por impulsos.	28
4.4.1.	Raíces reales.	29
4.4.2.	Raíces complejas.	30
5.	Modelo no lineal de Huang et al.	31
5.1.	Relación entre los modelos no lineal y lineal.	34
5.2.	Problemas de control óptimo bajo estudio.	36
6.	Resultados numéricos.	37
6.1.	Problema de control (18) sin restricciones sobre el control.	38

6.2.	Problemas de control (18) y (44) con restricciones inferiores sobre el control.	40
6.3.	Problema de control (50) y su linealización	45
7.	Consideraciones finales.	50

1. Resumen

En este trabajo se estudian dos modelos matemáticos que simulan la dinámica de la interacción de la glucosa y la insulina en el sistema sanguíneo: el modelo lineal clásico de Ackerman (ver [2]) y un modelo no lineal reciente desarrollado por Huang et al. en [8]. Se incluyen en estos modelos dos términos: uno representando la cantidad de glucosa exógena (administrada por procedimientos médicos o en forma de alimento), y otro representando la insulina subcutánea administrada. Se aplican técnicas de control óptimo a estos modelos obteniendo diferentes programas de infusión de insulina para el control del nivel de glucosa en sangre.

Palabras clave: Modelización matemática, diabetes, control óptimo, optimización.

Abstract

In this research two mathematical models simulating the dynamics of blood glucose and insulin interaction system are studied: the classical linear model by Ackerman (see [2]) and a recent non-linear model by Huang et al. in [8]. Two terms are included in the models: one representing the amount of exogenous glucose (given as food or by medical procedures), and the other representing the insulin administered subcutaneously. Optimal control techniques are applied to these models to obtain different insulin infusion programs for controlling the blood glucose levels.

Key words: Mathematical modelling, diabetes, optimal control, optimization.

2. Introducción.

La diabetes consiste básicamente en un mal funcionamiento del sistema fisiológico que regula la interacción de la glucosa-insulina. Es conocido que esta enfermedad es preocupante y grave a nivel mundial. Esta relevancia a nivel médico ha motivado las investigaciones acerca de tratamientos que puedan significar al menos una mejora en la calidad de vida de los afectados.

En las últimas cinco décadas se han realizado varios esfuerzos para el diseño de un modelo matemático que describa la cinética en sangre de las concentraciones de glucosa e insulina. Estos modelos se pueden utilizar tanto para diagnosticar, como para crear simuladores que sirvan para probar diferentes tipos de tratamiento. Nosotros optaremos por los modelos con ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO).

La modelización matemática ha proporcionado un medio para avanzar en la comprensión de la interacción de la glucosa y la insulina en el sistema sanguíneo. Debido a la complejidad del organismo y de la propia fisiopatología que representa la diabetes mellitus, resulta prácticamente imposible el desarrollo de un modelo unificado [2], que tenga en cuenta todas las posibles situaciones. Esto hace que se hayan planteado en la literatura especializada un gran número de modelos para la representación del sistema glucosa-insulina, obligándonos a seleccionar algunos para realizar nuestro estudio.

En este trabajo se analizan: el modelo lineal de Ackerman (ver [2]) y un modelo no lineal desarrollado por Huang et al. en [8]. A ambos se les añade un término representando la glucosa externa administrada y otro representando la insulina exógena. Usando la teoría de control óptimo asociada a dichos modelos podemos minimizar las desviaciones de glucosa en sangre de los niveles basales mientras se penaliza por seguridad el uso de grandes cantidades de insulina subcutánea (peligro de sobredosis).

Este estudio supone una continuación de [2], desde la perspectiva de la teoría de control. Hemos estructurado el trabajo de la siguiente forma: en la sección 2 presentamos una breve introducción al tema, así como las principales motivaciones de este tipo de estudios, tanto desde una perspectiva biológica como matemática. En la sección 3 se introduce la teoría del control óptimo adaptada a los problemas que se van a considerar. En la sección 4 estudiamos de forma teórica los problemas de control asociados al modelo lineal de Ackerman. En la sección 5 presentamos el modelo no lineal de Huang et al, justificando su obtención y concretando su relación con el modelo lineal, así como los problemas de control asociados. Finalmente la sección 6 se dedica a la resolución numérica de los problemas, proporcionando una selección de los experimentos

realizados, cuyos resultados nos ayudarán a obtener algunas conclusiones en la última sección.

2.1. Motivación.

El aumento del número de personas diabéticas en los últimos años, así como las predicciones de un gran incremento de las mismas en el futuro, hacen que sea de gran importancia el desarrollo de técnicas o aparatos que permitan normalizar dentro de lo posible las vidas de los afectados por esta enfermedad. Los investigadores y los médicos han trabajado durante mucho tiempo para descubrir cómo se vuelve disfuncional el sistema que regula estos procesos y cómo proporcionar terapias eficaces para los pacientes diabéticos.

Los tratamientos actuales para la diabetes incluyen las inyecciones subcutáneas de insulina o la infusión continua de la hormona a través de una bomba. El primer tratamiento requiere una gran responsabilidad por parte de los pacientes al tener que inyectarse insulina de cuatro a cinco veces al día. Las cantidades de inyección generalmente se determinan mediante una estimación del contenido de glucosa de la siguiente comida.

2.1.1. Tipos de programas de infusión de insulina.

La terapia de infusión subcutánea continua de insulina se consigue mediante el uso de una bomba. Este procedimiento no sólo se ha incrementado en gran medida para la diabetes tipo 1, sino que también proporciona una alternativa viable para la diabetes tipo 2. Todas las bombas de insulina utilizadas en los tratamientos de diabetes hoy en día suelen seguir el enfoque de **bucle abierto**: es decir, se inyecta una cantidad predeterminada de insulina al paciente sin conocer el nivel de glucosa en plasma. Estos tratamientos son vitales para los pacientes diabéticos, pero cambian su estilo de vida: por ejemplo, un paciente tiene que inyectarse insulina manualmente antes o después de la ingesta de comida para evitar la hiperglucemia, y esta dosis debe calcularse cuidadosamente en función de los hidratos de carbono que va a ingerir. Un riesgo de este enfoque es la hipoglucemia. En los últimos años, para mejorar el estilo de vida de los pacientes o para normalizarla lo más posible, los investigadores han realizado grandes esfuerzos en el desarrollo de tecnología de **bucle cerrado**, es decir, para desarrollar un **páncreas artificial**. En este caso la cantidad de

insulina administrada está en relación con el nivel real de glucosa en sangre, por lo que precisan de una continua vigilancia de dicho nivel e implica el uso de aparatos bastante sofisticados.

2.1.2. Páncreas artificial.

Como hemos dicho, el tratamiento ideal para controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos dependientes de insulina sería el uso de un páncreas artificial que debería tener (al menos) los siguientes componentes:

- (a). Un sensor de glucosa que monitorice los niveles de glucosa en sangre de forma continua con fiabilidad y precisión suficientes.
- (b). Un equipo capaz de calcular las tasas de infusión de insulina necesarias mediante un algoritmo de retroalimentación apropiado.
- (c). Una bomba de infusión de insulina que liberaría la cantidad requerida de insulina en el sangre.

El páncreas artificial, que aún está en desarrollo, es un controlador que reemplazaría la funcionalidad endocrina de un páncreas real sano para los pacientes diabéticos manteniendo automáticamente su nivel de glucosa en plasma bajo control. Equipado con la funcionalidad endocrina de un páncreas sano, el paciente podría liberarse de la molestia que supone la medición de la cantidad de glucosa en cada ingesta de alimentos y las numerosas inyecciones de insulina manuales que se precisan de forma diaria. Los principales obstáculos en el desarrollo del páncreas artificial incluyen:

- (a). La necesidad de modelos predictivos fiables.
- (b). La falta de algoritmos de control eficaces y eficientes.
- (c). La necesidad de sistemas de monitorización de glucosa a tiempo real fiables.

Durante los últimos 30 años se han desarrollado dos tipos de sensores: invasivos y no invasivos. Los métodos no invasivos se realizan utilizando sensores ópticos de glucosa que funcionan dirigiendo un haz de luz a través de la piel. Sin embargo, estos sensores no son capaces de medir los niveles de glucemia con suficiente precisión. Por otro lado, los sensores mínimamente invasivos

miden la concentración de glucosa en el fluido intersticial de la piel o en el tejido subcutáneo. Hay un intercambio libre y rápido de moléculas de glucosa y fluido intersticial, por lo tanto, los cambios en la glucosa sanguínea y la glucosa intersticial están correlacionados. Sin embargo, hay un retardo de tiempo entre estos cambios que puede variar desde unos pocos segundos a 15 minutos; lo que complica la interpretación de los resultados de la medición. Este retraso muestra la variabilidad intra e interindividual que ya mencionábamos en [2].

Por otro lado, los sensores son lentos y propensos a errores, mientras que la insulina inyectada puede tomar horas en producir efecto, y una persona diabética precisa de los aportes de insulina en un intervalo breve de tiempo. Además, para una persona con diabetes, que realiza el cálculo de las dosis de insulina varias veces al día, delegar esta responsabilidad en un ordenador supondría un riesgo de enormes proporciones por las consecuencias que esto pueda tener. Los investigadores tendrán que garantizar por tanto la seguridad de los tratamientos que se propongan.

Antes de finalizar la introducción comentaremos algunos aspectos que consideramos relevantes sobre la hormona principal en este tipo de patologías. La insulina se mide en Unidades Internacionales (U.I.), 1 ml corresponde a 100 U.I. de insulina. Se pueden distinguir diferentes tipos según las características que posean ([15]):

- La **insulina de acción rápida** comienza a surtir efecto 15 minutos después de la inyección, tiene su máximo efecto al cabo de una hora y es eficaz durante un intervalo de dos a cuatro horas.
- La **insulina de acción corta** comienza a actuar 30 minutos después de la inyección, que es el tiempo aproximado que tarda en llegar al flujo sanguíneo, tiene su máximo efecto de dos a tres horas después de la inyección y es eficaz aproximadamente de tres a seis horas.
- La **insulina de acción intermedia** comienza a actuar aproximadamente de dos a cuatro horas después de la inyección, tiene su máximo efecto de cuatro a doce horas después de la inyección y es eficaz durante aproximadamente de doce a dieciocho horas.

- La **insulina de acción prolongada** generalmente llega a la sangre varias horas después de la inyección y tiende a mantener bajo el nivel de glucosa durante un periodo de 24 horas.

Por tanto se encontrarán diferentes tipos de regímenes para la administración de la hormona en función del tipo del que se trate. Por dar una idea aproximada: si se desea utilizar una insulina de acción rápida las dosis de insulina variarán en el intervalo $[0,10]$ UI; si se utiliza una insulina de acción intermedia las dosis variarán aproximadamente en el intervalo $[0,12]$ UI, mientras que para la insulina de acción prolongada las dosis de insulina pueden superar las 20 UI, ver [16].

En el presente trabajo se analizan dos modelos de EDO que sirven para simular los procesos fisiológicos que ocurren durante la metabolización de la glucosa en el cuerpo humano: el modelo lineal de Ackerman, [2], y el modelo no lineal introducido por M.Huang *et al.* en [8]. Aplicaremos técnicas de control óptimo para la obtención de programas de infusión de insulina que regulen la concentración de glucosa en sangre y el consumo de la hormona exógena, en función de los criterios que parezcan convenientes en cada caso.

Es bien conocido que el cuerpo humano necesita mantener los niveles basales de glucemia e insulinemia dentro de unos límites (70-109 mg/dl y 5-10 μ UI/ml respectivamente para un sujeto normal).

3. Teoría de Control Óptimo y Principio de Pontryagin.

El **principio del mínimo de Pontryagin** se utiliza en la teoría de control óptimo para encontrar el mejor control posible (según un criterio fijado) para llevar un sistema dinámico de un estado a otro. Fue formulado en 1956 por el matemático ruso Lev Pontryagin y su grupo, ([11]).

Teoría de control óptimo. La noción de Hamiltoniano. Dado el sistema físico modelizado por un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, que llamaremos **sistema de estados**:

$$\begin{cases} x'(t) = f(t, x(t), u(t)) \\ x(0) = x_0, \end{cases} \quad (1)$$

nos planteamos el problema de control asociado

$$\text{(PCG)} \quad \min_{u \in \mathbb{K}} J(u) = \int_0^T \mathcal{L}(t, x(t), u(t)) dt, \quad (2)$$

donde \mathbb{K} es el conjunto de controles admisibles y x es la solución de la ecuación (1) asociada al control u . En esta versión supondremos que $\mathbb{K} = \{u \in L^2[0, T] : u(t) \in C \text{ c.t.p. } t \in [0, T]\}$ donde $C \subseteq \mathbb{R}$ cerrado. Supongamos que \bar{u} es una solución del problema de control (PCG), y que \bar{x} es el estado óptimo asociado a \bar{u} . Se define el **Hamiltoniano** asociado al problema de control como:

$$H(t, x, p, u) = \mathcal{L}(t, x, u) + p \cdot f(t, x, u), \quad (3)$$

y lo que se conoce como **sistema adjunto**:

$$\begin{cases} -\bar{p}'(t) = \nabla_x H(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t)) \\ \bar{p}(T) = 0, \end{cases} \quad (4)$$

donde estamos suponiendo que las funciones \mathcal{L} y f son diferenciables respecto de x . Entonces el principio de Pontryagin para este problema simplificado establece que:

$$\min_{u \in C} H(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), u) = H(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t)) \quad \text{c.t.p. } t \in [0, T]. \quad (5)$$

Si además, C es convexo y las funciones \mathcal{L} y f son derivables respecto de u , entonces la condición anterior implica que

$$\frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t))(v - \bar{u}(t)) \geq 0 \quad \forall v \in C \quad \text{c.t.p. } t \in [0, T]. \quad (6)$$

La desigualdad anterior está relacionada con el siguiente teorema clásico de Análisis Funcional.

Teorema 1. (Proyección sobre un convexo cerrado)[3]. Sea \mathcal{H} espacio de Hilbert, $C \subset \mathcal{H}$ un convexo cerrado no vacío, entonces para todo $f \in \mathcal{H}$, existe un único $u \in C$ tal que

$$|f - u| = \min_{v \in C} |f - v|.$$

Además, u se caracteriza por la propiedad:

Dado $u \in C$, y (\cdot) producto escalar, se tiene que

$$(f - u, v - u) \leq 0 \quad \forall v \in C.$$

Escribimos $u = P_C f = \text{Proyección de } f \text{ sobre } C$.

Combinando la relación (6) con este teorema,

$$\bar{u}(t) = \text{Proy}_C \left(\bar{u}(t) - \frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t)) \right) \quad \text{c.t.p.} \quad t \in [0, T]. \quad (7)$$

Hacemos notar que en la expresión anterior del control óptimo, \bar{u} depende a su vez del mismo \bar{u} , con lo que no tenemos todavía una expresión explícita de \bar{u} sino implícita que habrá que resolver en cada caso particular de f , \mathcal{L} y C .

Por ejemplo, cuando $C = [\alpha, \beta]$, nos queda:

$$\bar{u}(t) = \begin{cases} \alpha & \text{si } \bar{u}(t) - \frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t)) < \alpha \\ \bar{u}(t) - \frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t)) & \text{si } \bar{u}(t) - \frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t)) \in [\alpha, \beta] \\ \beta & \text{si } \bar{u}(t) - \frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t)) > \beta, \end{cases} \quad (8)$$

y a partir de aquí deducimos que

$$\bar{u}(t) = \begin{cases} \beta & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \beta) < 0 \\ \in [\alpha, \beta] & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t)) = 0 \\ \alpha & \text{si } \frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \alpha) > 0. \end{cases} \quad (9)$$

Con esto tenemos determinado $\bar{u}(t)$ salvo en los puntos donde

$$\frac{\partial H}{\partial u}(t, \bar{x}(t), \bar{p}(t), \bar{u}(t)) = 0, \quad (\text{caso singular}).$$

Si esta igualdad se verifica en un conjunto finito de puntos, está claro que $\bar{u}(t)$ solo toma el valor α o β (control bang-bang). En el caso de que la igualdad se verifique para todos los puntos de un intervalo, la expresión de $\bar{u}(t)$ se suele obtener a partir de dicha relación.

4. Modelo de Ackerman.

Desarrollado por E. Ackerman y su equipo en la década de 1960 es considerado pionero en la modelización de este proceso fisiológico. Se trata de un modelo lineal, cuya forma original analizamos en [2], y que ahora presentamos en la forma:

$$\begin{cases} x_1'(t) = -m_1 x_1(t) - m_2 x_2(t) + f(t), & x_1(0) = x_{10} \\ x_2'(t) = m_4 x_1(t) - m_3 x_2(t) + u(t), & x_2(0) = x_{20}, \end{cases} \quad (10)$$

donde $x_1(t)$ representa la desviación respecto al nivel basal de la concentración de glucosa en sangre, y $x_2(t)$ representa la desviación de la concentración de

insulina respecto a sus niveles basales, aunque esta última puede ser pensada como el complejo de hormonas en el cuerpo que tienen efecto sobre la regulación de los niveles de glucemia.

Hay varios trabajos previos que estudian problemas de control óptimo asociados a este modelo ([12], [6]) en diferentes contextos. Por ejemplo, en [6] consideraron exclusivamente el caso $x_{20} = 0$ en las condiciones iniciales para (10), puesto que estaban esencialmente interesados en el estudio en sujetos diabéticos tipo 1. En este trabajo nos interesa extender el estudio [6] a una clase de pacientes más general, por lo que consideraremos $x_{20} \geq 0$.

En [2] realizamos un estudio sobre los signos de los parámetros m_i , su interpretación física y la estabilidad del modelo (10) cuando $f = u = 0$. En el caso de individuos sanos, tal y como se espera, las soluciones verifican que $x_i(t) \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow +\infty$, es decir las concentraciones de glucosa e insulina tienden a sus niveles basales.

En este estudio consideramos los parámetros $m_i > 0 \forall i = 1, \dots, 3$. En [6] se supone $m_4 = 0$, considerando de forma exclusiva los casos en los que la capacidad secretora del páncreas es nula. De nuevo en un intento de generalizar este estudio, en el presente trabajo consideraremos $m_4 \geq 0$, incluyendo de este modo la posibilidad de analizar sujetos sanos y diabéticos tipo 2.

Por otro lado, existen diversos intentos de estimación y ajuste de estos parámetros en la literatura; e.g. la bibliografía de [14] y [2]. En este último se mostraba claramente la diversidad de éstos para cada individuo, aunque es cierto que se pueden establecer unos dominios de variación para los mismos, pudiéndose inclusive realizar distinción entre sujetos diabéticos y no diabéticos.

Las novedades más notorias apreciables en el sistema (10) respecto al modelo analizado en [2] son la incorporación de los términos $f(t)$ y $u(t)$, los cuales representan respectivamente las tasas de infusión de glucosa e insulina exógenas. Las unidades de medida usuales son miligramos por dl de sangre (mg/dl) para $x_1(t)$, y microunidades de insulina inmunorreactiva por mililitro de plasma ($\mu UI/ml$) para $x_2(t)$. Obviamente $f(t)$ y $u(t)$ tomarán las mismas unidades que $x'_1(t)$ y $x'_2(t)$ respectivamente.

Como hemos descrito, en general el término f en (10) representa el ritmo de entrada de glucosa en sangre (por ejemplo después de una comida), por lo que será positivo, aunque igualmente puede presentarse una situación en la que se reduzca el nivel de glucemia (por ejemplo, el ejercicio físico), en cuyo caso f será negativa. Se pueden encontrar en la literatura varias propuestas para describir adecuadamente esta función. En [2] observamos que, tras la ingesta de un bolo de glucosa, el valor máximo de la glucemia para un sujeto sano en ayunas se obtiene aproximadamente en los primeros 12 minutos. Posteriormente los niveles de glucemia regresan a los basales en un tiempo de unas 2-3 horas. Como consecuencia elegiremos la función $f(t)$ teniendo en cuenta este comportamiento.

Vamos a reducir a continuación el sistema (10), eliminando la función incógnita x_2 de forma análoga a [2], obteniendo la siguiente EDO de segundo orden en x_1 .

$$\begin{cases} x_1''(t) + (m_1 + m_3)x_1'(t) + (m_1m_3 + m_2m_4)x_1(t) = -m_2u(t) + f'(t) + m_3f(t) \\ x_1(0) = x_{10} \\ x_1'(0) = -m_1x_{10} - m_2x_{20} + f(0). \end{cases} \quad (11)$$

Ahora, si tomamos $u(t)$ de forma que el término de la derecha en (11) se anule:

$$u(t) = \frac{f'(t) + m_3f(t)}{m_2}. \quad (12)$$

Esta forma de considerar $u(t)$ es teóricamente correcta, sin embargo en la realidad existe el desfase de tiempo del que hemos hablado entre el momento en el que se recibe un aporte de glucosa externa y ésta produce un estímulo en el páncreas. Así observamos que un aumento en la cantidad de glucosa incide de forma directa en la producción de insulina. De esta forma tendríamos que en (11):

$$x_1''(t) + (m_1 + m_3)x_1'(t) + (m_1m_3 + m_2m_4)x_1(t) = 0, \quad (13)$$

donde al igual que el análisis llevado a cabo en [2] tenemos que atendiendo a la estabilidad de la ecuación:

$$x_1(t) \rightarrow 0 \quad \text{si} \quad t \rightarrow \infty,$$

como se espera de este tipo de sistemas de autorregulación.

No obstante, pretendiendo satisfacer al menos los requisitos descritos más arriba, consideraremos la función $f(t)$ al igual que en [6]:

$$f(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t < 0 \\ Be^{-m_3 t} & \text{si } t \geq 0. \end{cases} \quad (14)$$

Así, para obtener $f'(t)$ puesto que es discontinua derivamos en sentido de distribuciones:

$$f'(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t < 0 \\ -m_3 Be^{-m_3 t} & \text{si } t \geq 0 \end{cases} + B\delta(t), \quad (15)$$

donde $\delta(t)$ representa la función delta de Dirac. Así, obtenemos el siguiente problema:

$$\begin{cases} x_1''(t) + (m_1 + m_3)x_1'(t) + (m_1 m_3 + m_2 m_4)x_1(t) = -m_2 u(t) + B\delta(t) \\ x_1(0) = x_{10} \\ x_1'(0^-) = -m_1 x_{10} - m_2 x_{20}. \end{cases} \quad (16)$$

Pretendiendo eliminar la función δ de la ecuación, veremos que este problema es equivalente al siguiente:

$$\begin{cases} x_1''(t) + (m_1 + m_3)x_1'(t) + (m_1 m_3 + m_2 m_4)x_1(t) = -m_2 u(t) \\ x_1(0) = x_{10} \\ x_1'(0^+) = -m_1 x_{10} - m_2 x_{20} + B. \end{cases} \quad (17)$$

Lema 1. *Los sistemas (16) y (17) son equivalentes.*

Demostración. Consideremos $\phi_1(t)$ y $\phi_2(t)$ dos soluciones linealmente independientes de la EDO homogénea asociada al problema (17), y $\phi_p(t)$ una solución particular de la no homogénea. Tenemos de esta forma que:

$$x_1(t) = \begin{cases} c_1 \phi_1(t) + c_2 \phi_2(t) + \phi_p(t), & \text{si } t < 0 \\ \tilde{c}_1 \phi_1(t) + \tilde{c}_2 \phi_2(t) + \phi_p(t), & \text{si } t > 0, \end{cases}$$

con c_i y \tilde{c}_i constantes a determinar aplicando las condiciones iniciales.

Si aplicamos las condiciones iniciales para el caso $t < 0$:

$$\begin{cases} x_{10} = c_1 \phi_1(0) + c_2 \phi_2(0) + \phi_p(0), \\ -m_1 x_{10} - m_2 x_{20} = c_1 \phi_1'(0) + c_2 \phi_2'(0) + \phi_p'(0). \end{cases}$$

Procediendo de forma análoga para el caso $t > 0$:

$$\begin{cases} x_{10} = \tilde{c}_1\phi_1(0) + \tilde{c}_2\phi_2(0) + \phi_p(0), \\ -m_1x_{10} - m_2x_{20} + B = \tilde{c}_1\phi_1'(0) + \tilde{c}_2\phi_2'(0) + \phi_p'(0), \end{cases}$$

donde claramente apreciamos el salto de tamaño B que aparece en la condición sobre la derivada primera, que es lo esperado al ser una EDO de 2º orden.

De esta forma, obtenida ya la estructura de la solución para $x_1(t)$, derivamos tradicionalmente para obtener la primera derivada:

$$x_1'(t) = \begin{cases} c_1\phi_1'(t) + c_2\phi_2'(t) + \phi_p'(t), & \text{si } t < 0 \\ \tilde{c}_1\phi_1'(t) + \tilde{c}_2\phi_2'(t) + \phi_p'(t), & \text{si } t > 0. \end{cases}$$

Y ahora derivamos en sentido de distribuciones para obtener la derivada segunda:

$$x_1''(t) = \begin{cases} c_1\phi_1''(t) + c_2\phi_2''(t) + \phi_p''(t), & \text{si } t < 0 \\ \tilde{c}_1\phi_1''(t) + \tilde{c}_2\phi_2''(t) + \phi_p''(t), & \text{si } t > 0 \end{cases} + B\delta(t).$$

Así, sustituyendo en la ecuación del problema (16), los términos $B\delta(t)$ se cancelan, obteniéndose la ecuación del problema (17). \square

En nuestro estudio el problema de control óptimo para este modelo será:

$$(\text{PC}) \min_{u \in \mathbb{K}} J(u) = \int_0^T [x_1^2(t) + \rho u^2(t)] dt, \quad (18)$$

donde $\rho > 0$ representa las restricciones sobre la dosis de insulina que se pretende administrar, y x_1 es la solución de la ecuación de estado siguiente:

$$\begin{cases} x_1''(t) + (m_1 + m_3)x_1'(t) + (m_1m_3 + m_2m_4)x_1(t) = -m_2u(t), \\ x_1(0) = x_{10}, \\ x_1'(0^+) = -m_1x_{10} - m_2x_{20} + B. \end{cases} \quad (19)$$

Nosotros estudiaremos tres casos diferentes para el conjunto de controles \mathbb{K} .

¹ El problema se formula de la misma forma que en [6] salvo que allí realizan el análisis considerando un intervalo temporal infinito; $t \in [0, \infty)$, lo cual facilita el estudio, aunque desde un punto de vista físico, no parece razonable esta suposición. Por esta razón nosotros optamos por considerar un tiempo de optimización $T < \infty$, que habitualmente consideraremos de unas 4 horas, ídem, $T = 240$ min,

1. $\mathbb{K}_1 = L^2[0, T]$, donde $C = \mathbb{R}$.
2. $\mathbb{K}_2 = \{u \in L^2[0, T] : 0 \leq u(t) \text{ c.t.p. } t \in [0, T]\}$, donde $C = [0, +\infty)$.
3. $\mathbb{K}_3 = \{u \in L^2[0, T] : 0 \leq u(t) \leq u_{max} \text{ c.t.p. } t \in [0, T]\}$, donde $C = [0, u_{max}]$ siendo u_{max} constante.

4.1. Existencia y unicidad de solución para el problema de control.

Estudiaremos los diferentes casos en función del espacio de controles considerado, ya sea \mathbb{K}_1 , \mathbb{K}_2 o \mathbb{K}_3 .

4.1.1. Existencia de solución.

Comenzamos probando la existencia de solución del problema de control descrito en (18), donde consideramos en lo que sigue $u \in \mathbb{K}_1 = L^2[0, T]$.

Es claro que $J(u) \geq 0 \quad \forall u \in \mathbb{K}_1$, luego $\exists \inf_{u \in \mathbb{K}_1} J(u)$, con lo que $\exists \{u_n\}_{n \in \mathbb{N}} \subset \mathbb{K}_1$ sucesión minimizante tal que:

$$J(u_n) \xrightarrow{n} \inf_{u \in \mathbb{K}_1} J(u) \quad \text{donde} \quad 0 \leq \inf_{u \in \mathbb{K}_1} J(u) < +\infty.$$

Así, puesto que sabemos que $\rho > 0$:

$$\rho \|u_n\|_{L^2[0, T]}^2 \leq J(u_n) \leq C_1 \quad \forall n \in \mathbb{N},$$

para alguna constante C_1 . Tenemos entonces que $\{u_n\}_{n \in \mathbb{N}}$ es una sucesión acotada en $L^2[0, T]$, y como $L^2[0, T]$ es espacio de Hilbert y por lo tanto reflexivo. Luego existe $\bar{u} \in L^2[0, T]$ y $\{u_{n_k}\}_{k \in \mathbb{N}}$ subsucesión tales que $\{u_{n_k}\} \rightharpoonup \bar{u}$ débilmente en $L^2[0, T]$. Luego $\bar{u} \in L^2[0, T]$ es **admissible**.

Sabemos que siempre que hay convergencia débil se tiene que:

$$\|\bar{u}\|_{L^2[0, T]} \leq \liminf \|u_{n_k}\|_{L^2[0, T]},$$

elevando al cuadrado;

$$\|\bar{u}\|_{L^2[0, T]}^2 \leq \liminf \|u_{n_k}\|_{L^2[0, T]}^2.$$

Vamos a probar a continuación que

$$J(\bar{u}) \leq \liminf J(u_{n_k}) = \inf_{u \in \mathbb{K}_1} J(u),$$

equivalentemente

$$\rho \|\bar{u}\|_{L^2[0,T]}^2 + \|x_1^{\bar{u}}\|_{L^2[0,T]}^2 \leq \rho \liminf \|u_{n_k}\|_{L^2[0,T]}^2 + \liminf \|x_1^{u_{n_k}}\|_{L^2[0,T]}^2. \quad (20)$$

La desigualdad

$$\rho \|\bar{u}\|_{L^2[0,T]}^2 \leq \rho \liminf \|u_{n_k}\|_{L^2[0,T]}^2,$$

es clara por ser $\rho > 0$. Probaremos de hecho que

$$\|x_1^{\bar{u}}\|_{L^2[0,T]}^2 = \lim \|x_1^{u_{n_k}}\|_{L^2[0,T]}^2. \quad (21)$$

Nos centraremos en el caso en que las raíces de la ecuación característica asociada al problema (19) son reales y distintas λ_1 y λ_2 y por lo tanto la solución x_1 de la EDO de segundo orden viene dada utilizando el método de variación de constantes por:

$$x_1(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t} + \frac{m_2 e^{\lambda_1 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \int_0^t e^{-\lambda_1 s} u(s) ds - \frac{m_2 e^{\lambda_2 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \int_0^t e^{-\lambda_2 s} u(s) ds$$

donde las constantes c_1 y c_2 se determinan con las condiciones iniciales, resolviendo el sistema lineal:

$$\begin{cases} c_1 + c_2 = x_{10} \\ c_1 \lambda_1 + c_2 \lambda_2 = -m_1 x_{10} - m_2 x_{20} + B. \end{cases}$$

Denotando:

$$x_1^{u_{n_k}}(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t} + \frac{m_2 e^{\lambda_1 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \int_0^t e^{-\lambda_1 s} u_{n_k}(s) ds - \frac{m_2 e^{\lambda_2 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \int_0^t e^{-\lambda_2 s} u_{n_k}(s) ds,$$

como sabemos que $\{u_{n_k}\} \rightharpoonup_k \bar{u}$ débilmente en $L^2[0, T]$, es fácil de ver que

$$x_1^{\bar{u}}(t) = c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t} + \frac{m_2 e^{\lambda_1 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \int_0^t e^{-\lambda_1 s} \bar{u}(s) ds - \frac{m_2 e^{\lambda_2 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)} \int_0^t e^{-\lambda_2 s} \bar{u}(s) ds.$$

Luego $x_1^{u_{n_k}}(t) \rightarrow x_1^{\bar{u}}(t)$ puntualmente $\forall t$.

Nosotros queremos probar la convergencia en $L^2[0, T]$, es decir:

$$\|x_1^{u_{n_k}} - x_1^{\bar{u}}\|_{L^2[0,T]} \rightarrow 0. \quad (22)$$

Para ello vamos a utilizar un resultado clásico como es el Teorema de la Convergencia Dominada de Lebesgue (TCD).

De nuevo como estamos en el caso de **raíces reales distintas** es fácil ver aplicando la desigualdad de Hölder que:

$$\left| x_1^{u_{n_k}}(t) \right| \leq k_1 + k_2 \|u_n\|_{L^2[0,T]} \leq K \quad \text{constante, } \forall n_k \forall t \in [0, T],$$

lo cual implica (21) y en particular (20). Concluimos entonces que \bar{u} es una solución del problema de control (18) con $\mathbb{K} = L^2[0, T]$.

Nota 1. *El estudio anterior se ha llevado a cabo en el caso de ser reales las raíces y distintas de la ecuación característica asociada a (19). Los casos de raíces complejas o raíz real doble no se detallan por ser análogo el razonamiento.*

Para el problema de control con $\mathbb{K} = \mathbb{K}_2$ y $\mathbb{K} = \mathbb{K}_3$, el razonamiento es el mismo, lo único que nos queda por ver es que el límite débil \bar{u} pertenece a \mathbb{K}_2 o \mathbb{K}_3 dependiendo del caso, cuando la subsucesión $\{u_{n_k}\}$ está contenida en \mathbb{K}_2 o \mathbb{K}_3 respectivamente. Para ello basta utilizar que ambos conjuntos son convexos y cerrados para la topología fuerte de $L^2[0, T]$, y por lo tanto también lo son para la topología débil (ver [3, Teorema III.7, pág. 38]).

4.1.2. Unicidad de solución.

Es consecuencia de que el funcional de coste J es estrictamente convexo en $L^2[0, T]$, es decir,

$$J((1 - \theta)u + \theta v) < (1 - \theta)J(u) + \theta J(v),$$

con $u \neq v$ y $\theta \in (0, 1)$. Para ello vamos a razonar como sigue:

$$J((1 - \theta)u + \theta v) = \left\| x_1^{(1-\theta)u+\theta v} \right\|_{L^2[0,T]}^2 + \rho \|(1 - \theta)u + \theta v\|_{L^2[0,T]}^2.$$

Por la linealidad de la ecuación sabemos que

$$x_1^{(1-\theta)u+\theta v} = (1 - \theta)x_1^u + \theta x_1^v.$$

Por lo tanto, utilizando que $\|\cdot\|_{L^2[0,T]}^2$ es estrictamente convexa en $L^2[0, T]$,

$$\begin{aligned} J((1 - \theta)u + \theta v) &= \|(1 - \theta)x_1^u + \theta x_1^v\|_{L^2[0,T]}^2 + \rho \|(1 - \theta)u + \theta v\|_{L^2[0,T]}^2 < \\ &< (1 - \theta) \|x_1^u\|_{L^2[0,T]}^2 + \theta \|x_1^v\|_{L^2[0,T]}^2 + \rho((1 - \theta) \|u\|_{L^2[0,T]}^2 + \theta \|v\|_{L^2[0,T]}^2) = \\ &= (1 - \theta)J(u) + \theta J(v), \end{aligned}$$

quedando probada la convexidad estricta del funcional J .²

Introducimos la siguiente proposición conocida para el estudio de la unicidad de solución en el caso de un problema de minimización general:

Proposición 1. *Dado X espacio vectorial sobre \mathbb{R} , sea $\mathbb{K} \subseteq X$ convexo y $J : \mathbb{K} \rightarrow \mathbb{R}$ estrictamente convexa. Entonces existe a lo sumo una solución del problema de minimización $\min_{u \in \mathbb{K}} J(u)$.*

Demostración. Supongamos existen $\bar{u}_1, \bar{u}_2 \in \mathbb{K}$, $\bar{u}_1 \neq \bar{u}_2$, soluciones de nuestro problema de minimización. Entonces:

$$J(\bar{u}_1) = J(\bar{u}_2) = \min_{u \in \mathbb{K}} J(u).$$

Como \mathbb{K} es convexo,

$$v = \frac{1}{2}(\bar{u}_1 + \bar{u}_2) \in \mathbb{K}.$$

Y como el funcional J es estrictamente convexo, se tiene que:

$$J(v) < \frac{1}{2}J(\bar{u}_1) + \frac{1}{2}J(\bar{u}_2) = \min_{u \in \mathbb{K}} J(u),$$

llegando a una clara contradicción. Luego en caso de existir solución del problema de minimización, será única. \square

4.2. Expresión de la solución del problema de control óptimo.

Para poder utilizar la teoría general expuesta en la sección 3 vamos a reescribir la ecuación de estado (19) en forma de sistema de ecuaciones de primer orden, realizando el cambio

$$x_1(t) = y_1(t), \quad x_1'(t) = y_2(t), \quad (23)$$

con lo que se obtiene:

$$\begin{cases} y_1'(t) = y_2(t) \\ y_2'(t) = -(m_1 m_3 + m_2 m_4)y_1(t) - (m_1 + m_3)y_2(t) - m_2 u(t) \\ y_1(0) = x_{10}, \quad y_2(0) = B - m_1 x_{10} - m_2 x_{20}, \end{cases} \quad (24)$$

²Se puede probar igualmente que el funcional J es fuertemente convexo o elíptico con constante de elipticidad $0 < \alpha \leq 2\rho$ en $L^2[0, T]$.

El Hamiltoniano resultante en este caso concreto es:

$$H(t, y, p, u) = y_1^2 + \rho u^2 + p_1 y_2 - p_2 [(m_1 m_3 + m_2 m_4) y_1 + (m_1 + m_3) y_2 + m_2 u],$$

donde $y = (y_1, y_2)$ y $p = (p_1, p_2)$ son las variables de estado y del sistema adjunto respectivamente.

Con lo que utilizando la expresión para el estado adjunto (4):

$$\begin{cases} -p_1'(t) = 2y_1(t) - p_2(t)(m_1 m_3 + m_2 m_4), & p_1(T) = 0 \\ -p_2'(t) = p_1(t) - p_2(t)(m_1 + m_3), & p_2(T) = 0. \end{cases} \quad (25)$$

Caso sin restricciones: $\mathbb{K} = L^2[0, T]$.

Utilizando que el Hamiltoniano es derivable respecto de u y la expresión (9) con $C = \mathbb{R}$, solamente nos queda el caso singular que aquí nos conduce a:

$$\frac{\partial H}{\partial u}(t, y, p, \bar{u}) = 2\rho\bar{u} - p_2 m_2 = 0,$$

de donde deducimos la expresión del control óptimo para este caso:

$$\bar{u}(t) = \frac{m_2 p_2(t)}{2\rho}, \quad \forall t \in [0, T]. \quad (26)$$

En particular resulta que el control óptimo es muy regular: en principio de clase \mathcal{C}^1 , como p_2 y utilizando de nuevo las ecuaciones diferenciales (25) y (24) resulta que al final es de clase \mathcal{C}^∞ .

Caso con restricción inferior sobre el control: $\mathbb{K} = \mathbb{K}_2 = \{u \in L^2[0, T] : 0 \leq u(t) \text{ c.t.p. } t \in [0, T]\}$.

En este caso la expresión (9) con $C = [0, \infty)$ resulta:

$$\bar{u}(t) = \begin{cases} \in [0, \infty) & \text{si } 2\rho\bar{u}(t) - p_2(t)m_2 = 0 \\ 0 & \text{si } 2\rho\bar{u}(t) - p_2(t)m_2 > 0, \end{cases}$$

lo que significa que

$$\bar{u}(t) = \max\left(\frac{m_2 p_2(t)}{2\rho}, 0\right), \quad \forall t \in [0, T]. \quad (27)$$

Caso con restricción inferior y superior sobre el control: $\mathbb{K} = \mathbb{K}_3 = \{u \in L^2[0, T] : 0 \leq u(t) \leq u_{max} \text{ c.t.p. } t \in [0, T]\}$

En este caso la expresión (9) con $C = [0, u_{max}]$ resulta:

$$\bar{u}(t) = \begin{cases} u_{max} & \text{si } 2\rho\bar{u}(t) - p_2(t)m_2 < 0. \\ \in [0, u_{max}] & \text{si } 2\rho\bar{u}(t) - p_2(t)m_2 = 0 \\ 0 & \text{si } 2\rho\bar{u}(t) - p_2(t)m_2 > 0. \end{cases}$$

lo que en este caso nos conduce a

$$\bar{u}(t) = \begin{cases} 0 & \text{donde } p_2(t) < 0 \\ \frac{m_2 p_2(t)}{2\rho} & \text{donde } p_2(t) \in [0, \frac{2\rho u_{max}}{m_2}] \\ u_{max} & \text{donde } p_2(t) > \frac{2\rho u_{max}}{m_2}, \end{cases}$$

equivalentemente,

$$\bar{u}(t) = \min \left(\max \left(\frac{m_2 p_2(t)}{2\rho}, 0 \right), u_{max} \right), \quad \forall t \in [0, T]. \quad (28)$$

En los dos casos con restricciones, solo podemos concluir que el control óptimo es continuo, de hecho es \mathcal{C}^1 a trozos.

Aunque a primera vista pudiera no parecerlo, las expresiones (26), (27) y (28) de \bar{u} no son explícitas, sino implícitas, dado que dependen esencialmente de p_2 , y atendiendo al sistema adjunto (25) se ve que p_2 depende de p_1 , luego de y_1 y utilizando (24), y_1 depende de y_2 que a su vez depende de \bar{u} . Tenemos entonces un círculo vicioso que hay que romper de alguna manera.

La forma de hacerlo es sustituyendo la expresión de \bar{u} en la ecuación de estado (24) en cada caso. De esta forma juntando las ecuaciones resultantes (24) con el sistema (25) tendríamos cuatro ecuaciones diferenciales con cuatro funciones incógnita (una vez hemos eliminado \bar{u}). Solamente en el caso sin restricciones todas las ecuaciones resultan ser lineales, y este es el caso que vamos a estudiar a continuación. En los otros dos, hay un término no lineal (el que contiene el término máx) que complica considerablemente el desarrollo análogo, y por este motivo no lo abordamos. De todas formas, hay que destacar que en algunas situaciones la solución explícita para el caso sin restricciones lo es también para el caso con restricciones, si las verifica aunque no se hayan impuesto de antemano.

4.3. Solución explícita del control óptimo en el caso sin restricciones.

Procediendo como hemos indicado en el final de la sección anterior, sustituyendo la expresión para el control óptimo (26) en la ecuación podemos concluir que determinando $p_2(t)$ obtenemos básicamente la expresión para el control. Derivando la segunda ecuación del sistema adjunto (25), y sustituyendo el valor de p'_1 dado por la primera ecuación del sistema adjunto obtenemos la siguiente EDO de segundo orden:

$$p_2''(t) - (m_1 + m_3)p_2'(t) + (m_1m_3 + m_2m_4)p_2(t) = 2\bar{x}_1(t) \quad (29)$$

junto con las condiciones finales:

$$p_2(T) = 0, \quad p_2'(T) = 0, \quad (30)$$

donde \bar{x}_1 es el estado asociado al control óptimo \bar{u} . Sustituyendo la expresión para el control óptimo (26) en la ecuación de estado (19) llegamos a:

$$\bar{x}_1''(t) + (m_1 + m_3)\bar{x}_1'(t) + (m_1m_3 + m_2m_4)\bar{x}_1(t) = -\frac{m_2^2}{2\rho}p_2(t). \quad (31)$$

Hemos conseguido entonces eliminar \bar{u} y p_1 del sistema adjunto. Claramente podemos despejar ahora \bar{x}_1 de la ecuación (29) y sustituirlo en la ecuación (31). Una vez realizado estas operaciones y los cálculos elementales precisos, se obtiene la siguiente EDO de cuarto orden homogénea con coeficientes constantes, donde solo aparece ya p_2 :

$$p_2^{(iv)}(t) + (2(m_1m_3 + m_2m_4) - (m_1 + m_3)^2)p_2''(t) + \left(\frac{m_2^2}{\rho} + (m_1m_3 + m_2m_4)^2\right)p_2(t) = 0. \quad (32)$$

Para determinar de manera única p_2 necesitaremos cuatro condiciones adicionales. Dos son las condiciones finales (en $t = T$) dadas en (30), y las otras dos son las condiciones iniciales (en $t = 0$) de la ecuación de estado (19).

A continuación vamos a realizar el estudio de la solución general de la ecuación (32) a partir de las raíces de la ecuación característica asociada:

$$\lambda^4 + (2(m_1m_3 + m_2m_4) - (m_1 + m_3)^2)\lambda^2 + \left(\frac{m_2^2}{\rho} + (m_1m_3 + m_2m_4)^2\right) = 0. \quad (33)$$

Como la ecuación es bicuadrada, llamando:

$$\gamma = \frac{2(m_1m_3 + m_2m_4) - (m_1 + m_3)^2}{2}, \quad \omega = \frac{m_2^2}{\rho} + (m_1m_3 + m_2m_4)^2 > 0,$$

obtenemos:

$$\lambda^2 = -\gamma \pm \sqrt{\gamma^2 - \omega}.$$

Vamos a distinguir ahora los posibles casos que se pueden presentar:

Caso 1. $\gamma^2 \geq \omega$.

1.1. ($\gamma < 0$). Raíces reales (simples o dobles, cuando $\gamma^2 = \omega$) y sus opuestas.

1.2. ($\gamma > 0$). Raíces complejas imaginarias puras (simples o dobles, cuando $\gamma^2 = \omega$) y sus opuestas.

Caso 2. $\gamma^2 < \omega$. Raíces complejas opuestas y sus conjugadas.

De hecho, en nuestro caso, teniendo en cuenta la expresión de γ y ω , se puede comprobar mediante cálculos sencillos pero tediosos que el caso (1.2) no se puede presentar con las condiciones que estamos suponiendo. Por otro lado, vamos a centrar el estudio en el caso $\gamma^2 \neq \omega$, porque la relación $\gamma^2 = \omega$ es teóricamente posible pero físicamente muy improbable, teniendo en cuenta la dependencia de γ y ω respecto de los parámetros m_i y ρ .

Como alguna de las condiciones adicionales vienen dadas en el instante final (ver (30)), vamos a introducir un resultado técnico que nos será útil en los desarrollos que vienen a continuación:

Lema 2. Si $x(t)$ es solución de una EDO lineal de orden n con coeficientes constantes, entonces $x(t - T)$ también lo es para cualquier T fijo.

Demostración. Supongamos que $x(t)$ es una solución de la ecuación

$$x^{(n)}(t) + a_1x^{(n-1)}(t) + \dots + a_nx(t) = 0,$$

con $a_i \in \mathbb{R}$ para todo $i = 1, \dots, n$.

La identidad anterior es cierta para todo t y en particular para todo punto de la forma $t - T$ con T fijo.

$$x^{(n)}(t - T) + a_1x^{(n-1)}(t - T) + \dots + a_nx(t - T) = 0.$$

Entonces llamando $y(t) = x(t - T)$, es claro que $y^{(k)}(t) = x^{(k)}(t - T)$, $\forall k \in \mathbb{N}$. Luego $x(t - T)$ es solución de la EDO inicial. \square

4.3.1. Raíces reales.

Comencemos con el caso $\gamma^2 > \omega$ con $\gamma < 0$. Entonces las raíces de la ecuación característica serán $\lambda_i \in \mathbb{R}$, $\forall i = 1, \dots, 4$, con $\lambda_1 = -\lambda_3$, $\lambda_2 = -\lambda_4$ y $\lambda_1 \neq \lambda_2$. Sabemos que en este caso la solución de la EDO (32) viene dada en la forma

$$p_2(t) = Ae^{\lambda_1 t} + Be^{-\lambda_1 t} + Ce^{\lambda_2 t} + De^{-\lambda_2 t},$$

con A, B, C y D constantes arbitrarias. También podemos expresar dicha solución general como

$$p_2(t) = \tilde{A} \cosh(\lambda_1 t) + \tilde{B} \sinh(\lambda_1 t) + \tilde{C} \cosh(\lambda_2 t) + \tilde{D} \sinh(\lambda_2 t).$$

Teniendo en cuenta el lema 2 y que algunas condiciones adicionales están dadas en $t = T$, preferimos utilizar la expresión equivalente

$$p_2(t) = \tilde{A} \cosh(\lambda_1(t-T)) + \tilde{B} \sinh(\lambda_1(t-T)) + \tilde{C} \cosh(\lambda_2(t-T)) + \tilde{D} \sinh(\lambda_2(t-T)), \quad (34)$$

con $\tilde{A}, \tilde{B}, \tilde{C}$ y \tilde{D} constantes arbitrarias.

Aplicando ahora las condiciones (30), resulta sencillo obtener

$$p_2(T) = \tilde{A} + \tilde{C} = 0, \quad p_2'(T) = \lambda_1 \tilde{B} + \lambda_2 \tilde{D} = 0, \quad (35)$$

de donde obtenemos las siguientes relaciones para los parámetros:

$$-\tilde{A} = \tilde{C}, \quad \tilde{D} = -\frac{\lambda_1 \tilde{B}}{\lambda_2}. \quad (36)$$

Sustituyendo estas expresiones en (34), obtenemos la siguiente expresión que depende solamente de los parámetros \tilde{A} y \tilde{B} .

$$p_2(t) = \tilde{A} \cosh \lambda_1(t - T) + \tilde{B} \sinh \lambda_1(t - T) - \tilde{A} \cosh \lambda_2(t - T) - \frac{\lambda_1 \tilde{B}}{\lambda_2} \sinh \lambda_2(t - T). \quad (37)$$

Ahora utilizamos la EDO de 2º orden (29) para despejar \bar{x}_1 , y las condiciones iniciales en (19) junto con la expresión calculada arriba para $p_2(t)$. De esta forma, tras una serie de cálculos elementales pero largos, se obtiene finalmente

que las dos constantes que nos faltaban para determinar de forma explícita la expresión (37) son:

$$\tilde{B} = \frac{2(C_1 B - m_1 x_{10} C_1 - x_{10} C_3)}{C_4 C_1 - C_2 C_3}, \quad \tilde{A} = \frac{2x_{10} - \tilde{B} C_2}{C_1},$$

donde C_i con $i = 1, \dots, 4$ son constantes definidas de la siguiente forma:

$$C_1 = \lambda_1^2 \cosh(-\lambda_1 T) - \lambda_2^2 \cosh(-\lambda_2 T) - (m_1 + m_3)(\lambda_1 \sinh(-\lambda_1 T) - \lambda_2 \sinh(-\lambda_2 T)) + (m_1 m_3 + m_2 m_4)(\cosh(-\lambda_1 T) - \cosh(-\lambda_2 T))$$

$$C_2 = \lambda_1^2 \sinh(-\lambda_1 T) - \lambda_1 \lambda_2 \sinh(-\lambda_2 T) - (m_1 + m_3) \lambda_1 (\cosh(-\lambda_1 T) - \cosh(-\lambda_2 T)) + (m_1 m_3 + m_2 m_4) \left(\sinh(-\lambda_1 T) - \frac{\lambda_1}{\lambda_2} \sinh(-\lambda_2 T) \right)$$

$$C_3 = \lambda_1^3 \sinh(-\lambda_1 T) - \lambda_2^3 \sinh(-\lambda_2 T) - (m_1 + m_3)(\lambda_1^2 \cosh(-\lambda_1 T) - \lambda_2^2 \cosh(-\lambda_2 T)) + (m_1 m_3 + m_2 m_4)(\lambda_1 \sinh(-\lambda_1 T) - \lambda_2 \sinh(-\lambda_2 T))$$

$$C_4 = \lambda_1^3 \cosh(-\lambda_1 T) - \lambda_1 \lambda_2^2 \cosh(-\lambda_2 T) - (m_1 + m_3) \lambda_1 (\lambda_1 \sinh(-\lambda_1 T) - \lambda_2 \sinh(-\lambda_2 T)) + (m_1 m_3 + m_2 m_4) \lambda_1 (\cosh(-\lambda_1 T) - \cosh(-\lambda_2 T))$$

4.3.2. Raíces complejas.

Supongamos ahora que $\gamma^2 < \omega$. Entonces las raíces de la ecuación característica serán $\lambda_i \in \mathbb{C}$, $\forall i = 1, \dots, 4$, de la forma $\lambda_1 = a + bi$, $\lambda_2 = -a + bi$, $\lambda_4 = \bar{\lambda}_1$ y $\lambda_3 = \bar{\lambda}_2$. En este caso la solución general de la EDO (32) viene dada por:

$$p_2(t) = A e^{at} \cos(bt) + B e^{at} \sin(bt) + C e^{-at} \cos(bt) + D e^{-at} \sin(bt),$$

con A, B, C y D constantes arbitrarias. Alternativamente también puede expresarse en la forma

$$p_2(t) = \tilde{A} \cosh(at) \cos(bt) + \tilde{B} \cosh(at) \sin(bt) + \tilde{C} \sinh(at) \cos(bt) + \tilde{D} \sinh(at) \sin(bt).$$

Sin embargo, por el mismo motivo que antes, preferimos utilizar la expresión equivalente

$$p_2(t) = \tilde{A} \cosh(a(t-T)) \cos(b(t-T)) + \tilde{B} \cosh(a(t-T)) \sin(b(t-T)) + \tilde{C} \sinh(a(t-T)) \cos(b(t-T)) + \tilde{D} \sinh(a(t-T)) \sin(b(t-T)), \quad (38)$$

con $\tilde{A}, \tilde{B}, \tilde{C}$ y \tilde{D} constantes arbitrarias.

Aplicando ahora las condiciones finales (30), obtenemos las siguientes relaciones para los parámetros:

$$\tilde{A} = 0, \quad \tilde{B} = -\frac{a}{b}\tilde{C}.$$

Procediendo de manera análoga al caso de raíces reales, utilizando la ecuación (38) y resolviendo el sistema lineal correspondiente, obtenemos nuevamente tras una serie de cálculos laboriosos las dos constantes restantes:

$$\tilde{C} = \frac{2x_{10} - C_2\tilde{D}}{C_1}, \quad \tilde{D} = \frac{2(BC_1 - m_1x_{10}C_1 - C_3x_{10})}{C_1C_4 - C_3C_2},$$

donde C_i con $i = 1, \dots, 4$ son de nuevo constantes definidas de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} C_1 = & (a^2 - b^2)\left(\frac{a}{b} \cosh(aT) \sin(bT) - \sinh(aT) \cos(bT)\right) + \\ & + 2a(a \sinh(aT) \cos(bT) + b \cosh(aT) \sin(bT)) + \\ & + (m_1 + m_3)\left(\frac{a^2}{b} + b\right)(\sinh(aT) \sin(bT) + \sinh(aT) \sin(bT)) + \\ & + (m_1m_3 + m_2m_4)\left(\frac{a}{b} \cosh(aT) \sin(bT) - \sinh(aT) \cos(bT)\right). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C_2 = & (a^2 - b^2) \sinh(aT) \sin(bT) + 2ab \cosh(aT) \cos(bT) + \\ & + (m_1 + m_3)(a \cosh(aT) \sin(bT) + b \sinh(aT) \cos(bT)) + \\ & + (m_1m_3 + m_2m_4) \sinh(aT) \sin(bT). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C_3 = & \left(\frac{-a^4}{b} + b^3\right) \sinh(aT) \sin(bT) - 2a(b^2 + a^2) \cosh(aT) \cos(bT) - \\ & - (m_1 + m_3)\left((a^2 + b^2) \sinh(aT) \sin(bT) + a\left(\frac{a^2}{b} + b\right) \cosh(aT) \sin(bT)\right) - \\ & - (m_1m_3 + m_2m_4)\left(\frac{a^2}{b} + b\right) \sinh(aT) \sin(bT). \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} C_4 = & -a(a^2 - 3b^2) \cosh(aT) \cos(bT) - b(3a^2 - b^2) \sinh(aT) \sin(bT) - \\ & - (m_1 + m_3)\left((a^2 - b^2) \sinh(aT) \sin(bT) + 2ab \cosh(aT) \cos(bT)\right) - \\ & - (m_1m_3 + m_2m_4)(a \cosh(aT) \sin(bT) + b \sinh(aT) \cos(bT)). \end{aligned}$$

4.3.3. Determinación explícita de las variables de estado.

Como hemos repetido, una vez se ha conseguido la forma explícita para la variable $p_2(t)$, podemos despejar fácilmente $\bar{x}_1(t)$ de la ecuación (29):

$$\bar{x}_1(t) = \frac{1}{2} \left(p_2''(t) - (m_1 + m_3)p_2'(t) + (m_1m_3 + m_2m_4)p_2(t) \right).$$

Así, volviendo a la primera ecuación del sistema inicial (10), se obtiene fácilmente una expresión para $\bar{x}_2(t)$:

$$\bar{x}_2(t) = \frac{1}{m_2} \left(-\bar{x}_1'(t) - m_1\bar{x}_1(t) + Be^{-m_3t} \right).$$

4.4. Control por impulsos.

En el artículo desarrollado por M.E. Fisher y K.L. Teo en [6] concluyen que el programa de infusión de insulina consistente en una única inyección al mismo tiempo de la ingesta de la comida resulta superior al resto en todos los aspectos estudiados. Estos resultados nos motivan a simular este tipo de programa en nuestro trabajo. Así según [6], una inyección única de insulina por ejemplo en $t = 0$ se puede modelizar por la función:

$$u(t) = \begin{cases} u_0/t_b, & \text{si } t \in [0, t_b], \\ 0, & \text{si } t \in (t_b, T], \end{cases} \quad (39)$$

donde t_b y $u_0 \geq$ representan el tiempo que conlleva la inyección y la cantidad total de insulina inyectada respectivamente.

Normalmente y como parece obvio t_b será muy pequeño comparado con T . En todo lo que sigue supondremos que t_b está fijado. Cuando t_b es suficientemente pequeño, $u(t)$ puede verse como una aproximación de $u_0\delta(t)$, donde $\delta(t)$ es la Delta de Dirac centrada en el origen.

Vamos a resolver entonces la ecuación de estado (19) suponiendo que el control u tiene la estructura (39). En este caso tenemos que resolver el siguiente problema:

$$\begin{cases} x_1''(t) + (m_1 + m_3)x_1'(t) + (m_1m_3 + m_2m_4)x_1(t) = -m_2u_0/t_b, & \text{si } t \in [0, t_b] \\ x_1''(t) + (m_1 + m_3)x_1'(t) + (m_1m_3 + m_2m_4)x_1(t) = 0, & \text{si } t \in (t_b, T], \end{cases} \quad (40)$$

con las condiciones iniciales:

$$x_1(0) = x_{10}, \quad x_1'(0) = -m_1x_{10} - m_2x_{20} + B.$$

Es claro que la ecuación característica viene dada por:

$$\lambda^2 + (m_1 + m_3)\lambda + (m_1m_3 + m_2m_4) = 0, \quad (41)$$

donde llamando $\alpha = \frac{m_1+m_3}{2}$ y $\beta = m_1m_3 + m_2m_4$ tendremos que sus raíces son:

$$\lambda_1 = -\alpha + \sqrt{\alpha^2 - \beta} \quad \text{y} \quad \lambda_2 = -\alpha - \sqrt{\alpha^2 - \beta}.$$

Distinguimos los siguientes casos:

1. Si $\alpha^2 > \beta$, raíces reales $\lambda_1 \neq \lambda_2$.
2. Si $\alpha^2 < \beta$, raíces complejas conjugadas $\lambda_1 = -\alpha + \sqrt{\alpha^2 - \beta}$, $\lambda_2 = \bar{\lambda}_1$.
3. Si $\alpha^2 = \beta$, raíz real negativa doble λ_1 .

Por los mismos motivos expuestos anteriormente nos limitaremos a estudiar los dos primeros.

4.4.1. Raíces reales.

La solución general del problema (40) tiene la forma:

$$x_1(t) = \begin{cases} c_1e^{\lambda_1 t} + c_2e^{\lambda_2 t} - \frac{m_2u_0}{t_b(m_1m_3+m_2m_4)}, & \text{si } t \in [0, t_b] \\ \tilde{c}_1e^{\lambda_1 t} + \tilde{c}_2e^{\lambda_2 t}, & \text{si } t \in [t_b, T], \end{cases} \quad (42)$$

donde $c_1, c_2, \tilde{c}_1, \tilde{c}_2$ son constantes a determinar, las dos primeras con las condiciones iniciales, mientras que \tilde{c}_1, \tilde{c}_2 se escogerán de manera que ambas expresiones “peguen” bien, más concretamente:

$$x_1(t_b^-) = x_1(t_b^+), \quad x_1'(t_b^-) = x_1'(t_b^+).$$

De esta manera obtenemos que:

$$x_1(t) = \begin{cases} c_1e^{\lambda_1 t} + c_2e^{\lambda_2 t} - \frac{m_2u_0}{t_b(m_1m_3+m_2m_4)}, & \text{si } t \in [0, t_b] \\ \tilde{c}_1e^{\lambda_1 t} + \tilde{c}_2e^{\lambda_2 t}, & \text{si } t \in [t_b, T], \end{cases} \quad (43)$$

donde

$$\begin{aligned} c_2 &= \frac{1}{\lambda_1 - \lambda_2} \left[\lambda_1 x_{10} + m_1 x_{10} + m_2 x_{20} - B + \frac{\lambda_1 m_2 u_0}{t_b(m_1 m_3 + m_2 m_4)} \right], \\ c_1 &= x_{10} + \frac{m_2 u_0}{t_b(m_1 m_3 + m_2 m_4)} - c_2, \\ \tilde{c}_2 &= c_2 - \frac{\lambda_1 m_2 u_0 e^{-\lambda_2 t_b}}{(\lambda_1 - \lambda_2) t_b (m_1 m_3 + m_2 m_4)}, \quad \tilde{c}_1 = c_1 + (c_2 - \tilde{c}_2) \frac{\lambda_2}{\lambda_1} e^{(\lambda_2 - \lambda_1) t_b}. \end{aligned}$$

Problema de control para el caso de control por impulsos.

En este caso la estructura de los controles admisibles viene dada por (39), donde t_b está fijo y lo único que nos queda por determinar es el parámetro u_0 . Es decir estamos considerando el conjunto de controles admisibles

$$\mathbb{K} = \{u \in L^2[0, T] : u(t) = \begin{cases} u_0/t_b, & \text{si } t \in [0, t_b] \\ 0, & \text{si } t \in (t_b, T] \end{cases}, \text{ con } u_0 \in [0, u_{max}]\},$$

que claramente es convexo y cerrado en $L^2[0, T]$.

Por lo tanto el problema de control (18), se reduce al siguiente problema en una variable:

$$(PC)_{IMP} \quad \min_{u_0 \in [0, u_{max}]} J(u_0) = \int_0^T x_1^2(t) dt + \rho \frac{u_0^2}{t_b}. \quad (44)$$

Así, puesto que tenemos una expresión analítica para $x_1(t)$, introducimos ésta en el funcional:

$$J(u_0) = \rho \frac{u_0^2}{t_b} + \int_0^{t_b} \left(c_1 e^{\lambda_1 t} + c_2 e^{\lambda_2 t} - \frac{m_2 u_0}{t_b(m_1 m_3 + m_2 m_4)} \right)^2 dt + \int_{t_b}^T \left(\tilde{c}_1 e^{\lambda_1 t} + \tilde{c}_2 e^{\lambda_2 t} \right)^2 dt.$$

El cálculo explícito de $J(u_0)$ es elemental pero nuevamente muy laborioso, por lo que hemos utilizado software matemático simbólico para esta tarea. El punto principal a destacar es que $J(u_0)$ resulta un polinomio de grado 2 en u_0 con coeficiente principal estrictamente positivo (notemos que las constantes c_i y \tilde{c}_i también dependen de u_0). Por ello la existencia y unicidad de solución en este caso resulta trivial de deducir. De este modo, basta derivar e igualar a 0 para obtener el valor óptimo de u_0 .

4.4.2. Raíces complejas.

Denotaremos en lo que sigue $b = \sqrt{\beta - \alpha^2}$ para aligerar la notación. Realizando un proceso análogo al caso anterior, se obtiene que las soluciones para

el problema (40) tendrán la siguiente forma:

$$x_1(t) = \begin{cases} c_1 e^{-\alpha t} \cos(bt) + c_2 e^{-\alpha t} \sin(bt) - \frac{m_2 u_0}{t_b(m_1 m_3 + m_2 m_4)}, & \text{si } t \in [0, t_b] \\ \tilde{c}_1 e^{-\alpha t} \cos(bt) + \tilde{c}_2 e^{-\alpha t} \sin(bt), & \text{si } t \in [t_b, T], \end{cases} \quad (45)$$

donde

$$\begin{aligned} c_1 &= x_{10} + \frac{m_2 u_0}{t_b(m_1 m_3 + m_2 m_4)}, & c_2 &= \frac{B - m_1 x_{10} - m_2 x_{20} + c_1 \alpha}{b}, \\ \tilde{c}_2 &= \left[c_2 \left(\sin(bt_b) - \frac{D}{A} \cos(bt_b) \right) - \frac{m_2 u_0 e^{\alpha t_b}}{t_b(m_1 m_3 + m_2 m_4)} \right] \frac{A}{A \sin(bt_b) - D \cos(bt_b)}, \\ \tilde{c}_1 &= c_1 + \frac{D}{A} (c_2 - \tilde{c}_2), \end{aligned}$$

siendo $A = e^{-\alpha t_b} (-\alpha \cos(bt_b) - b \sin(bt_b))$ y $D = e^{-\alpha t_b} (-\alpha \sin(bt_b) + b \cos(bt_b))$. Para la determinación de la cantidad total de insulina en el presente caso se procede de manera análoga al caso real.

5. Modelo no lineal de Huang et al.

Este modelo viene descrito en [8], su obtención se lleva a cabo mediante la ley de conservación de masa aplicada al sistema glucosa-insulina. La estructura de dicho sistema es la siguiente

$$\begin{cases} G'(t) = -f_2(G(t)) - f_3(G(t))f_4(I(t)) + f_5(I(t)) + f(t) \\ I'(t) = f_1(G(t)) - d_i I(t), \end{cases} \quad (46)$$

con condiciones iniciales $G(0) = G_0 > 0$, $I(0) = I_0 > 0$, donde $G(t)$ e $I(t)$ representan la cantidad de glucosa y la cantidad de insulina en sangre en el instante t respectivamente.

A continuación vamos a analizar los principales factores en este sistema de regulación para obtener la forma de las funciones incluidas en el sistema. Para más detalle se puede consultar [8],[13] o [9].

Producción de insulina. La glucosa supone el estímulo fundamental para la liberación de la hormona. Se toma $f_1(G) = \frac{\sigma_1 G^2}{\alpha_1^2 + G^2}$ como representante de la producción de insulina estimulada por la glucemia G , donde σ_1 y α_1 constantes positivas, ver figura 1. Notar que f_1 es una función positiva y acotada.

Degradación y eliminación de insulina. El hígado y los riñones son los principales puntos para la degradación y eliminación de la hormona, junto con los músculos y las células del tejido adiposo. Según [9] los experimentos han demostrado que la degradación de la insulina es proporcional a la concentración de la misma, así, su tasa de eliminación se representa como una constante positiva $d_i > 0$.

Producción de glucosa. La glucosa se libera mediante procesos de hidrólisis sobre los carbohidratos. La forma más común para su obtención es la ingesta de alimentos que viene representada por el término $f(t)$ que en este caso será positivo. Cuando queramos simular un efecto reductor de la glucosa (por ejemplo mediante ejercicio físico), ha de considerarse $f(t)$ negativo.

La otra fuente de producción de glucosa es el hígado (ver [2]), proceso en el que entra en acción la hormona glucagón. En [8] se escoge una función constante $f_5(I) = b > 0$ para representar la producción de glucosa controlada por la concentración de insulina. En una primera aproximación, consideraremos esta misma suposición, si bien nos parece más razonable en términos biológicos la elección realizada en [9], ya que parece lógico pensar que cuando el nivel de concentración de insulina en sangre llega a un nivel preestablecido, la producción de glucosa por parte del hígado puede detenerse rápidamente.

Utilización de glucosa. Consta de dos partes: la glucosa insulino-independiente, utilizada principalmente por las células del cerebro y de los nervios y representada por $f_2(G) = \sigma_2 G$, con $\sigma_2 > 0$ (ver Figura 1) y la glucosa insulino-dependiente ligada principalmente a los músculos, células grasas y otros tejidos, se denota mediante el término $f_3(G)f_4(I)$. Este consumo se logra por la llamada *insulina remota*, que se describe en [2]. Aquí, asumiremos que $f_3(G) = aG$ y $f_4(I) = c + \frac{mI}{n+I}$, donde a, m y c son constantes positivas, ver figura 1.

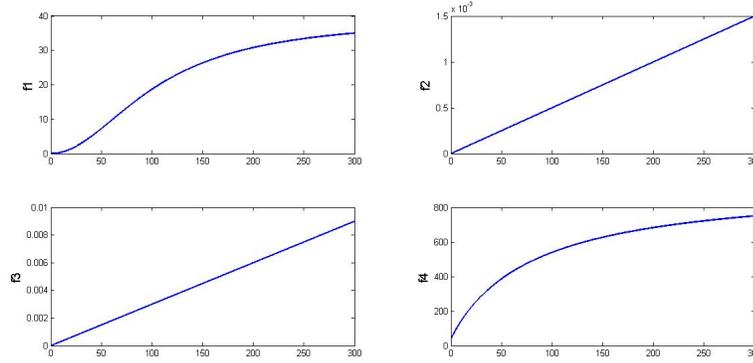


Figura 1: Comportamiento de las funciones del modelo no lineal.

Parámetros	Valores	Unidades
b	100	mg/min
σ_2	5×10^{-6}	min^{-1}
a	3×10^{-5}	mg^{-1}
c	40	mg/min
m	900	mg/min
n	80	mg
σ_1	6.27	mU/min
α_1	105	mg
d_i	0.08	min^{-1}
G_b	6866	mg
I_b	78	mUI

Tabla 1: Parámetros del modelo no lineal. Ref [8].

Podemos introducir ahora el sistema que estudiaremos en esta sección, añadiendo un control $u(t)$ en la ecuación para la dinámica de la insulina.

$$\begin{cases} G'(t) = -\sigma_2 G(t) - a \left(c + \frac{mI(t)}{n+I(t)} \right) G(t) + b + f(t), & G(0) = G_0 \\ I'(t) = \frac{\sigma_1 G^2(t)}{\alpha_1^2 + G^2(t)} - d_i I(t) + u(t), & I(0) = I_0. \end{cases} \quad (47)$$

Observación 1. Utilizando los parámetros expuestos en la tabla 1 se obtienen valores para G e I en unidades de masa (mg y mUI, miliunidades de insulina, respectivamente).

5.1. Relación entre los modelos no lineal y lineal.

Estableceremos en este apartado la relación entre los modelos considerados. Para ello linealizaremos el modelo (47). Recordemos que en el modelo de Ackerman, descrito en (10) las variables $x_1(t)$ y $x_2(t)$ representan las desviaciones de los niveles de concentración de glucosa e insulina en sangre respecto de sus niveles basales, G_b e I_b . Por ello la linealización la realizamos respecto a estos niveles de equilibrio. Veamos a continuación como determinarlos.

Comenzaremos obteniendo el punto de equilibrio para el modelo (47). Es claro que en este punto $G'(t) = 0$ e $I'(t) = 0$, y de igual forma consideraremos nulos los términos $f(t)$ y $u(t)$, ya que sabemos representan agentes externos, y estamos suponiendo unas condiciones de normalidad para el paciente (se supone no ha recibido aportes de insulina o glucosa exógenas). Tenemos entonces el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} 0 &= -\sigma_2 G_b - a \left(c + \frac{m I_b}{n + I_b} \right) G_b + b, \\ 0 &= \frac{\sigma_1 G_b^2}{\alpha_1^2 + G_b^2} - d_i I_b. \end{aligned}$$

Despejando I_b de la segunda ecuación se obtiene fácilmente:

$$I_b = \frac{\sigma_1 G_b^2}{d_i(\alpha_1^2 + G_b^2)}, \quad (48)$$

y sustituyendo en la primera ecuación obtenemos la siguiente expresión en la variable G_b :

$$\begin{aligned} &((d_i n + \sigma_1)(\sigma_2 + ac) + am\sigma_1)G_b^3 - b(nd_i + \sigma_1)G_b^2 + \\ &+ ((\sigma_2 + ac)nd_i\alpha_1^2)G_b - bnd_i\alpha_1^2 = 0. \end{aligned}$$

Obtenemos la raíz positiva de esta ecuación cúbica (ya que físicamente es lo que tiene sentido para G_b), y con ella el valor de I_b . Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1. Estos valores se pueden convertir a unidades de concentración considerando un volumen medio de 10 litros de plasma en el cuerpo humano (ver [8]), por lo que hay que aplicar los factores de conversión correspondientes (1/100 para la glucosa y 1/10 para la insulina) para obtener los valores de las concentraciones en mg/dl y $\mu UI/ml$, respectivamente.

Obtengamos ahora el modelo linealizado de (47). Para ello denotaremos:

$$F_1(G, I) = -\sigma_2 G - a \left(c + \frac{mI}{n + I} \right) G + b,$$

$$F_2(G, I) = \frac{\sigma_1 G^2}{\alpha_1^2 + G^2} - d_i I.$$

Realizando el desarrollo de Taylor de primer orden en el punto de equilibrio (G_b, I_b) :

$$F_1(G, I) \approx \frac{\partial F_1}{\partial G}(G_b, I_b)(G - G_b) + \frac{\partial F_1}{\partial I}(G_b, I_b)(I - I_b),$$

$$F_2(G, I) \approx \frac{\partial F_2}{\partial G}(G_b, I_b)(G - G_b) + \frac{\partial F_2}{\partial I}(G_b, I_b)(I - I_b).$$

Realizando el cambio: $\tilde{x}_1(t) = G(t) - G_b$, $\tilde{x}_2(t) = I(t) - I_b$, tenemos la versión linealizada de (47):

$$\tilde{x}'_1(t) = \frac{\partial F_1}{\partial G}(G_b, I_b)\tilde{x}_1(t) + \frac{\partial F_1}{\partial I}(G_b, I_b)\tilde{x}_2(t) + f(t),$$

$$\tilde{x}'_2(t) = \frac{\partial F_2}{\partial G}(G_b, I_b)\tilde{x}_1(t) + \frac{\partial F_2}{\partial I}(G_b, I_b)\tilde{x}_2(t) + u(t),$$

donde las derivadas parciales vienen dadas por:

$$\frac{\partial F_1}{\partial G}(G_b, I_b) = -(\sigma_2 + a(c + \frac{mI_b}{n + I_b})), \quad \frac{\partial F_1}{\partial I}(G_b, I_b) = -\frac{amnG_b}{(n + I_b)^2},$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial G}(G_b, I_b) = \frac{2\sigma_1\alpha_1^2 G_b}{(\alpha_1^2 + G_b^2)}, \quad \frac{\partial F_2}{\partial I}(G_b, I_b) = -d_i.$$

Denotando por comodidad

$$\tilde{m}_1 = \sigma_2 + a(c + \frac{mI_b}{n + I_b}), \quad \tilde{m}_2 = \frac{amnG_b}{(n + I_b)^2}, \quad \tilde{m}_3 = -d_i, \quad \tilde{m}_4 = \frac{2\sigma_1\alpha_1^2 G_b}{(\alpha_1^2 + G_b^2)},$$

finalmente tenemos que el sistema (47) linealizado tiene la forma:

$$\begin{cases} \tilde{x}'_1(t) = -\tilde{m}_1\tilde{x}_1(t) - \tilde{m}_2\tilde{x}_2(t) + \tilde{f}(t), \\ \tilde{x}'_2(t) = \tilde{m}_4\tilde{x}_1(t) - \tilde{m}_3\tilde{x}_2(t) + \tilde{u}(t). \end{cases} \quad (49)$$

Veamos ahora la relación con el sistema lineal de Ackerman (10):

$$\begin{cases} x'_1(t) = -m_1x_1(t) - m_2x_2(t) + f(t), \\ x'_2(t) = m_4x_1(t) - m_3x_2(t) + u(t). \end{cases}$$

La introducción de las variables \tilde{x}_i y los parámetros \tilde{m}_i en el modelo linealizado se lleva a cabo para remarcar que estas últimas vienen en unidades de masa, y no de concentración como en el modelo original de Ackerman estudiado en la sección 4.

De esta forma, considerando como ya se ha dicho un volumen promedio de 10 litros de plasma en el cuerpo humano y teniendo en cuenta que las unidades del modelo lineal de Ackerman están en concentración (mg/dl para x_1 y $\mu UI/ml$ para x_2) y las del modelo linealizado en masa (mg para \tilde{x}_1 y mUI para \tilde{x}_2), resulta clara la identificación entre los parámetros de cada modelo, aplicando los factores de conversión adecuados.

$$\tilde{m}_1 = m_1, \quad \frac{\tilde{m}_2}{10} = m_2, \quad \tilde{m}_3 = m_3, \quad \tilde{m}_4 \cdot 10 = m_4, \quad \frac{\tilde{f}(t)}{100} = f(t), \quad \frac{\tilde{u}(t)}{10} = u(t).$$

5.2. Problemas de control óptimo bajo estudio.

Vamos a formular ahora los problemas de control óptimo asociados al modelo no lineal (47) y linealizado (49) para poder comparar luego los resultados numéricos de ambos problemas. Concretamente, para el sistema no lineal consideraremos

$$(PC1) \min_{u \in \mathbb{K}} J(u) = \int_0^T [(G(t) - G_b)^2(t) + \rho u^2(t)] dt, \quad (50)$$

donde $\rho > 0$, $\mathbb{K} = \{u \in L^2[0, T] : 0 \leq u(t) \text{ c.t.p. } t \in [0, T]\}$ y la función de producción de glucosa $f(t) = Be^{-d_i t}$, siguiendo el esquema visto para el modelo de Ackerman. Por lo tanto la ecuación de estado para este problema vendrá dada por:

$$\begin{cases} G'(t) = -\sigma_2 G(t) - a \left(c + \frac{mI(t)}{n+I(t)} \right) G(t) + b + Be^{-d_i t}, & G(0) = G_0 \\ I'(t) = \frac{\sigma_1 G^2(t)}{\alpha_1^2 + G^2(t)} - d_i I(t) + u(t), & I(0) = I_0. \end{cases} \quad (51)$$

Para el modelo linealizado, consideraremos el problema de control análogo, es decir:

$$(PC2) \min_{\tilde{u} \in \mathbb{K}} J(\tilde{u}) = \int_0^T [\tilde{x}_1^2(t) + \rho \tilde{u}^2(t)] dt, \quad (52)$$

con la misma elección para \mathbb{K} y la ecuación de estado:

$$\begin{cases} \tilde{x}'_1(t) = -\tilde{m}_1 \tilde{x}_1(t) - \tilde{m}_2 \tilde{x}_2(t) + \tilde{B} e^{-\tilde{m}_3 t}, \\ \tilde{x}'_2(t) = \tilde{m}_4 \tilde{x}_1(t) - \tilde{m}_3 \tilde{x}_2(t) + \tilde{u}(t). \end{cases} \quad (53)$$

La existencia y unicidad de solución para el problema (PC2) se deduce de los argumentos vistos en secciones precedentes. En cambio, para el problema (PC1) estas cuestiones son mucho más delicadas (sobre todo la unicidad) debido a la no-linealidad del sistema, y requerirían un estudio específico que queda fuera de los objetivos de este trabajo. Por tanto nos limitaremos a su resolución numérica, asumiendo la existencia de (al menos) un control óptimo.

6. Resultados numéricos.

Para la resolución numérica de los problemas de control mencionados, hemos optado por el uso de un método directo. Hemos utilizado GPOPS (General Pseudo-spectral OPtimal control Software, <http://www.gpops.org/>), que implementa un método hp adaptativo pseudoespectral ([4] y [10]). En cada iteración el problema de control óptimo es transformado en un problema de programación no lineal finito dimensional, mediante la aproximación del control y el estado con polinomios de Lagrange, realizando un proceso de discretización de las EDO, obteniéndose los nodos mediante un método de cuadratura Gauss-Legendre-Radau estándar. El intervalo temporal se divide en varios subintervalos, en cada cual se utiliza un polinomio de Lagrange diferente. Al tratarse de un hp-método se determina iterativamente el número de subintervalos, la longitud y el grado del polinomio asociado a cada uno de ellos, con el fin de obtener una solución con una precisión especificada por el usuario. El proceso iterativo se detiene cuando las restricciones sobre el control se satisfacen en todos los subintervalos con una tolerancia especificada, ε . Para más detalle consultar [4] y las págs. 23-29 de [1].

Hemos utilizado la versión 5.0 de GPOPS, con SNOPT para resolver los grandes problemas de programación no lineal derivados de las discretizaciones tomando $\varepsilon = 1.e - 4$ y el valor $1.e - 6$ como tolerancia para la optimalidad y la admisibilidad.

A continuación mostramos una selección de los experimentos computacionales realizados, así como los correspondientes resultados, para cada uno de los problemas de control (18), (44), (50). Las simulaciones se han realizado considerando la variable temporal en el intervalo $[0, T]$ con $T=240$ min.

En las dos siguientes secciones utilizaremos el modelo de Ackerman con los

parámetros expuestos en la tabla 2. La elección de los sujetos se ha realizado con el objetivo de tener en consideración sujetos diabéticos (D11 y D2), un sujeto normal (N2) y un sujeto normal (N1) en el que el parámetro $m_4 = 0$, lo cual teniendo en cuenta el papel que desempeña nos parece algo inusual aunque aparece en la literatura.

En todos los casos se considerará que se ha alcanzado el nivel basal de la glucosa cuando el error absoluto sea menor que 0.1.

6.1. Problema de control (18) sin restricciones sobre el control.

En este caso es posible disponer de la solución analítica y en las figuras 2 y 3 es mostrada con trazo negro discontinuo junto a la solución numérica representada en azul. En cada figura se presentan resultados para dos valores distintos del parámetro de penalización ρ , observándose, como era de esperar, un solapamiento entre ambas soluciones.

Sujeto	m_1	m_2	m_3	m_4
D11	0.0088	0.0001	0.0338	0
N1	0.0251	0.0703	0.0980	0
N2	0.0536	0.0858	0.0108	0.0423
D2	0.0016	0.0143	0.0293	0

Tabla 2: Parámetros obtenidos de [14], donde la letra N o D indica si el paciente es normal o diabético.

Destacamos la aparición de controles con valores negativos en las dos figuras, lo que carece de interés práctico. Esto motiva la introducción en las siguientes secciones de restricciones sobre el control: $0 \leq u(t)$.

Figura 2. Al tratarse de un sujeto diabético tiene más sentido priorizar la disminución de la glucemia frente al consumo de insulina exógena. Tomando $\rho = 1e-3$ obtenemos un control con valores negativos y con un consumo excesivo de insulina subcutánea (291.6 UI en los primeros 37 minutos). Por esta razón realizamos el mismo experimento esta vez tomando $\rho = 1e-1$, observando un menor (pero aún elevado) consumo de insulina (68 UI) y que no consigue disminuir la glucemia hasta el nivel basal en cuatro horas (obteniendo en el

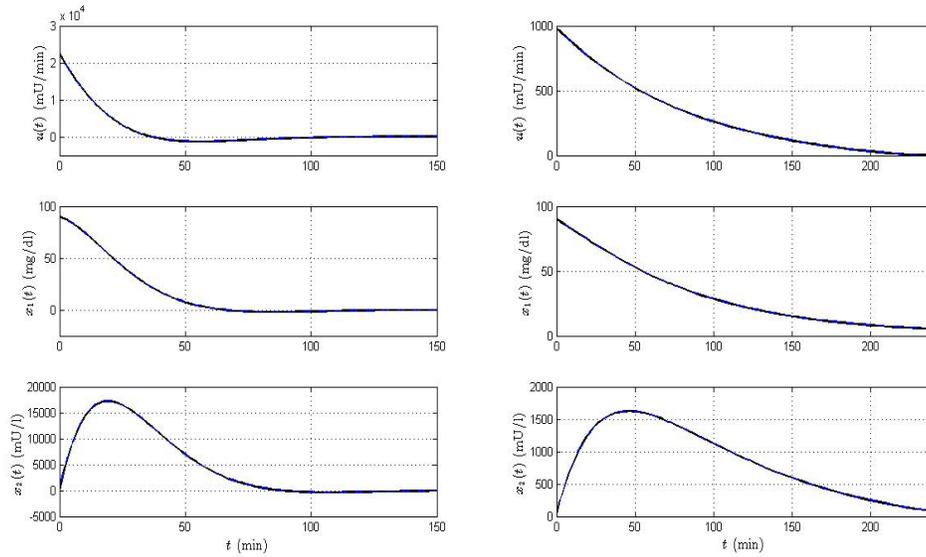


Figura 2: Paciente *D11* de la tabla 2 con condiciones iniciales $x_{10} = 90$ y $x_{20} = 30$ para $B = 0$. Se toman $\rho = 1e - 3$ en la columna izquierda y $\rho = 1e - 1$ en la columna derecha. Se observa el solapamiento de las soluciones explícita y numérica para las variables de estado y el control.

instante final 5.16 mg/dl por encima del nivel basal), quedando patentes las limitaciones del modelo lineal en este caso práctico.

Figura 3. Al tratarse de un sujeto sano, realizamos dos experimentos, el primero con $\rho = 1e-2$, y el segundo penalizando considerablemente la administración de insulina subcutánea ($\rho = 1e+3$), aportando glucosa exógena en ambos ($B=10$). En el primer caso se obtiene un control con valores negativos que en los dos primeros minutos ya lleva consumido 6.2 UI. En el segundo ensayo, se alcanza la glucemia basal en el instante $t=230$ min, consumiendo 0.6 UI en total.

En las dos figuras anteriores observamos la incidencia del parámetro ρ sobre los tipos de controles obtenidos, siendo estrictamente positivos en unos casos y tomando valores negativos en otros. Desde un punto de vista matemático esto se debe a la influencia de este parámetro sobre las raíces de la ecuación característica (33).

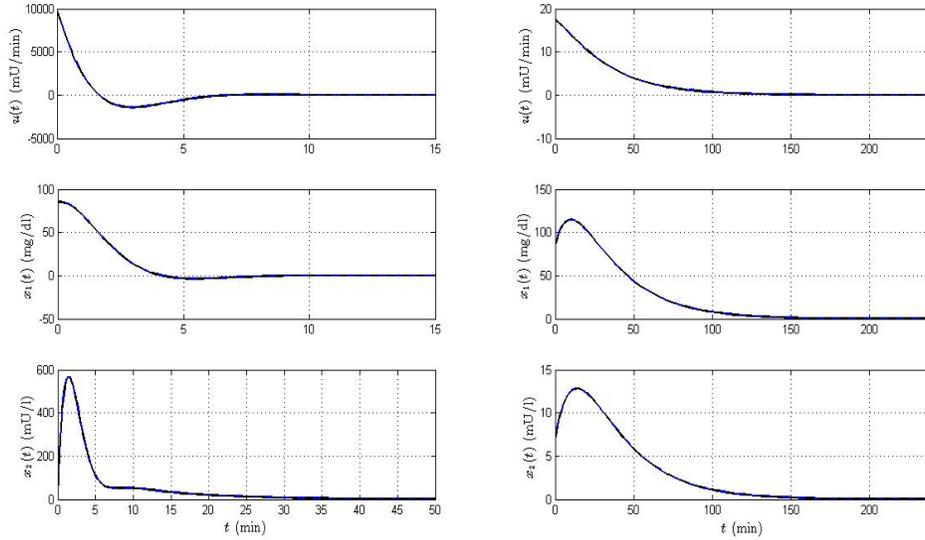


Figura 3: Paciente $N1$ de la tabla 2 con condiciones iniciales $x_{10} = 85$ y $x_{20} = 7$ para $B = 10$. Se toman $\rho = 1e - 2$ en la columna izquierda y $\rho = 1e + 3$ en la columna derecha. De nuevo se observa el solapamiento de las soluciones explícita y numérica para las variables de estado y el control.

6.2. Problemas de control (18) y (44) con restricciones inferiores sobre el control.

La aparición de controles con valores negativos no resulta razonable desde un punto de vista físico. Por ello, en esta sección, consideramos (PC) con restricciones de cota inferior sobre el control: $u(t) \geq 0$.

Figura 4. La motivación principal para la introducción de este experimento es la comparación de la solución de (PC) (trazo azul continuo) con el control denominado subóptimo de Fisher et al. en [6], que viene determinado al tomar valor cero a partir del primer instante en el que el control óptimo sin restricciones (trazo negro discontinuo) se hace nulo. Tanto en el experimento de la derecha ($\rho = 1$) como en el de la izquierda ($\rho = 1e+2$), se aprecian controles que toman valores negativos para un intervalo de tiempo, volviendo a tomar valores positivos posteriormente. De esta forma, consideramos que el control subóptimo puede ser mejorable, ya que al obviar estas “subidas” del control se prescinde de cantidades de insulina exógena que conlleva el óptimo.

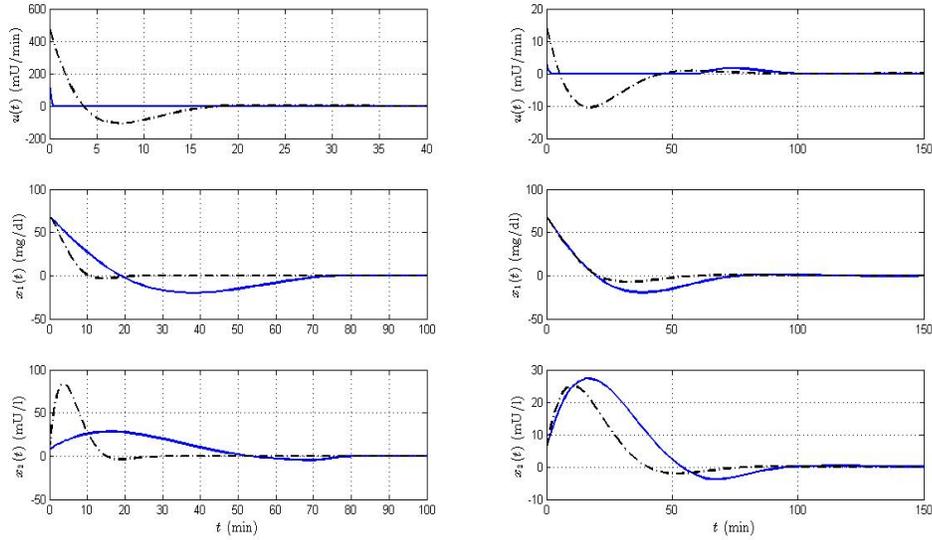


Figura 4: Paciente $N2$ de la tabla 2 con condiciones iniciales $x_{10} = 68$ y $x_{20} = 6$ para $B = 0$. Se toman $\rho = 1$ en la columna izquierda y $\rho = 1e + 2$ en la columna derecha. Se toma una cota inferior para el control para la resolución numérica $u_{min} = 0$.

Así en el ensayo de la izquierda, el control suboptimal administraría 0.72 UI durante los 3.6 primeros minutos, para luego suspender la dosis, mientras que la solución de (PC) propone una cantidad total de insulina prácticamente nula (0.07 UI) pero suficiente para alcanzar el nivel basal de glucemia a los 76 minutos. Por otro lado, tomando $\rho = 1e+2$, se observa de forma clara en la figura cómo los controles alternan valores negativos y positivos. En este caso los dos controles conllevan la utilización de 0.04 UI, la cual es prácticamente nula. La solución de (PC) alcanza el nivel de glucemia en este caso en un tiempo de 115 minutos. Aunque estos resultados carezcan de interés en un caso práctico, se presentan por su interés teórico.

En las figuras 5-7 se muestran algunos resultados numéricos obtenidos resolviendo el problema de control (18) (trazado azul), y el problema de control por impulsos (44) (trazado negro discontinuo), donde se fija $t_b = 1$ minuto (el tiempo que conlleva la inyección de la insulina). En las dos primeras figuras se considera el mismo sujeto diabético (D2), en diferentes condiciones iniciales (más extremas las de la primera). Dentro de cada figura se han tomado dos

valores distintos para el parámetro de penalización ρ . En la figura 7 consideramos un individuo normal (N1), para un valor de ρ fijo y variando el aporte exógeno de glucosa ($B=0$ o $B=10$). Los resultados numéricos que hemos considerado relevantes para estas tres figuras se exponen en la tabla 3, presentando las columnas la siguiente información: la figura asociada, el valor de ρ o B según el caso, el problema de control resuelto, la dosis total de insulina administrada y $x_1(T)$, la desviación de la glucemia respecto del nivel de equilibrio en el instante de tiempo final $T=240$.

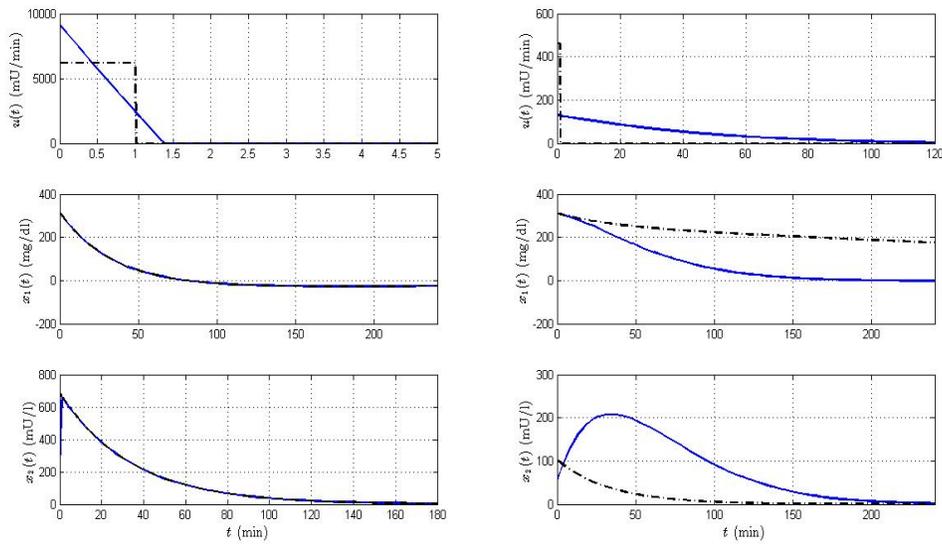


Figura 5: Paciente $D2$ con condiciones iniciales $x_{10} = 310$ y $x_{20} = 55$ para $B = 0$. Se toman $\rho = 1e-1$ en la columna izquierda y $\rho = 4e+2$ en la columna derecha.

Figura 5. En este experimento simulamos el comportamiento de un sujeto diabético (D2) en condiciones extremas. Primeramente con $\rho = 1e-1$, se observa el mismo comportamiento con los dos enfoques, situándose la glucemia al final del experimento por debajo del nivel basal (-25.9 mg/dl) y con un consumo de 6.2 UI. A la derecha, penalizando el consumo de insulina exógena ($\rho = 4e+2$), observamos una gran mejora en la solución de (PC) y un comportamiento nefasto para la solución del problema de control por impulsos, ver tabla 3.

Tabla 3: Problema de control (PC) y $(PC)_{IMP}$.

	ρ	Problema	D_{total} (UI)	$x_1(T)$ (mg/dl)
Figura 6. ($B=0$)	1e-1	(PC)	6.2	-25.9
	1e-1	$(PC)_{IMP}$	6.2	-25.9
	4e+2	(PC)	5.2	-1.6
	4e+2	$(PC)_{IMP}$	0.5	175.7
Figura 5. ($B=0$)	1e-1	(PC)	1.9	-7.5
	1e-1	$(PC)_{IMP}$	1.9	-7.5
	4e+2	(PC)	1.6	-0.5
	4e+2	$(PC)_{IMP}$	0.1	53.0
	B			
Figura 7. ($\rho=1e+2$)	0	(PC)	0.6	0
	0	$(PC)_{IMP}$	0.1	0.2
	10	(PC)	1.6	0
	10	$(PC)_{IMP}$	0.2	0.5

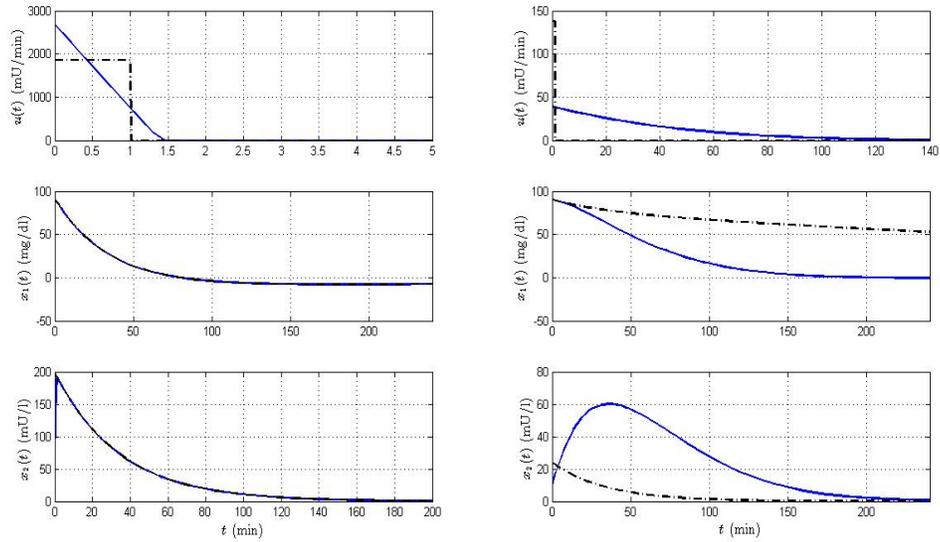


Figura 6: Paciente *D2* con condiciones iniciales $x_{10} = 90$ y $x_{20} = 10$ y $B = 0$. Se toman $\rho = 1e - 1$ en la columna izquierda y $\rho = 4e + 2$ en la columna derecha.

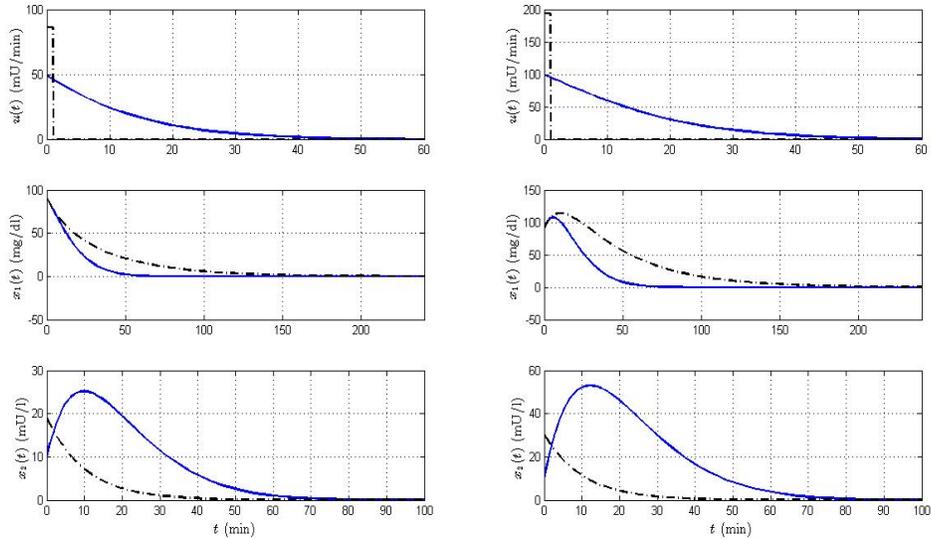


Figura 7: Paciente *N1* con condiciones iniciales $x_{10} = 90$ y $x_{20} = 10$ para $\rho = 1e + 2$. Se toman $B = 0$ en la columna izquierda y $B = 10$ en la columna derecha.

Figura 6. A la vista del experimento anterior, situaremos al mismo paciente (D2) para los mismos valores de ρ pero esta vez en condiciones iniciales menos extremas. A la izquierda se observa el mismo comportamiento para ambos enfoques, situándose la glucemia por debajo del nivel basal (-7.5 mg/dl), con un consumo de insulina exógena de 1.9 UI. A la derecha, penalizamos de nuevo el consumo de insulina subcutánea y observamos una mejora en la solución de (PC), obteniendo una desviación para la glucemia de tan solo -0.5 mg/dl. Nuevamente la glucemia correspondiente a la solución del problema de control por impulsos presenta una gran desviación (53 mg/dl) respecto al nivel de equilibrio.

Figura 7. Los resultados negativos para el control por impulsos obtenidos en los anteriores ensayos nos animan a considerar un sujeto no diabético en ausencia y presencia de glucosa exógena ($B = 0$ y $B = 10$), con el fin de ver si el control por impulsos aporta algún resultado satisfactorio. Prestando atención a la tabla 3, podemos observar cómo la solución de (PC) alcanza en ambos casos la glucemia basal, y la solución de $(PC)_{\text{IMP}}$ obtiene una desviación máxima de 0.5 mg/dl, siendo en todos los casos el consumo de insulina muy pequeño (menor que 1.6 UI).

En resumen, los resultados presentados muestran la supremacía del control obtenido resolviendo el problema (PC) frente al control por impulsos, como cabía esperar.

6.3. Problema de control (50) y su linealización

En esta sección tratamos presentamos algunos resultados numéricos que muestran el interés de considerar el modelo no lineal (47) al resolver (50) frente al lineal (53) resolviendo (52).

En este caso trabajamos con los parámetros que se exponen en la tabla 1 que, según la referencia [8] corresponden a un sujeto diabético al que enfrentaremos a distintas situaciones dependientes de las condiciones iniciales G_0 e I_0 así como de los parámetros B y ρ . Los resultados se exponen en la tabla 4 y en las figuras 8-10, donde se representa en trazo azul continuo la solución de (PC1) y en negro discontinuo la de (PC2).

Para la resolución numérica hemos escalado los valores de las variables $G(t)$, $I(t)$ y $u(t)$ dividiendo respectivamente por $1 \cdot e+4$, $1 \cdot e+2$ y $1 \cdot e+2$, regresando a la escala inicial en la presentación de los resultados.

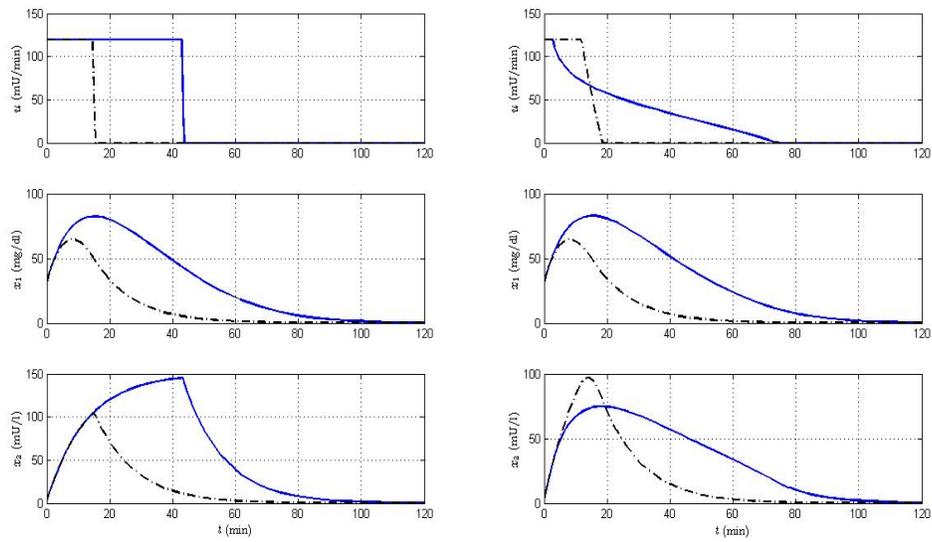


Figura 8: $G_0 = 100$, $I_0 = 10$ y $B = 10$. Se toman $\rho = 1e - 2$ en la columna izquierda y $\rho = 1e + 3$ en la columna derecha.

Antes de analizar los resultados, destacaremos que una vez obtenido el modelo linealizado, se puede observar que el parámetro \tilde{m}_4 resulta ser estrictamente positivo, lo cual parece indicar que el páncreas de este sujeto es capaz de producir algo de insulina a pesar de tratarse de un sujeto diabético.

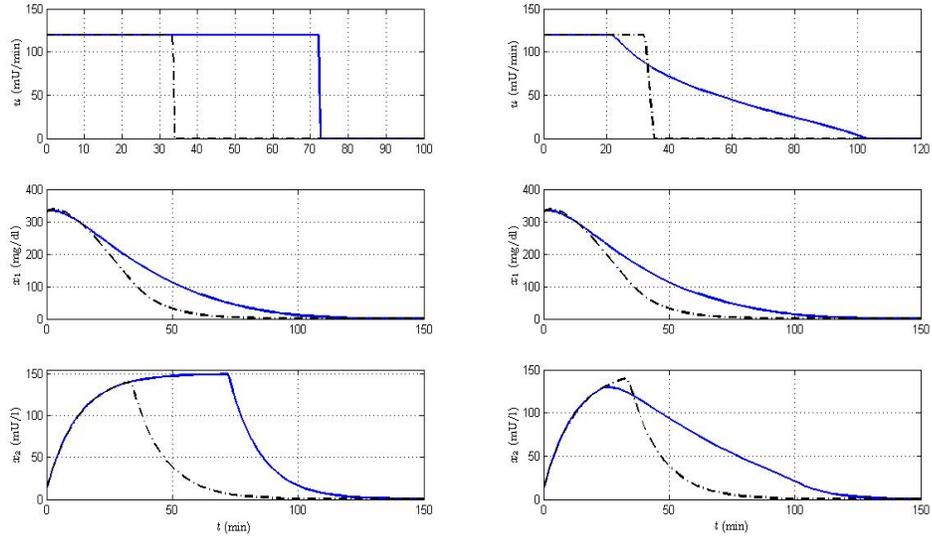


Figura 9: $G_0 = 400$, $I_0 = 20$ y $B = 10$. Se toman $\rho = 1e-2$ en la columna izquierda y $\rho = 1e+3$ en la columna derecha.

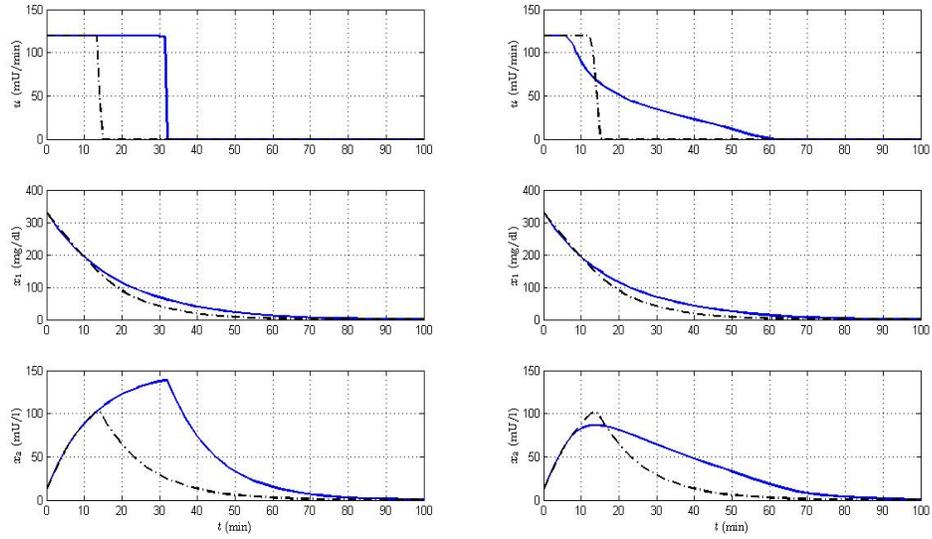


Figura 10: $G_0 = 400$, $I_0 = 10$ y $B = -10$. Se toman $\rho = 1e-3$ en la columna izquierda y $\rho = 1e+3$ en la columna derecha.

Tabla 4: Modelo no lineal vs. linealizado.

	ρ	Mod	f_{val}	D_{total}	$t_{uL=0}$	$x_1(t_{uL=0})$	$x_{1_{NL}}(t_{u_{NL}=0})$	t_{G_b}
Figura 8	1e-2	L	6.4	1.8	15.5	116.3		37.5
	1e-2	NL	21.9	5.2	15.5	151.1	110.9 (en t=43.6)	72
	1e+3	L	8.5	1.8	18.7	106.4		37.5
	1e+3	NL	25.2	3.2	20.7	149.0	78.5 (en t=75.5)	75.5
Figura 9	1e-2	L	248.2	4.0	33.9	183.8		67.2
	1e-2	NL	308.9	8.7	34.6	247.8	116.7 (en t=72.6)	103.3
	1e+3	L	253.0	4.0	35.2	172.8		67.2
	1e+3	NL	316.3	6.4	39.9	222.8	80 (en t=103.3)	105.5
Figura 10	1e-3	L	95.5	1.7	14.7	208.5		48.0
	1e-3	NL	104.1	3.9	15.5	214.1	128.1 (en t=32.9)	67.2
	1e+3	L	97.6	1.7	15.8	197.7		48.0
	1e+3	NL	107.1	2.8	16.00	211.0	82.6 (en t=60.0)	67.1

Tabla cuyas entradas por columnas son: la figura asociada, ρ : parámetro de penalización, Mod: modelo utilizado, ya sea L si es el linealizado o NL si es el no lineal, f_{val} : el valor mínimo del funcional escalado por $1 \cdot e-4$, D_{total} : dosis total de insulina suministrada en UI, $t_{uL=0}$: tiempo en minutos en el que el control del modelo linealizado se hace nulo si Mod=L o el instante igual o superior más próximo a éste y registrado por el modelo no lineal (Mod = NL), $x_1(t_{uL=0})$: glucemia que registra cada modelo en el instante $t_{uL=0}$ medido en mg/dl, $x_{1_{NL}}(t_{u_{NL}=0})$: glucemia en mg/dl registrada por el modelo no lineal en el instante en el que el control correspondiente se hace nulo, t_{G_b} : tiempo en minutos en el que se alcanza la glucemia basal.

Figura 8. Las condiciones iniciales simuladas indican un estado diabético leve. Según los resultados que se muestran en la tabla 4 para el caso $\rho = 1e-2$, observamos que el modelo linealizado en el instante en el que deja de suministrar insulina, marca un 77% de la glucemia del modelo no lineal en el instante igual o posterior más próximo registrado por este modelo. Por otro lado, respecto a la insulina exógena administrada, el modelo lineal propone consumir un 35% de lo que plantea el modelo no lineal, pero cuando deja de aportar insulina el paciente todavía tiene más de 151 mg/dl de glucosa, sin embargo el modelo no lineal deja de suministrar la hormona con unos niveles de glucemia de 110.9 mg/dl. Por otro lado, cuando $\rho = 1e+3$, análogamente tenemos que el modelo linealizado indica un 71% de la glucemia del modelo no lineal en el instante igual o posterior más próximo registrado, y en este caso el modelo lineal propone consumir un 56% de lo que plantea el modelo no lineal, pero

cuando deja de aportar insulina el paciente todavía tiene 149 mg/dl de glucosa según el modelo no lineal, el cual deja de suministrar insulina con unos niveles de glucemia de 78.5 mg/dl.

Resaltamos los siguientes puntos tras la realización de este primer ensayo. El modelo lineal parece tender a administrar cantidades de insulina bastante menores que el no lineal, alcanzando la glucemia basal en tiempos más cortos, sin embargo, asumiendo que el modelo no lineal modeliza mejor el sistema físico que estamos tratando, los niveles de glucemia del paciente aún son altos cuando el modelo lineal propone dejar de administrar insulina.

Figura 9. En este caso situamos al paciente en unas condiciones iniciales más extremas que en el caso anterior, considerando los mismos valores del parámetro de penalización. De nuevo, atendiendo a los resultados que se muestran en la tabla 4, observamos que en el caso $\rho = 1e-2$, el modelo linealizado en el instante en el que deja de suministrar insulina, marca más de un 74% de la glucemia del modelo no lineal en el instante igual o posterior más próximo registrado por este último. Respecto a la insulina exógena administrada, el modelo lineal propone consumir un 46% de lo que plantea el modelo no lineal, pero cuando deja de aportar insulina, el paciente todavía tiene más de 247.8 mg/dl de glucosa según el modelo no lineal y cuando este último deja de suministrar insulina el nivel de glucemia es igual a 116.7 mg/dl. Al aumentar el parámetro de penalización tenemos que el modelo linealizado indica un 78% de la glucemia del no lineal consumiendo un 63% de lo que plantea éste, dejando de aportar insulina el paciente con un nivel de glucemia de 222.8 mg/dl, sin embargo el modelo no lineal deja de suministrar insulina con un nivel de glucemia de 80 mg/dl.

A la vista de los resultados obtenidos, parece justificada la utilidad del modelo no lineal.

Figura 10. Se considera el paciente con un nivel de insulina inicial menor que en el caso anterior. La novedad de este experimento es la consideración de un consumo extra de glucosa ($B = -10$), pretendiendo simular una acción negativa sobre los niveles de glucemia, como por ejemplo consecuencia de la realización de actividad física. En este caso, se observa que el modelo linealizado predice mejor los niveles de glucemia que en las dos figuras anteriores (8 y 9).

Además, en la tabla 4, comparando los resultados de la figuras 9 y 10 para el modelo no lineal, observamos que las dosis de insulina se reducen ahora a más de la mitad, pese a haber empeorado las condiciones iniciales de insulina, mostrándose así el beneficio del ejercicio físico en pacientes diabéticos.

7. Consideraciones finales.

En este trabajo hemos estudiado algunos problemas de control asociados al modelo lineal considerado en [6], tanto desde el punto de vista teórico como numérico, ampliando el rango de los casos representados a sujetos sanos o diabéticos tipo 2 ($m_4 \geq 0$) y partiendo de situaciones distintas a las de equilibrio ($x_{20} \geq 0$). Además hemos introducido restricciones de cota sobre el control que tienen un indudable interés práctico. Asimismo, el estudio se ha realizado para intervalos de tiempo finitos, lo cual es una situación más realista que la considerada en [6].

También hemos estudiado (en este caso solamente desde el punto de vista numérico) el mismo tipo de problemas de control, pero asociados ahora al modelo no lineal introducido en [8]. En este caso hemos considerado controles con una estructura general (no necesariamente periódica como se realiza en [8]); además se ha generalizado al caso en el que la función que representa el aporte exógeno de glucosa (f) no es constante (como en [8]), sino que tiene la misma estructura que en [6]. Queda pendiente el estudio teórico de estos problemas que suponemos tendrá complicaciones adicionales por ser el modelo no lineal.

Bibliografía

- [1] A. K. Alí Franco. *Estudio computacional de algunos problemas de control óptimo que surgen de la modelización del tratamiento del cáncer*, Tesis de Máster, Máster en Matemáticas y Computación, Universidad de Cantabria, 2011. Directores: L. A. Fernández y C. Pola.
- [2] I. Alonso. *Modelos matemáticos para la diabetes*, Trabajo de fin de grado, Grado en Matemáticas, Universidad de Cantabria, 2014. Director: L.A. Fernández.
- [3] H. Brezis. *Análisis Funcional*, Alianza Editorial, 1984.
- [4] C. L. Darby, W. W. Hager and A. V. Rao, An hp-adaptive pseudospectral method for solving optimal control problems, *Optimal Control Appl. Methods*, Vol. 32, pp. 476-502, 2011.
- [5] L. A. Fernández and C. Pola. *Catalog of the optimal controls in cancer chemotherapy for the gompertz model depending on PK/PD and the integral constraint*, Discrete and Continuous Dynamical Systems Series, Vol. 72, No. 6, pp. 1563-1588, 2014.
- [6] M. E. Fisher, and K. L. Teo. *Optimal insulin infusion resulting from a mathematical model of blood glucose dynamics*, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 36, No. 4, 1989.
- [7] R Gillis, C. C. Palerm, H. Zisser, L. Jovanovi, D. E. Seborg, and F. J. Doyle. *Glucose estimation and prediction through meal responses using ambulatory subject data for advisory mode model predictive control*, J. of Diabetes Science and Technology Vol. 1, Issue 6, 2007.

- [8] M. Huang, J. Li, X. Song, and H. Guo. *Modeling impulsive injections of insulin: Towards artificial pancreas*, SIAM J. Appl. Math. Vol. 72, No. 5, pp. 1524-1548, 2012.
- [9] J. Li, Y. Kuang, C.C. Mason. *Modeling the glucose-insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays*, J. Theor. Biol. Vol. 242, pp. 722-735, 2006.
- [10] A. V. Rao, D. A. Benson, C. Darby, M. A. Patterson, C. Francolin I. Sanders and G. T. Huntington, Algorithm 902: GPOPS, a MATLAB software for solving multiple-phase optimal control problems using the Gauss pseudospectral method, *ACM Trans. Math. Software*, Vol. 37, pp. 1-39, 2010.
- [11] E. D. Sontag. *Mathematical Control Theory*, Springer, 1998.
- [12] G. W. Swan. *An optimal control model of diabetes mellitus*, Bulletin of Mathematical Biology, Vol. 44, No. 6, pp. 793-808, 1982.
- [13] I. M. Tolic, E. Mosekilde, and J. Sturis. *Modeling the Insulin-Glucose Feedback System: The Significance of Pulsatile Insulin Secretion*, J. Theor. Biol, Vol. 207, pp. 361-375, 2000.
- [14] T. Yipintsoi, L. C. Gatewood, E. Ackerman, P. L. Spivak, G. D. Molnar, J. W. Rosevear and F. J. Service. *Mathematical analysis of blood glucose and plasma insulin response to insulin infusion in healthy and diabetic subjects*, Comput. Biol. Med, Vol 3, pp. 71-78, 1973.
- [15] <http://www.diabetes.org>.
- [16] [https://en.wikipedia.org/wiki/Insulin_\(medication\)#Dosage_units](https://en.wikipedia.org/wiki/Insulin_(medication)#Dosage_units)