

IPICYT

**INSTITUTO POTOSINO DE INVESTIGACIÓN
CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA A.C.**

POSGRADO EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

**Compensación del efecto de vaciado gástrico
en el control de glucemia para diabéticos tipo 1.**

Tesis que presenta

Bahia Betzavet Cassal Quiroga

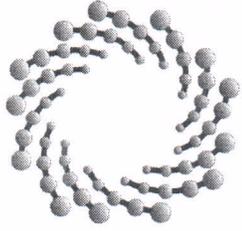
Para obtener el grado de

Maestro en Control y Sistemas Dinámicos

Director de la Tesis:

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

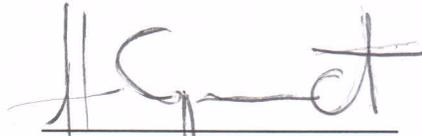
San Luis Potosí, S.L.P., Julio de 2014



IPICYT

Constancia de aprobación de la tesis

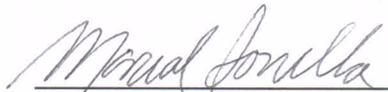
La tesis "**Compensación del efecto de vaciado gástrico en el control de glucemia para diabéticos tipo 1**" presentada para obtener el Grado de Maestra en Control y Sistemas Dinámicos fue elaborada por Bahia Betzavet Cassal Quiroga y aprobada el **siete de julio del dos mil catorce** por los suscritos, designados por el Colegio de Profesores de la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.



Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores
Director de la tesis



Dr. Eric Campos Cantón
Jurado en el Examen



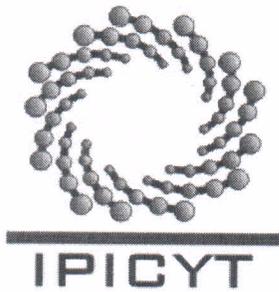
Dr. Marcial Bonilla Marín
Jurado en el Examen



Créditos Institucionales

Esta tesis fue elaborada en la División de Matemáticas Aplicadas del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., bajo la dirección del Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores.

Durante la realización del trabajo el autor recibió una beca académica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT-424203 y del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A. C.



Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.

Acta de Examen de Grado

El Secretario Académico del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., certifica que en el Acta 008 del Libro Primero de Actas de Exámenes de Grado del Programa de Maestría en Control y Sistemas Dinámicos está asentado lo siguiente:

En la ciudad de San Luis Potosí a los 7 días del mes de julio del año 2014, se reunió a las 11:00 horas en las instalaciones del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., el Jurado integrado por:

Dr. Marcial Bonilla Marín	Presidente	IPICYT
Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores	Secretario	IPICYT
Dr. Eric Campos Cantón	Sinodal	IPICYT

a fin de efectuar el examen, que para obtener el Grado de:

MAESTRA EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

sustentó la C.

Bahia Betzavet Cassal Quiroga

sobre la Tesis intitulada:

Compensación del efecto de vaciado gástrico en el control de glucemia para diabéticos tipo 1

que se desarrolló bajo la dirección de

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

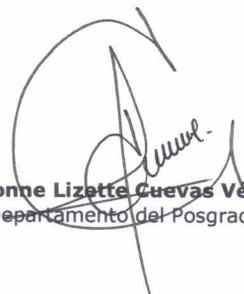
El Jurado, después de deliberar, determinó

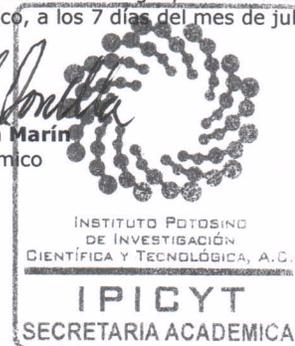
APROBARLA

Dándose por terminado el acto a las 12:34 horas, procediendo a la firma del Acta los integrantes del Jurado. Dando fe el Secretario Académico del Instituto.

A petición de la interesada y para los fines que a la misma convengan, se extiende el presente documento en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., México, a los 7 días del mes de julio de 2014.


Dr. Marcial Bonilla Marín
Secretario Académico


Mtra. Ivonne Lizette Cuevas Vélez
Jefa del Departamento del Posgrado



A quien me dió la vida

Agradecimientos

Espero que estas líneas sirvan para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo. En especial, a mi esposo Héctor Gilardi por acompañarme durante todo este arduo camino y compartir conmigo alegrías y fracasos, gracias por tu amor incondicional, tu apoyo y ayuda hoy y siempre.

Me gustaría agradecer hoy y siempre a mi familia, porque a pesar de no estar presentes físicamente, se que procuran mi bienestar. A mi madre, Verónica Cassal, porque a pesar de la distancia, el ánimo, apoyo y alegría que me brindas me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante. A mi hermana Andrea que siempre ha estado junto a mi brindandome su apoyo.

A mis suegros y cuñado, porque me han brindado su apoyo incondicional y por compartir conmigo buenos y malos momentos. A las familias Dorantes Gilardi y Baez Miranda, personas que desde el primer momento me brindaron y me brindan todo el apoyo, colaboración y cariño sin ningún interés.

A mi director de tesis, Dr. Ricardo Femat por la confianza depositada en mi para la realización de este trabajo de tesis.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud a los profesores del IPICyT, en especial al grupo de trabajo de Biodinámica y Sistemas no Lineales, por sus comentarios durante los seminarios. De manera muy especial, me gustaría agradecer a la Dra. Claudia Flores por el interés mostrado por mi trabajo y las sugerencias recibidas, por la orientación,

seguimiento y la supervisión continúa , pero sobre todo por el apoyo recibido.

A mis compañeros y amigos del IPI, Luis, Omar, Ernesto, Andrés, Roberto, Ismael, Pablo, Nelly, Angeles, Erik, Adriana y Aide les agradezco el haberme brindado todo el apoyo, ánimo, colaboración y sobre todo cariño y amistad.

Gracias a todas las personas que ayudaron directa e indirectamente en la realización de este trabajo.

Índice de figuras

1.1. Prevalencia de la Diabetes en Norteamérica y el Caribe.	3
1.2. El vaciado gástrico es el paso del bolo alimenticio del estómago hacia el intestino, este proceso depende del tipo de alimentos y la cantidad ingerida.	4
1.3. Dinámica del vaciado gástrico de acuerdo al tipo de alimentos.	5
2.1. Esquema de los movimientos en el estómago.	9
2.2. Tasa de vaciado gástrico modelo Lehmann y Deutsch.	13
2.3. Absorción de glucosa intestinal modelo de Lehmann y Deutsch.	14
2.4. Tasa de vaciado gástrico representada por el modelo de Elashoff y colaboradores.	15
2.5. Absorción de glucosa intestinal modelo de Elashoff y colaboradores.	16
2.6. Tasa de aparición de glucosa en plasma (Ra) modelo de Dalla Man y colaboradores.	18
2.7. Tasa de vaciado gástrico representada por el modelo de Dalla Man y colaboradores.	19
3.1. Determinación del margen de ganancia y margen de fase sobre las trazas de Bode [24].	28
3.2. Diagramas de Bode de la ecuación (3.9) variaciones en el parametro b	31
3.3. Diagramas de Bode de la ecuación (3.9) variaciones en el parametro k_{12}	31

3.4. Diagramas de Bode de la ecuación (3.9) con variaciones paramétricas considerando la combinación de todos los parámetros.	32
3.5. Respuesta en la frecuencia de la familia de plantas que representan incertidumbres multiplicativas en la planta nominal.	34
3.6. Diagrama de bloques familia de plantas [11].	35
4.1. Tasa de aparición de glucosa en sangre modelo de Lehmann y Deutsch utilizado por Ruiz Vélazquez y colaboradores.	39
4.2. Simulación numérica a lazo cerrado utilizando el modelo de Lehmann y Deutsch para la representación del vaciado gástrico.	40
4.3. Señal de control de Ruiz Velázquez y colaboradores.	40
4.4. Diagrama de bloques modelo Dalla Man-Sorensen.	41
4.5. Tasa de aparición de glucosa en sangre de un paciente sin alteraciones en el proceso de vaciado gástrico.	42
4.6. Diagrama de bloques donde se incluyen el modelo de referencia, controlador, planta y el modelo de absorción de glucosa oral.	42
4.7. Dinámica de la glucosa incluyendo el modelo de absorción de glucosa oral (Modelo de Dalla Man con valores nominales).	43
4.8. Señal del controlador utilizando el Modelo Dalla Man con valores nominales como perturbación.	44
4.9. Seguimiento lazo cerrado incluyendo el modelo de Dalla Man diabético.	45
4.10. Tasa de aparición de glucosa en sangre de un paciente con alteraciones en el proceso vaciado gástrico (familia de plantas).	45
4.11. Señal de control para el diabético con alteraciones en el proceso de absorción de glucosa oral.	46
4.12. Respuesta en la frecuencia de la ecuación (4.4).	47
A.1. Modelo fisiológico por compartimentos del metabolismo de la glucosa.	54
A.2. Modelo fisiológico por compartimentos de la insulina.	56

Resumen

La diabetes es un padecimiento multifactorial crónico que se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. Esto ha motivado muchos trabajos científicos; que abordan este problema desde distintos enfoques. En lo que se refiere a la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), existen dos líneas de investigación importantes. La primera consiste en mejorar la calidad de la terapia por medio de inyecciones múltiples diarias de insulina. La segunda línea de investigación está dedicada al diseño del páncreas artificial. En este sentido, resultados recientes obtenidos mediante la teoría de control H_∞ , logran el seguimiento de curvas de tolerancia de sujetos no diabéticos.

Siendo que la principal perturbación a los niveles de glucosa en sangre es la ingesta, en esta investigación se estudiarán los efectos del vaciado gástrico y sus efectos dinámicos inducidos sobre la metabolización de carbohidratos en individuos con DMT1 controlados. Ya que se ha demostrado que personas diabéticas suelen presentar vaciado gástrico retardado, partiremos de los modelos que describen el fenómeno del vaciado gástrico, tanto lineales como no lineales reportados en la literatura. Analizaremos las características del vaciado gástrico de tal manera que podamos estudiar el efecto de variaciones paramétricas asociadas a la fuente de carbohidratos y al flujo gástrico. Para tal estudio se acopla el vaciado gástrico en el modelo del metabolismo glucosa-insulina de sujetos con DMT1. Una vez acoplado, el modelo de vaciado gástrico al modelo glucosa-insulina, se probará el desempeño de los controladores robustos propuestos en la literatura mediante la Teoría H_∞ ante distintos escenarios de vaciado gástrico. Los resultados mostrados en este trabajo se soportan solo con simulaciones numéricas.

Abstract

Diabetes is a multifactorial chronic disease that has become in a worldwide health problem. This has motivated a great number of scientific studies; approaching this problem from different points of view. Regarding of type 1 Diabetes mellitus, there are two important lines of investigation. The first one consists in improving the quality of the therapy by multiple daily injections. The second line of investigation is focused on designing an artificial pancreas. In this way, recent outcomes obtained by H_∞ control theory, show the non-diabetic subject tolerance curves tracking. Being the main disturbance of glucose levels the oral intake, in this investigation the effects of gastric empty and its dynamic effects induced on carbohydrate metabolism in controlled T1DM subjects will be studied. Due the delay in gastric emptying in diabetic people has been experimentally proven, we'll start off models describing the gastric empty, linear and nonlinear reported in the literature. We'll analyze the gastric empty features in such way we could include parametric variations associated to the carbohydrates source and gastric flow in them. For such study, the gastric empty will be included in the glucose-insulin metabolism model of subjects with T1DM. Once the gastric empty model is included in the glucose-insulin model, the performance of robust controllers proposed using H_∞ will be studied under different gastric emptying scenarios. Results shown in this work are supported only by numeric simulations.

Índice general

Constancia de aprobación de la tesis	III
Créditos Institucionales	V
Acta de examen	VII
Agradecimientos	XI
Índice de figuras	XIV
Resumen	XVII
Abstract	XIX
1. Introducción	1
2. Modelos de absorción de glucosa que incluyen el proceso de vaciado gástrico.	7
2.1. Vaciado gástrico.	8
2.1.1. Alteración del vaciado gástrico en pacientes con diabetes.	11
2.2. Modelo de Lehmann y Deutsch.	11
2.3. Modelo de Elashoff y colaboradores.	14
2.4. Modelo de Dalla Man y colaboradores.	16
2.5. Modelo de la dinámica glucosa-insulina.	19
3. Análisis de la dinámica del modelo de absorción de glucosa oral.	23
3.1. Punto de equilibrio y estabilidad.	24
3.2. Respuesta en frecuencia del modelo.	26

3.3. Familia de plantas.	33
4. Diabético tipo 1 controlado con alteraciones en el proceso de absorción de glucosa.	37
4.1. Ley de control para la regulación de glucosa.	37
4.2. Simulaciones numéricas con variaciones en el proceso de absorción de glucosa.	41
4.2.1. Acoplamiento del modelo de Dalla Man con el modelo de Sorensen.	41
4.2.2. Resultados numéricos.	42
4.3. Análisis de robustez del controlador ante variaciones en el proceso de absorción de glucosa.	46
5. Conclusiones	49
Conclusiones	49
Apéndices	51
A. Modelo de la dinámica glucosa-insulina.	53
A.1. Modelo glucosa.	53
A.2. Modelo de insulina.	56
A.3. Modelo glucagon.	58
A.4. Rutas Metabólicas.	58
A.5. Nomenclatura del modelo de Sorensen.	61

Capítulo 1

Introducción

La diabetes es una afección crónica que se desencadena cuando el organismo (cuerpo) pierde su capacidad de producir suficiente insulina o de utilizarla con eficacia. La insulina es una hormona que se libera por el páncreas y que tiene efecto en la metabolización de la glucosa [1]. En una persona no diabética el metabolismo de la glucosa es controlado por una respuesta pancreática de insulina a cambios en los niveles de glucosa, resultando en la regulación de la concentración de glucosa en sangre dentro de un rango alrededor de 80 – 120 mg/dl durante las transiciones diarias de los estados del ciclo metabólico [5]. Como resultado de esta disfunción, una persona con diabetes no metaboliza la glucosa adecuadamente, de modo que su concentración se incrementa en la sangre (hiperglucemia¹). La hiperglucemia por Diabetes Mellitus mantenida durante un largo periodo se encuentra condicionada por factores personales, genéticos y ambientales. En consecuencia, afecta el metabolismo proteico y lipídico; además, contribuye al desarrollo de diversas complicaciones vasculares y neurológicas [1].

Las clasificaciones de la Diabetes Mellitus (DM) varían de acuerdo a la etiología, patogenia y clínica múltiple con nuevos descubrimientos y aportaciones. Sin embargo, la clasificación que se utiliza recientemente dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [2] establece 3 tipos principales los cuales se describen a continuación.

¹ hiperglucemia o hiperglicemia: cantidad excesiva de glucosa en la sangre $> 120\text{mg/dl}$.

La **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1)** es una enfermedad autoinmune que destruye las células productoras de insulina del páncreas. Representa el 3 – 5 % del total de casos de diabetes en el mundo. Se desarrolla con más frecuencia en niños y jóvenes adultos, pero puede aparecer a cualquier edad. Las personas con DMT1 dependen de las inyecciones de insulina para sobrevivir. Decenas de miles de niños y jóvenes adultos mueren cada año por falta de insulina, que les salvaría la vida [4].

La **Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2)** es causada por una combinación de resistencia a la insulina y deficiencia de dicha hormona. Representa el 95 % o más del total de casos de diabetes en el mundo. Suele producirse con más frecuencia en personas de mediana edad o de edad avanzada, pero está presentándose cada vez más en niños, adolescentes y jóvenes adultos con sobrepeso. Afecta especialmente a las personas en edad productiva. Las personas con DMT2 suelen tratarse con hipoglucemiantes orales², pero muchas también necesitan inyecciones de insulina. La DMT2 es causa principal de enfermedad cardíaca y otras complicaciones.

La **Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)** es una intolerancia a la glucosa que aparece durante el embarazo. La DMG afecta al menos a 1 de cada 25 embarazos en el mundo. Una DMG no diagnosticada o inadecuadamente tratada puede provocar un incremento de peso desproporcionado del bebé, aumento del índice de muertes de madres y niños, y de anormalidades fetales. Las mujeres con DMG y los bebés nacidos de ellas corren un mayor riesgo de desarrollar DMT2 con el paso del tiempo.

Así como la población aumenta, de igual manera progresan las enfermedades no transmisibles en todo el mundo, un ejemplo es la diabetes. Los porcentajes de pacientes con diabetes se elevan de un 3 % a un 10 % en la población mayor de 20 años y a un 14 % en la población de 70 años o más. Esto sucede en países como Colombia, Costa Rica, Brasil, Chile, México, Puerto Rico y Jamaica. Parece ser similar en Gran Bretaña, España con cerca de 2.5 millones de diabéticos y Canadá. En Estados Unidos se estima que entre 15 y 17 millones de personas padecen diabetes. Con respecto al tipo de diabetes, el tipo 2 representa alrededor del 85 al 95 % de los casos, mientras que el tipo

² hipoglucemiantes orales: conjunto heterogéneo de drogas que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral, cumpliendo con este propósito a través de mecanismos pancreáticos y/o extrapancreáticos.

1 y otros tipos de diabetes el porcentaje restante [3]. En la Figura 1.1 se observa que en la región de Norteamérica y el Caribe, México es el país de mayor prevalencia. Un tratamiento temprano, adecuado y el acceso a servicios eficaces, especialmente en la atención primaria, son esenciales para lograr un buen control de la glucemia y evitar complicaciones costosas y terminales.

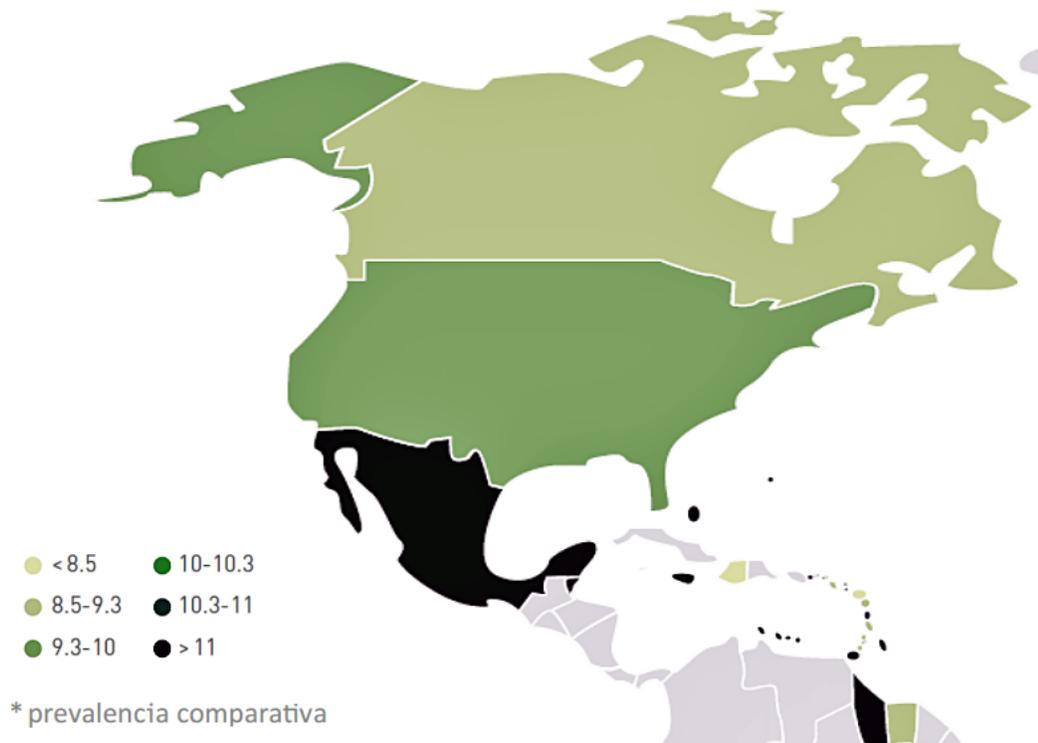


Figura 1.1: Estimación de prevalencia (%) de diabetes (20 – 79 años), en Norteamérica y Caribe [4].

Un aspecto importante a considerar para el control de la Diabetes es la ingesta de carbohidratos, esto debido a que la principal perturbación a los niveles de glucosa en sangre son los carbohidratos que contiene la comida. Esto es, después de comer y ser absorbidos los nutrientes por el intestino, éstos llegan al torrente sanguíneo donde en el caso de individuos con DMT1, al haber deficiencia en la producción de insulina, no es posible llevar a cabo la metabolización de los carbohidratos lo que ocasiona niveles elevados de glucosa en sangre.

Desde la ingestión del alimento el contenido gástrico tarda aproximadamente de 3 a 4 horas en vaciarse al intestino delgado. Los mecanismos que regulan el vaciado del



Figura 1.2: El vaciado gástrico es el paso del bolo alimenticio del estómago hacia el intestino, este proceso depende del tipo de alimentos y la cantidad ingerida.

estómago tienen como objetivo la óptima digestión y absorción de esos alimentos. El vaciado del quimo³ sigue un orden determinado, modificándose la velocidad en función de las propiedades físicas y químicas de los alimentos ingeridos. Los líquidos comienzan a vaciarse inmediatamente y su velocidad depende de su composición química y su tonicidad. Los sólidos tienen una fase inicial de retardo hasta que su tamaño se reduce a unas dimensiones mínimas que permiten su vaciado ($< 2\text{mm}$). Tras alcanzar el tamaño crítico, su composición química es la que determina la velocidad de vaciado. El vaciado gástrico está determinado por la motilidad del estómago, los patrones motores de la unión gastroduodenal (píloro) y la motilidad del duodeno proximal [7]. Cualquier afección (por ejemplo la diabetes) que modifique alguno de estos tres procesos afectará la velocidad y el patrón de dicho vaciado. Trabajos recientes han mostrado que el vaciado gástrico tiene un comportamiento altamente no lineal y es dependiente de la cantidad y el tipo de ingesta [8].

Ha sido reportado en la literatura que la dinámica del vaciado gástrico depende del tipo y la cantidad de alimento (Figura 1.2 y Figura 1.3). Se observa que el proceso de vaciado gástrico en personas no diabéticas es más lento si la ingesta es sólida a diferencia de los líquidos, también podemos observar que en una persona diabética el tiempo que tarda en darse este proceso es mayor al de una persona no diabética.

³quimo: masa pastosa ácida y de consistencia semisólida compuesta por los alimentos digeridos.

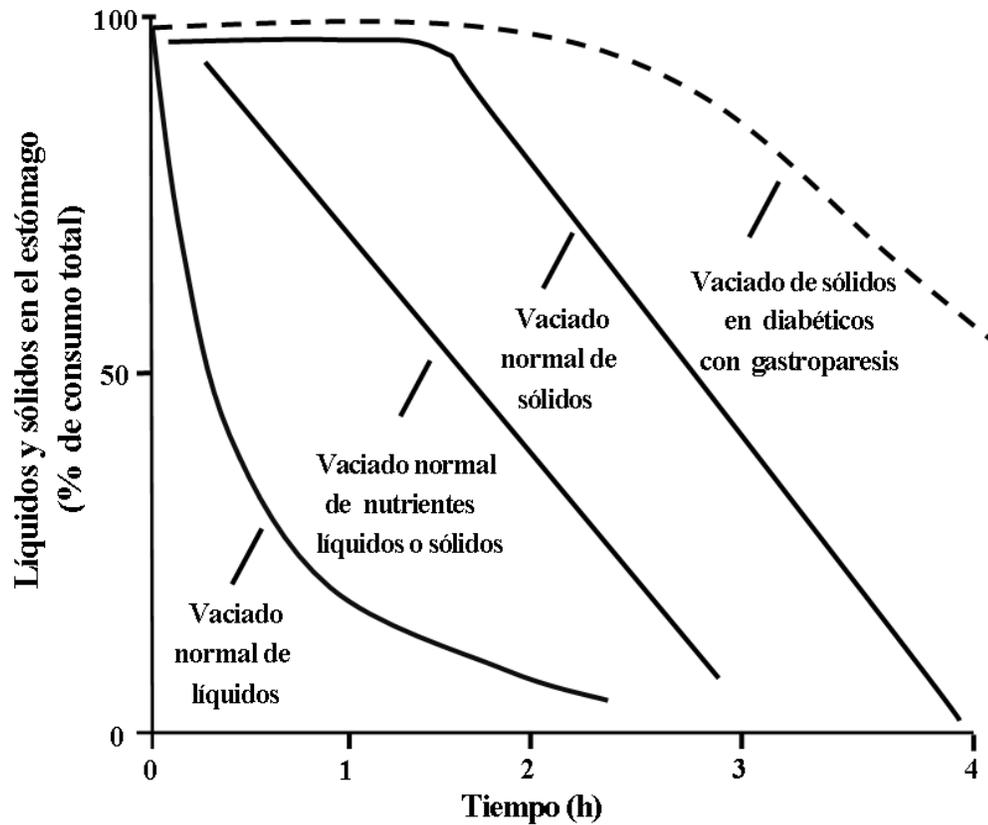


Figura 1.3: Dinámica del vaciado gástrico de acuerdo al tipo de alimentos (traducida al español desde [8]).

En este sentido, se han reportado modelos tanto lineales [9, 13] como no lineales [9, 14] que describen el fenómeno del vaciado gástrico, de los cuales analizaremos algunas de sus características en este trabajo, de tal manera que podamos incluir el modelo dinámico del vaciado gástrico en el modelo del metabolismo glucosa-insulina [10] para el control de glucemia en sujetos con DMT1.

Como se mencionó anteriormente, la principal perturbación a los niveles de glucosa en sangre es la ingesta, y dado que el proceso de absorción varía de persona a persona en el presente trabajo se incluirán los efectos relacionados al vaciado gástrico en el modelo del metabolismo glucosa-insulina propuesto por Sorensen [10] a través de un modelo dinámico que nos describa este fenómeno y con ello basados en el trabajo de Ruiz Velázquez y colaboradores [11], el cual se ha probado que es robusto ante variaciones paramétricas en el modelo de la metabolización de carbohidratos, probar la robustez

de los controladores propuestos para el seguimiento del comportamiento de los niveles de glucosa de una persona sana ante variaciones en el proceso de la ingesta.

Partiendo de los antecedentes mostrados anteriormente, los objetivos de este trabajo de investigación son los siguientes:

- General: Investigar los efectos del proceso de vaciado gástrico sobre la estabilidad robusta en individuos con DMT1 controlados.
- Específico: Verificar si los controladores robustos propuestos compensan el efecto de la respuesta en frecuencia del vaciado gástrico en el problema de seguimiento en la regulación de glucosa para DMT1.

El trabajo se encuentra organizado de la siguiente manera: En el capítulo dos se presentan de manera breve tres modelos reportados que incluyen al proceso de vaciado gástrico. En el capítulo tres se muestra el análisis de estabilidad del modelo propuesto por Dalla Man así como la respuesta en frecuencia de este sistema tanto para valores nominales como para sus variaciones paramétricas. En el capítulo cuatro se muestra el acoplamiento del modelo de vaciado gástrico con el modelo de Sorensen, además se presentan simulaciones numéricas a lazo cerrado para verificar la robustez de los controladores ante variaciones en el proceso de vaciado gástrico. Para terminar en el capítulo cinco se presentan las conclusiones del presente trabajo así como el trabajo futuro.

Capítulo 2

Modelos de absorción de glucosa que incluyen el proceso de vaciado gástrico.

Como se mencionó anteriormente el fenómeno que nos puede ayudar a describir como varia la tasa de absorción de glucosa en el intestino es el proceso de vaciado gástrico. El cual consiste en la transferencia ordenada del contenido gástrico al intestino delgado; mecanismo por el cual la concentración de glucosa en sangre es afectada por la ingesta. El vaciado gástrico resulta de la acción de mecanismos excitadores e inhibidores que controlan la actividad motora del estómago, píloro y duodeno [4]. La velocidad del vaciado se ajusta para compensar variaciones en el volumen, composición y estado físico del contenido gástrico. Esta velocidad está determinada por la osmolalidad⁴, pH y contenido calórico del quimo. Cuando sucede una ingesta, la glucosa es absorbida en la parte superior del tracto gastrointestinal, es transportada a la cama esplácnica⁵ (mayormente en el hígado) y finalmente aparece en circulación periférica [27].

El síndrome caracterizado por el vaciado gástrico retardado en ausencia de obstrucción mecánica del estómago se le conoce como gastroparesia. Históricamente, la

⁴osmolalidad: concentración molecular de todas las partículas osmóticamente activas contenidas en una solución, expresada en osmoles (o en miliosmoles) por kilogramo de solvente.

⁵cama esplácnica: es la cantidad de sangre que irriga la porción abdominal del tubo digestivo, incluyendo el bazo, el páncreas y el hígado.

gastroparesia fue asociada con la DM y la disfunción gástrica, en pacientes con DM se conoce desde hace más de 50 años. En 1945, Rundles [20] reportó una frecuencia creciente de malestar epigástrico postprandial⁶ y saciedad temprana en un estudio de 125 pacientes con neuropatía diabética⁷. En 1958, Kassander [21] aplicó el término “gastroparesia diabética” para describir la retención gástrica asintomática en presencia de DM. Aunque la gastroparesia tiene numerosas causas, la diabetes es la más frecuente. A continuación se presentan algunos de los modelos reportados en la literatura que describen la tasa de absorción de glucosa y que adicionan el proceso de vaciado gástrico.

2.1. Vaciado gástrico.

El vaciado gástrico es una respuesta fisiológica que se da en el estómago debido a la presencia del bolo alimenticio en dicho órgano [15]. Esta función es modulada por un mecanismo de retroalimentación a partir de los receptores gástricos y del intestino delgado por vía nerviosa central y por la vía autónoma con la participación de varias hormonas y en la cual la composición físico-química del propio alimento juega un papel importante. El estómago proximal sirve como reservorio alimentario y el estómago distal como procesador de los alimentos [8]. El alimento ingerido se mezcla a fondo con las secreciones de las glándulas del estómago para formar el quimo. Esta mezcla se lleva a cabo por ondas de mezclado suave, que son contracciones peristálticas similares que ocurren aproximadamente cada 20 segundos y continúan desde el cuerpo hacia el esfínter pilórico para mezclar el material ingerido con las secreciones del estómago (ver Figura 2.1). Las ondas peristálticas se producen con menos frecuencia, son significativamente más potentes que las ondas de mezclado, y fuerzan al quimo cerca de la periferia del estómago hacia el esfínter pilórico. Aproximadamente el 80% de las contracciones son ondas de mezclado, y el 20% son ondas peristálticas [16].

En condiciones normales, con la llegada del bolo alimenticio al estómago proximal (fundus), se relaja con un aumento de volumen [19], permitiendo al estómago la aco-

⁶malestar epigástrico postprandial: molestia en las secciones superior y media del abdomen que tiene lugar después de una comida.

⁷neuropatía diabética: complicación crónica caracterizada por la lesión de los nervios.

1. Olas mezcladoras son iniciadas en el cuerpo del estómago dirigidas hacia la región pilórica (flechas rosas dirigidas hacia el centro).
2. La parte más líquida del quimo es empujada hacia la región pilórica (flechas azules), mientras que la parte más sólida es empujada por el centro por las contracciones peristálticas hacia el cuerpo del estómago (flecha naranja).
3. Olas mezcladoras adicionales (flechas moradas) se mueven en la misma dirección y de la misma manera que las anteriores (1) alcanzando la región pilórica.
4. Una vez más, la parte más líquida del quimo es empujada hacia la región pilórica (flechas azules), mientras que la parte más sólida del quimo es empujada a través de las contracciones peristálticas hacia el cuerpo del estómago (flecha naranja).
5. La parte líquida del quimo pasa a través de la apertura pilórica hacia el duodeno (flechas azules pequeñas), mientras que la mayoría del quimo es regresado al cuerpo del estómago para seguir mezclado.

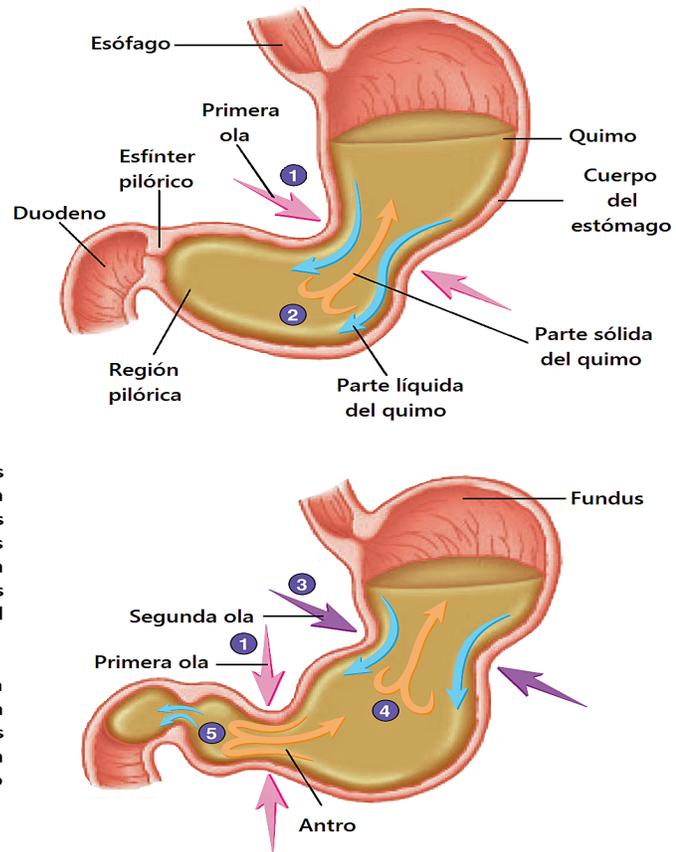


Figura 2.1: Esquema de los movimientos en el estómago. Éstos son iniciados con la llegada del bolo alimenticio y pueden ser ondas de mezclado u ondas peristálticas (traducida al español desde [16]).

modación. En la zona distal gástrica (antro), las contracciones peristálticas permiten la trituración del bolo para posteriormente pasar al duodeno a través del píloro [15].

Un factor muy importante es el tiempo que se demora nuestro estómago en disgregar los nutrientes y cuánto se tarda en producirse el vaciado gástrico, pudiendo ser este tiempo entre 1 a 4 horas [17]. La naturaleza física, el tamaño de las partículas, la grasa y el contenido calórico de los alimentos determinan la velocidad del vaciado.

A continuación veremos los distintos tiempos que tardan los macronutrientes en realizar todo el proceso de vaciado gástrico [17]:

- Todas las dietas poseen alimentos ricos en carbohidratos como base, debido a que alimentos como cereales, pastas, pan o papa son muy necesarios para extraer la energía inmediata que el cuerpo necesita para realizar sus actividades básicas y

las que no lo son tanto. Para este grupo de alimento el tiempo de absorción es menor a dos horas.

- Como el cuerpo es un sistema de constante renovación, las proteínas cumplen un gran rol de generación y renovación de tejido nuevo debido a sus múltiples compuestos que cumplen funciones plásticas. Como la estructura proteica es más compleja que la estructura de los carbohidratos, los alimentos ricos en proteína se absorben entre 2 a 4 horas.
- Finalmente tenemos las grasas, las cuales cumplen funciones plásticas a nivel de membrana celular, funciones hormonales, de reserva energética y térmicas entre otras, las cuales también son estructuras bioquímicamente complejas estructuralmente, las que muestran apolaridad. Al ser un compuesto de alta densidad energética, el tiempo de absorción aumenta a más de 4 horas.

Como podemos ver, las grasas son el nutriente que más demora el proceso digestivo, mientras que los alimentos líquidos o los carbohidratos, pasan rápidamente por el estómago [15]. Sin embargo, los alimentos no tienen la misma acción cuando los nutrientes se mezclan y llegan juntos al estómago, así, cuando la dieta es variada y mixta, por ejemplo, en el caso de una comida completa, el tiempo de vaciado gástrico está entre 4 y 6 horas [16].

La mayoría de las moléculas digeridas de los alimentos, el agua y los minerales provenientes de la dieta, se absorben a través del intestino delgado. La mucosa del intestino delgado contiene muchos pliegues cubiertos de proyecciones diminutas llamadas vellosidades. Éstas a su vez están cubiertas de proyecciones microscópicas llamadas microvellosidades [18]. Estas estructuras crean una superficie amplia a través de la cual se pueden absorber los nutrientes. Hay células especializadas que permiten que los materiales absorbidos atraviesen la mucosa y pasen a la sangre, que los distribuye a otras partes del cuerpo para almacenarlos o para que pasen por otras modificaciones químicas. Esta parte del proceso varía según los diferentes tipos de nutrientes. Es necesario señalar que tanto el vaciamiento gástrico como la absorción intestinal varían de persona a persona [19].

2.1.1. Alteración del vaciado gástrico en pacientes con diabetes.

Anteriormente, se pensó que la gastroparesia era una complicación infrecuente de la diabetes, quizás relacionada con la neuropatía autonómica. Aunque la incidencia y prevalencia exacta de la gastroparesia diabética es algo polémico, la gastroparesia diabética es ciertamente un desorden más común que lo que se pensó alguna vez. En varios estudios, la prevalencia de gastroparesia diabética es según se informa alta con vaciado gástrico retrasado encontrado en el 50 – 60 % de los pacientes diabéticos [22].

La hiperglucemia crónica aumenta el riesgo de neuropatía diabética. Los niveles aumentados de hemoglobina glicosilada se asocian con mayor tasa de síntomas gastrointestinales. La hiperglucemia aguda también puede contribuir con la disfunción motora en pacientes con diabetes; se ha comprobado que el tiempo en que se vacía la mitad de los alimentos sólidos del estómago es unos 15 minutos más prolongado en los pacientes con hiperglucemia que en los pacientes con glucemia⁸. La disfunción neurohormonal y la hiperglucemia reducen la frecuencia de las contracciones antrales en los pacientes con diabetes. Por el contrario, en estos pacientes, el vaciado de los líquidos suele ser normal [8].

El retardo del vaciado gástrico puede estar causado o exacerbado por medicamentos para la diabetes, incluyendo los análogos de la amilina y el péptido símil glucagon 1. El vaciado gástrico retardado posee efectos directos sobre el metabolismo de la glucosa, además de ser uno de los medios para reducir el grado de hiperglucemia posprandial [23].

2.2. Modelo de Lehmann y Deutsch.

Este modelo considera que la glucosa entra en la circulación portal a través de la absorción intestinal. Para la tasa de vaciado gástrico se asume un suministro de glucosa relativamente constante en el intestino durante la absorción de carbohidratos, además

⁸glucemia: valores normales (entre 70 y 100 mg/dl) de glucosa en sangre.

de considerar las fases ascendente y descendente de este proceso.

La duración del periodo en la entrada de glucosa desde el estómago hasta el duodeno es constante y su máximo se ha definido como una función del contenido de carbohidratos de la comida ingerida. Se da por supuesto que el vaciado gástrico está descrito ya sea por una función trapezoidal o una triangular, dependiendo de la cantidad de carbohidratos en la comida, y la absorción intestinal sigue una cinética lineal de primer orden [13]. El cambio de la cantidad de glucosa en el intestino (G_{gut}) con respecto del tiempo, tras la ingestión de una comida que contiene Ch g de glucosa (equivalente en carbohidratos) es representada por la ecuación siguiente:

$$\frac{dG_{gut}}{dt} = G_{empt}(t) - k_{abs} \cdot G_{gut}(t) \quad (2.1)$$

donde k_{abs} es la tasa constante de absorción de glucosa desde el intestino hacia la circulación sistémica y $G_{empt}(t)$ es una tasa de vaciado gástrico y se muestra en la siguiente ecuación como función del tiempo:

$$G_{empt}(t) = \begin{cases} \frac{Vmax_{ge}}{Tasc_{ge}} \cdot t & t < Tasc_{ge} \\ Vmax_{ge} & Tasc_{ge} < t \leq Tasc_{ge} + Tmax_{ge} \\ Vmax_{ge} - \frac{Vmax_{ge}}{Tdes_{ge}}(t - Tasc_{ge} - Tmax_{ge}) & Tasc_{ge} + Tmax_{ge} \leq t < Tmax_{ge} + Tasc_{ge} + Tdes_{ge} \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases} \quad (2.2)$$

donde $Tmax_{ge}$ es el periodo para el cual vaciado gástrico es constante y máximo ($Vmax_{ge}$), este tiempo es una función del contenido de carbohidratos en los alimentos ingeridos:

$$Tmax_{ge} = \left[Ch - \frac{1}{2}Vmax_{ge} \cdot 2(Tasc_{ge} + Tdes_{ge}) \right] / Vmax_{ge} \quad (2.3)$$

donde $Vmax_{ge}$ es la tasa máxima de vaciado gástrico y $Tasc_{ge}$, $Tdes_{ge}$ son respectivamente los tiempos ascendente y descendente de la curva de vaciado gástrico cuyo valor por defecto es de 30 min (0.5 horas).

Sin embargo, para pequeñas cantidades de carbohidratos (por debajo de 10 gramos) tales valores no se pueden usar debido a que no habrá suficiente tiempo para que la

curva alcance la meseta. En tales casos $Tasc_{ge}$ y $Tdes_{ge}$ están dados por:

$$Tasc_{ge} = Tdes_{ge} = 2 \cdot Ch / Vmax_{ge} \quad (2.4)$$

dando una función triangular como se muestra en la Figura 2.2 (b). La ecuación (2.4) sólo se utiliza cuando la cantidad de carbohidratos ingeridos cae debajo de un nivel crítico (Ch_{crit}) que se define como:

$$Ch_{crit} = [(Tasc_{ge} + Tdes_{ge})Vmax_{ge}]/2 \quad (2.5)$$

Usando interpolación lineal, la tasa de vaciado gástrico de las comidas que contienen Ch g de carbohidratos mayores que Ch_{crit} , puede ser definido, de acuerdo con el tiempo transcurrido desde el comienzo de la comida, t ,

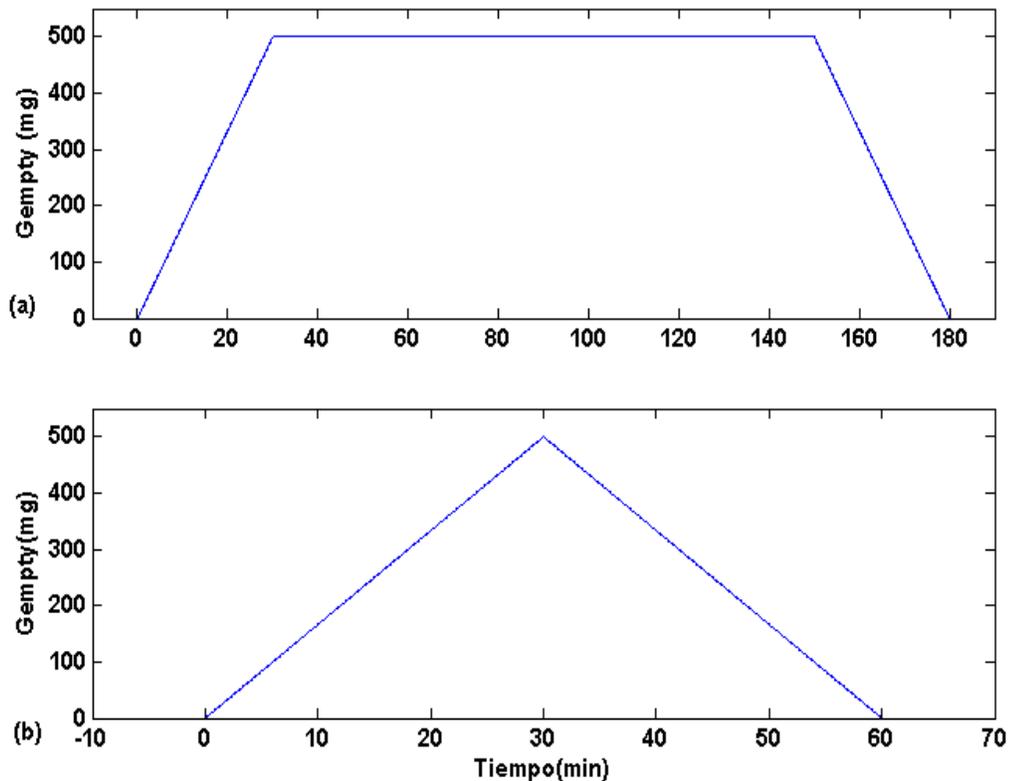


Figura 2.2: Tasa de vaciado gástrico representada por el modelo de Lehmann y Deutsch; (a) Ingesta de carbohidratos ≥ 10 g y (b) Ingesta de carbohidratos < 10 g.

En la Figura 2.2 se muestra la tasa de vaciado gástrico para una ingesta de 90 g de glucosa tiene un perfil trapezoidal, en el cual el vaciado máximo es proporcional a la cantidad de la ingesta. De la misma manera en la Figura 2.3 se muestra la absorción de glucosa intestinal obtenida en este modelo.

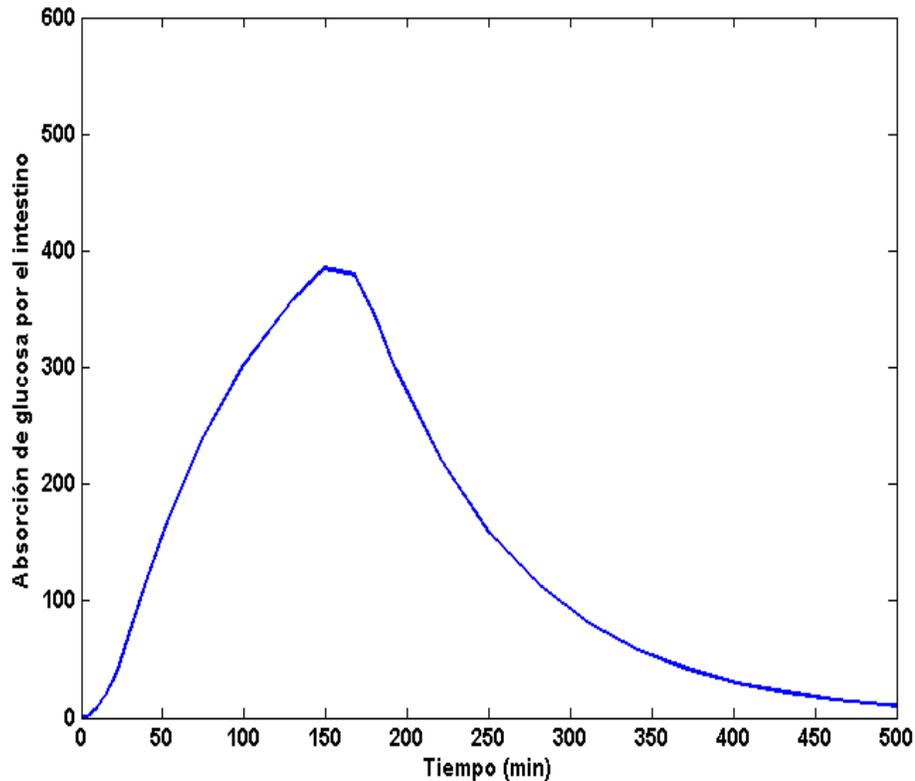


Figura 2.3: Absorción de glucosa intestinal representada por el modelo de Lehmann y Deutsch.

2.3. Modelo de Elashoff y colaboradores.

Este modelo se construyó a partir de datos experimentales como una aproximación numérica en la cual se tuviera la mínima cantidad de parámetros en relación a la mejor aproximación posible, se asume que la diferencia en tiempo de vaciado entre una ingesta sólida y una líquida varía en máximo 10 minutos [14]. El modelo está descrito por la ecuación:

$$\frac{dq_{gut}(t)}{dt} = -k_{abs} \cdot q_{gut}(t) + G_{empt}(t) \quad (2.6)$$

A diferencia del modelo anterior, $G_{empt}(t)$ se asume como la fracción de glucosa en el duodeno que aumenta siguiendo una función exponencial:

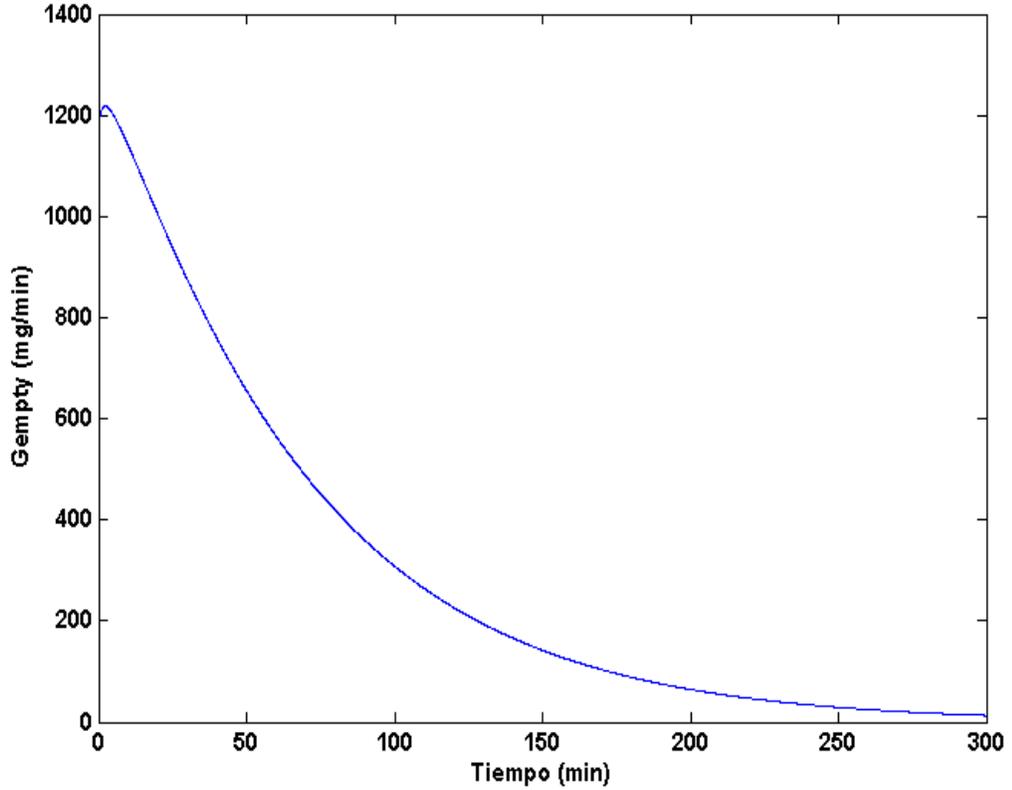


Figura 2.4: Tasa de vaciado gástrico representada por el modelo de Elashoff y colaboradores.

$$q_{duo}(t) = D \cdot \{1 - e^{-(kt)^\beta}\} \quad (2.7)$$

donde k es la tasa de vaciado y β determina la forma de la curva (dependiente de la fase de la ingesta), por lo tanto, la velocidad de vaciado gástrico es:

$$G_{empt}(t) = \dot{q}_{duo}(t) = D \cdot \beta \cdot k^\beta \cdot t^{\beta-1} \cdot e^{-(kt)^\beta} \quad (2.8)$$

donde k, β son constantes Figura 2.4

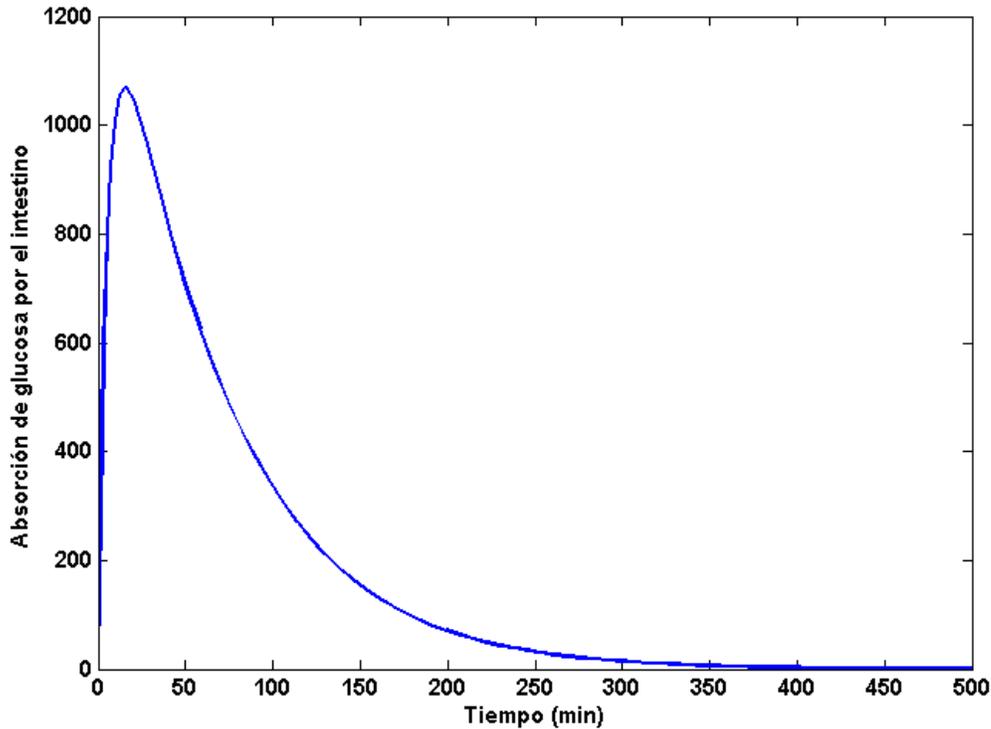


Figura 2.5: Absorción de glucosa intestinal representada por el modelo de Elashoff y colaboradores.

En la Figura 2.5 se muestra la absorción de glucosa intestinal obtenida de la ecuación diferencial (2.6) utilizando la función de vaciado gástrico.

2.4. Modelo de Dalla Man y colaboradores.

Este modelo describe el tránsito de la glucosa a través del estómago y el intestino delgado como una cadena lineal de tres compartimentos, los primeros dos representan el estómago, el tercero representa el intestino. Los compartimentos considerados en el estómago son la fase sólida y líquida de la glucosa ingerida. El modelo de estos dos compartimentos se obtiene a partir de un balance de materia, en el cual se considera para la fase sólida la diferencia de la cantidad de glucosa ingerida con la porción de glucosa contenida en el estómago en fase sólida que pasa a fase líquida. El modelo del segundo compartimento considera la glucosa que pasa de fase sólida a fase líquida y la

porción de ésta que pasa hacia el intestino. El modelo del intestino se forma a partir de la glucosa que se vacía desde el estómago (en fase líquida) y la porción que es absorbida en este órgano [9].

Para la construcción de este modelo se utilizaron datos experimentales de 41 sujetos: 21 de ellos (edad = 41 ± 1 años y un índice de masa corporal de 27 ± 1 kg/m²) se sometieron a una prueba oral de tolerancia a la glucosa (OGTT por sus siglas en inglés) y los 20 restantes (edad = 49 ± 5 años y un índice de masa corporal de 26 ± 1 kg/m²) a una ingesta mixta con equivalencia calórica a la prueba OGTT. La prueba OGTT consiste en la administración oral de una solución glucosada, mientras que la ingesta mixta es el suministro oral de alimentos con alto contenido calórico. A continuación se muestran las ecuaciones del modelo:

$$\begin{aligned}
 q_{sto}(t) &= q_{sto1}(t) + q_{sto2}(t) \\
 \dot{q}_{sto1}(t) &= -k_{21} \cdot q_{sto1}(t) + D \cdot \delta(t) \\
 \dot{q}_{sto2}(t) &= -G_{empt}(q_{sto}) \cdot q_{sto2}(t) + k_{21} \cdot q_{sto1}(t) \\
 \dot{q}_{gut}(t) &= -k_{abs} \cdot q_{gut}(t) + G_{empt}(q_{sto}) \cdot q_{sto2}(t) \\
 Ra(t) &= f \cdot k_{abs} \cdot q_{gut}
 \end{aligned} \tag{2.9}$$

donde q_{sto1} y q_{sto2} son la cantidad de glucosa en el estómago (fase sólida y líquida, respectivamente), $\delta(t)$ es una función impulso que indica el instante de entrada de la ingesta, D es la cantidad de glucosa ingerida, q_{gut} es la cantidad de glucosa en el intestino, k_{21} tasa de molimiento, G_{empt} es la tasa de vaciado gástrico que depende de la cantidad total de la glucosa en el estómago, k_{abs} es la tasa constante de absorción intestinal, $Ra(t)$ la cantidad de glucosa que aparece en plasma y f el porcentaje de glucosa absorbida por el intestino que aparece en plasma.

El proceso del vaciado gástrico en este modelo se considera como una función no lineal la cual depende de la cantidad de glucosa en el estómago a diferencia de los otros modelos. La función que representa la tasa de vaciado gástrico está dada por la siguiente ecuación:

$$G_{empt}(q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \{ \tanh[\alpha(q_{sto} - b \cdot D)] - \tanh[\beta(q_{sto} - c \cdot D)] + 2 \} \tag{2.10}$$

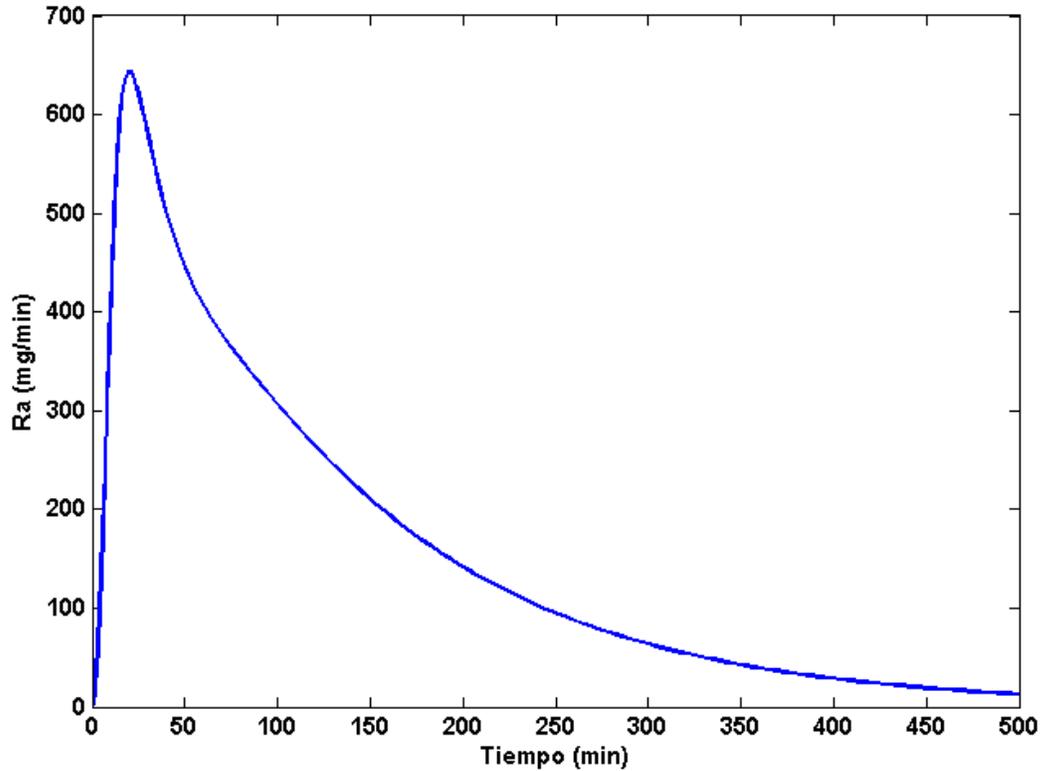


Figura 2.6: Tasa de aparición de glucosa en plasma (Ra) modelo de Dalla Man y colaboradores.

con $\alpha = \frac{5}{2 \cdot D \cdot (1-b)}$ y $\beta = \frac{5}{2 \cdot D \cdot c}$

Esta función de vaciado gástrico G_{empt} alcanza un máximo k_{max} cuando el estómago contiene la cantidad de glucosa ingerida D , después ésta decrece con una tasa α a un mínimo y conforme va disminuyendo la cantidad de glucosa en el estómago regresa de nuevo a su máximo k_{max} con una tasa β . b es el porcentaje de la dosis para el cual G_{empt} decrece a $\frac{k_{max}-k_{min}}{2}$ y corresponde al punto de flexión de la curva. De manera similar c es el porcentaje de la dosis para el cual G_{empt} regresa a su valor de $\frac{k_{max}-k_{min}}{2}$, ver Figura 2.7.

Una de las principales ventajas de este modelo es que al considerar las dos fases del estómago podemos considerar variaciones paramétricas relacionadas con el tipo de ingesta. De acuerdo a lo reportado en la literatura, este modelo es el que mejor se aproxima a los datos experimentales considerados en el trabajo de Dalla Man y colaboradores [9].

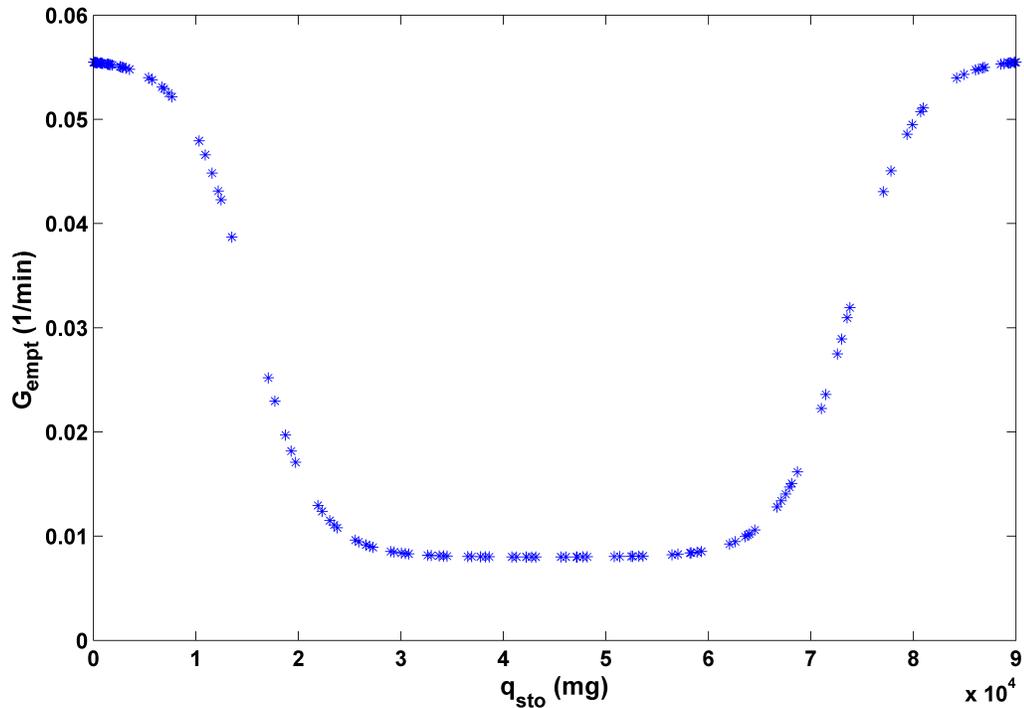


Figura 2.7: Tasa de vaciado gástrico representada por el modelo de Dalla Man y colaboradores.

Ya que este modelo describe el comportamiento de la glucosa a través del tracto gastrointestinal (esófago, estómago, intestino) y su aparición de glucosa en plasma puede ser muy útil para considerar la absorción de glucosa en personas diabéticas. Además puede ser integrado al modelo de homeostasis de glucosa para predecir las concentraciones en plasma de glucosa e insulina después de una toma oral de glucosa.

2.5. Modelo de la dinámica glucosa-insulina.

Sorensen desarrolló un modelo fisiológico del metabolismo de la glucosa en humanos [10], para un hombre con las siguientes características: sexo masculino adulto, 1.70 m de estatura, 70 kg de peso. Para el proceso de modelado se hizo un análisis de balance de materia el cual consiste en dividir el cuerpo humano en varias secciones o compartimentos, éstos describen el comportamiento de la glucosa y de las hormonas responsables de su regulación (insulina y glucagon) los cuales representan los órganos anatómicos

y tejidos donde se lleva a cabo principalmente la actividad metabólica de la glucosa. El modelo está compuesto por tres compartimentos (glucosa, insulina y glucagon), para cada uno de los compartimentos se obtuvieron las ecuaciones matemáticas que representan, el flujo de sangre, el intercambio de materia entre los compartimentos y los procesos metabólicos relacionados con la producción y la absorción de la glucosa, insulina y glucagon. De lo cual se obtuvo un sistema de 19 ecuaciones diferenciales ordinarias alineales de primer orden. El modelo y la notación utilizada se muestra en el Apéndice A.

De este modelo nos enfocaremos en el compartimento de glucosa principalmente en la ecuación (2.11) que representa el cambio de concentración de glucosa en el intestino ya que en ésta se considera la ingesta por alimentos (Γ_{meal}).

$$\dot{G}_G = \frac{Q_G^G}{V_G^G}(G_H - G_G) + \frac{1}{V_G^G}(\Gamma_{meal} - \Gamma_{GGU}) \quad (2.11)$$

G_G : concentración de glucosa en el intestino.

Q_G^G : flujo vascular sanguíneo en el intestino.

V_G^G : volumen del intestino.

G_H : concentración de glucosa arterial.

Γ_{meal} : tasa de absorción de la glucosa.

Γ_{GGU} : tasa metabólica de la utilización glucosa en el intestino.

En el subcompartimento del intestino se considera la diferencia entre la cantidad de glucosa en las arterias y el intestino, así como la cantidad de glucosa que ingresa al intestino relacionada a la ingesta y la cantidad de glucosa que utiliza el intestino para la metabolización de carbohidratos. Es en este subcompartimento en el que a través de Γ_{meal} podemos introducir los efectos relacionados al vaciado gástrico ante distintos escenarios.

Como se mostró a lo largo del capítulo en base al estudio de los modelos de absorción de glucosa reportados en la literatura, consideramos el modelo más completo, el que

mejor se aproxima a la realidad y que nos permite considerar variaciones en el proceso de vaciado gástrico es el propuesto por Dalla Man y colaboradores. De la misma manera se mostró cómo se pueden considerar los efectos del vaciado gástrico en el modelo de la metabolización de carbohidratos propuesto por Sorensen.

Capítulo 3

Análisis de la dinámica del modelo de absorción de glucosa oral.

El análisis del conjunto de ecuaciones que describe la variación temporal de un sistema, nos permite conocer una gran variedad de aspectos del mismo sin tener la necesidad de encontrar su solución de manera explícita. Dentro de estos aspectos podemos encontrar su estabilidad, puntos de equilibrio y la sensibilidad del sistema ante variaciones en las condiciones iniciales y parámetros. Esto resulta de gran ayuda para los sistemas no lineales, los cuales en su mayoría no tienen una solución analítica. A lo largo de este capítulo se realizará un análisis matemático del sistema, que comienza con un estudio de las propiedades del sistema así como el análisis de la respuesta en frecuencia ante variaciones paramétricas, el cual nos permitirá observar si existen variaciones en la dinámica del sistema ante distintos valores de parámetros y finalizaremos con la construcción de una familia de plantas de manera que podamos considerar todas las posibles combinaciones de valor de parámetros en el sistema.

3.1. Punto de equilibrio y estabilidad.

El punto de equilibrio de un sistema dinámico es un estado en el cual la dinámica de dicho sistema es nula.

Definición 1 *Se dice que x^* es un punto de equilibrio de un campo vectorial $f(x)$ si $\forall t > 0$ $f(x^*) = 0$.*

Para obtener las coordenadas del punto de equilibrio igualamos a cero sistema (2.9) tomando en cuenta que $D\delta(t)$ es la entrada del sistema y que nos interesa ver como se comporta el sistema despues de la ingesta, esto quiere decir $\delta(t) = 0$, de lo cual obtenemos:

$$\begin{aligned} -k_{21} \cdot q_{sto1}(t) &= 0 \\ -G_{empt}(q_{sto}) \cdot q_{sto2}(t) + k_{21} \cdot q_{sto1}(t) &= 0 \\ -k_{abs} \cdot q_{gut}(t) + G_{empt}(q_{sto}) \cdot q_{sto2}(t) &= 0 \end{aligned} \tag{3.1}$$

haciendo manipulaciones algebraicas en el sistema (3.1) se obtienen valores de estados para los cuales la dinámica es nula

$$\begin{aligned} q_{sto1}(t) &= 0 \\ q_{sto2}(t) &= 0 \\ q_{gut}(t) &= 0 \end{aligned} \tag{3.2}$$

Por lo tanto el punto de equilibrio es:

$$x^* = (0, 0, 0) \tag{3.3}$$

Dado que nos interesa determinar la estabilidad del sistema alrededor del punto de equilibrio obtenido, presentaremos algunos conceptos de estabilidad para con ellos poder determinar el tipo de estabilidad del sistema.

La forma de visualizar el comportamiento de las variables de estado de un sistema dinámico (su estabilidad) puede ser utilizando una serie de tiempo (gráfica de una variable de estado contra el tiempo), otra es, en forma de espacio fase (el espacio de fase de un sistema es el espacio donde se representan todos los posibles estados

del sistema en el cual cada eje del espacio multidimensional es una de las variables del sistema), la estabilidad de un sistema con respecto a su equilibrio con la cual se observa el comportamiento de la solución del sistema cerca al estado de equilibrio, ya sea en una vecindad cerca de dicho punto (estabilidad en el sentido de Lyapunov) o que se aproxime gradualmente a él (estabilidad asintótica); la estabilidad orbital de un sistema que se refiere a la resistencia de la trayectoria ante perturbaciones y la estabilidad estructural, la cual se refiere a resistencia de la estructura del sistema ante perturbaciones. En nuestro caso estudiaremos la estabilidad del sistema con respecto a su punto de equilibrio. El estudio de este tipo de estabilidad también es conocido como estudio de la estabilidad local.

Definición 2 Se dice que el punto de equilibrio x^* de un sistema $\dot{x} = f(x)$ es [25]:

- estable, si para cada $\varepsilon > 0$, existe $\eta = \eta(\varepsilon) > 0$ tal que $\|x(x^*)\| < \eta \rightarrow \|x(t)\| < \varepsilon$, $\forall t > 0$.
- inestable, si no es estable.

Para obtener la estabilidad del sistema alrededor del punto de equilibrio utilizaremos el siguiente Teorema.

Teorema 1 (Método indirecto de Lyapunov). Sea $J = [\partial F/\partial x]_{x=x^*}$ la matriz Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio del sistema. Si todos los eigenvalores de la matriz Jacobiana tienen parte real negativa, entonces el sistema es asintóticamente estable alrededor de x^* para cualquier valor inicial [25].

En base al Teorema 1 se obtuvo la matriz Jacobiana para determinar la estabilidad del sistema.

$$J = \begin{pmatrix} -k_{12} & 0 & 0 \\ k_{12} & -k_{min} - \left(\frac{k_{max}-k_{min}}{2}\right) \left[\tanh\left(\frac{5b}{2(b-1)}\right) + \tanh\left(\frac{5}{2}\right) + 2\right] & 0 \\ 0 & -k_{min} + \left(\frac{k_{max}-k_{min}}{2}\right) \left[\tanh\left(\frac{5b}{2(b-1)}\right) + \tanh\left(\frac{5}{2}\right) + 2\right] & -k_{abs} \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

Para obtener los valores propios de la matriz Jacobiana se evalúa la matriz con los valores nominales de parámetros de lo cual se obtuvo:

$$J = \begin{pmatrix} -0.0540 & 0 & 0 \\ 0.0540 & -0.0536 & 0 \\ 0 & 0.0536 & -0.0710 \end{pmatrix} \quad (3.5)$$

Cuyo polinomio característico y valores propios son:

$$P(s) = s^3 + 0.1787s^2 + 0.0105s + 0.0002$$

$$\lambda_1 = -0.0710$$

$$\lambda_2 = -0.0537$$

$$\lambda_3 = -0.0540$$

como los valores propios son reales negativos podemos decir que el sistema es asintóticamente estable alrededor del punto x^* .

3.2. Respuesta en frecuencia del modelo.

Ya que el vaciado gástrico varía en cada persona (puede ser más rápido o más lento) e incluso, como mencionamos anteriormente, en una persona diabética suele ser más lento que el de una persona no diabética, las variaciones paramétricas en el modelo de vaciado gástrico que haremos en este trabajo nos permitirán considerar los distintos escenarios para distintos tipos de persona. Además, es necesario estudiar la respuesta del sistema ante las variaciones es por esto que a través de la función de transferencia y los diagramas de Bode estudiaremos la respuesta en frecuencia del sistema al variar los parámetros. Comenzaremos en esta sección introduciendo algunos conceptos necesarios para la construcción de los diagramas de Bode.

Definición 3 *La función de transferencia de un sistema lineal invariante en tiempo se define como la transformada de Laplace de la respuesta al impulso, con todas las condiciones iniciales iguales a cero. Suponga que $G(s)$ denota la función de transferencia de un sistema con una entrada y una salida, con entrada $u(t)$ y salida $y(t)$ y respuesta*

del impulso $g(t)$. Entonces la función de transferencia se define como:

$$G(s) = \frac{y(s)}{u(s)} \quad (3.6)$$

Las principales propiedades de la función de transferencia se presentan a continuación:

- La función de transferencia está definida solamente para un sistema lineal invariante en tiempo.
- La función de transferencia entre una variable de entrada y una variable de salida de un sistema está definida como la transformada de Laplace de la respuesta al impulso.
- Todas las condiciones iniciales son iguales a cero.
- La función de transferencia es independiente de la entrada.
- La función de transferencia de un sistema en tiempo continuo se expresa como una función de la variable compleja s .

La respuesta en frecuencia es una de las técnicas más populares para el análisis de sistemas lineales. A continuación se definen algunos términos utilizados en el estudio de la respuesta en frecuencia.

Razón de amplitud (RA) se define como la razón de la amplitud de la señal de salida respecto a la amplitud de la señal de entrada. Esto es:

$$RA = \frac{y_0}{x_0} \quad (3.7)$$

Ángulo de fase (θ) es la cantidad en grados o radianes en que la señal de salida retarda o adelanta respecto a la señal de entrada. Cuando θ es positiva, se trata de un ángulo de adelanto, cuando θ es negativa, se trata de un ángulo de retardo.

La respuesta en frecuencia es esencialmente el estudio de la manera en que se comportan la RA y θ de diferentes componentes o sistemas cuando se cambia la frecuencia de entrada.

Un diagrama de Bode es una representación gráfica que sirve para caracterizar la respuesta en frecuencia de un sistema. Normalmente consta de dos gráficas separadas, una que corresponde con la magnitud de dicha función y otra que corresponde con la fase.

El diagrama de magnitud de Bode dibuja el módulo de la función de transferencia (ganancia) en decibelios en función de la frecuencia (o la frecuencia angular) en escala logarítmica.

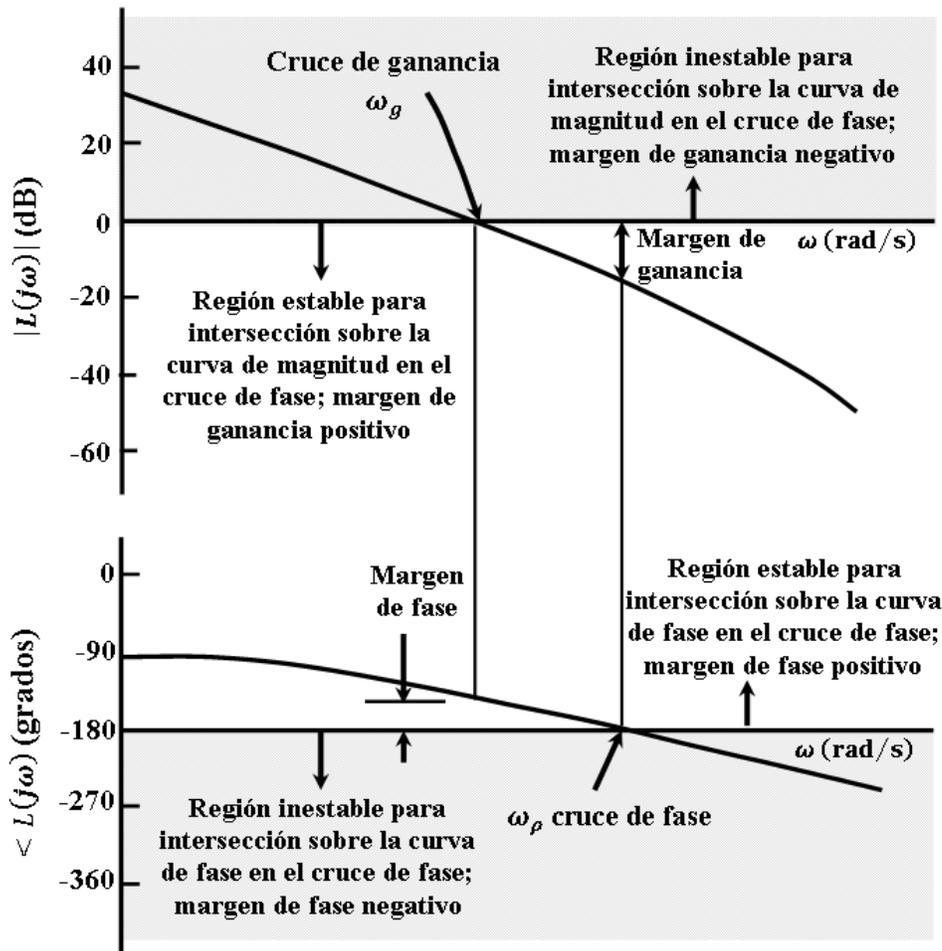


Figura 3.1: Determinación del margen de ganancia y margen de fase sobre las trazas de Bode [24].

El diagrama de fase de Bode representa la fase de la función de transferencia en función de la frecuencia (o frecuencia angular) en escala logarítmica. Se puede dar en grados o en radianes. Permite evaluar el desplazamiento en fase de una señal a la salida del sistema respecto a la entrada para una frecuencia determinada.

El diagrama de Bode es la representación gráfica más común de las funciones RA y θ . Este diagrama consta de dos gráficas 1) logaritmo de RA contra el logaritmo de ω y 2) θ contra el logaritmo de ω .

Con base a la respuesta en frecuencia, el criterio de estabilidad se puede enunciar como sigue: *Para que un sistema sea estable, la razón de amplitud debe ser menor a la unidad cuando el ángulo de fase es -180° . Si $RA < 1$, con $\theta = -180^\circ$ el sistema es estable. Sin embargo, si $RA > 1$ con $\theta = -180^\circ$ el sistema es inestable* Figura 3.1.

Para calcular los diagramas de Bode del modelo de absorción de glucosa que incluye el vaciado gástrico es necesario obtener la función de transferencia del sistema. Dado que la función de transferencia sólo se puede obtener para sistemas lineales y nuestro sistema es no lineal, lo primero que se realizó fue la linealización del sistema, obteniendo la matriz Jacobiana y evaluándola en el punto de equilibrio $(0, 0, 0)$ para así poder llevar al sistema a su representación matricial en espacio de estados:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu \\ y &= Cx + D^*u \end{aligned} \quad (3.8)$$

Como resultado de linealización se encontró la expresión general de la matriz A .

$$A = \begin{pmatrix} -k_{12} & 0 & 0 \\ k_{12} & -k_{min} - \left(\frac{k_{max}-k_{min}}{2}\right) \cdot \left\{ \tanh\left[\frac{5b}{2(b-1)}\right] + \tanh\left(\frac{5}{2}\right) + 2 \right\} & 0 \\ 0 & -k_{min} + \left(\frac{k_{max}-k_{min}}{2}\right) \cdot \left[\tanh\left(\frac{5b}{2(b-1)}\right) + \tanh\left(\frac{5}{2}\right) + 2 \right] & -k_{abs} \end{pmatrix}$$

la entrada del sistema es $D\delta(t)$ (ingesta) por lo que se define la matriz B

$$B = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

como la salida del sistema es Ra se definen las matrices C y D^*

$$C = (0 \quad 0 \quad f \cdot k_{abs}) \quad D^* = 0$$

con los valores de A , B , C y D^* obtenidos del sistema linealizado calculamos la función de transferencia para distintos valores de parámetros k_{12} , k_{max} , k_{min} , k_{abs} , b cuyos valores nominales son .054, .054, .006, .071, .69 respectivamente. Cabe mencionar que el rango de valores está determinado de acuerdo a los resultados en [28] para considerar valores reales que correspondan a pacientes diabéticos y no diabéticos.

Los valores de parámetros a evaluar son:

$$\begin{aligned}
 k_{12} &= [0.0405 \quad 0.0459 \quad 0.0486 \quad 0.0567 \quad 0.0621 \quad 0.0648] \\
 k_{max} &= [0.0405 \quad 0.0459 \quad 0.0486 \quad 0.0567 \quad 0.0621 \quad 0.0648] \\
 k_{min} &= [0.00384 \quad 0.00492 \quad 0.00546 \quad 0.00654 \quad 0.00762 \quad 0.00816] \\
 k_{abs} &= [0.05325 \quad 0.06035 \quad 0.0639 \quad 0.07455 \quad 0.08165 \quad 0.0852] \\
 b &= [0.5175 \quad 0.5865 \quad 0.621 \quad 0.7245 \quad 0.7935 \quad 0.828]
 \end{aligned}$$

con los valores de parámetros antes obtenidos se calcularon las funciones de transferencia utilizando la siguiente ecuación:

$$G(s) = C(sI - A)^{-1}B \quad (3.9)$$

A continuación se presenta la función de transferencia obtenida con los valores de parámetros nominales del sistema.

$$G(s) = \frac{0.0001}{s^3 + 0.1786s^2 + 0.0105s + 0.0002} \quad (3.10)$$

De las funciones de transferencia obtenidas para las distintas variaciones de parámetros, notamos que en los coeficientes de los polinomios no existe una variación significativa, de lo cual veremos en los diagramas de Bode como estas pequeñas variaciones podrían afectar la dinámica del sistema.

Los diagramas de Bode se obtuvieron utilizando la función de MATLAB *bode*, la cual tiene como entrada los coeficientes de los polinomios del numerador y denominador de la función de transferencia. Con esta herramienta se obtuvieron los diagramas de Bode, para todas las posibles combinaciones de valores de los parámetros en el sistema, que a continuación se muestra.

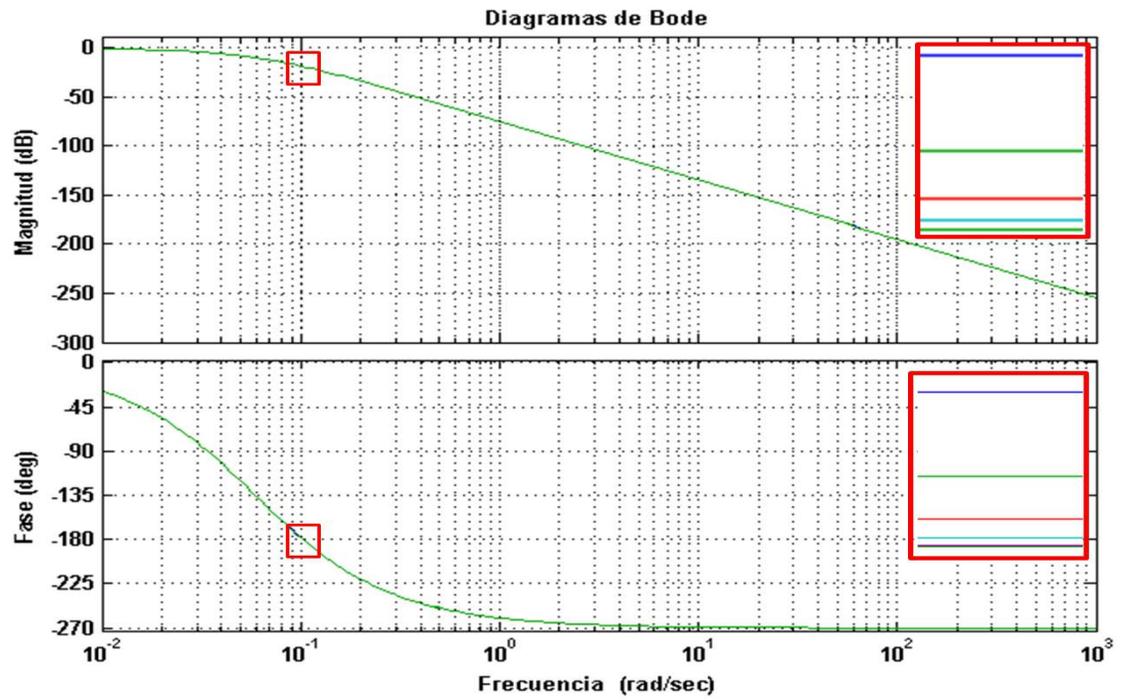


Figura 3.2: Diagramas de Bode de la ecuación (3.9) variaciones en el parametro b .

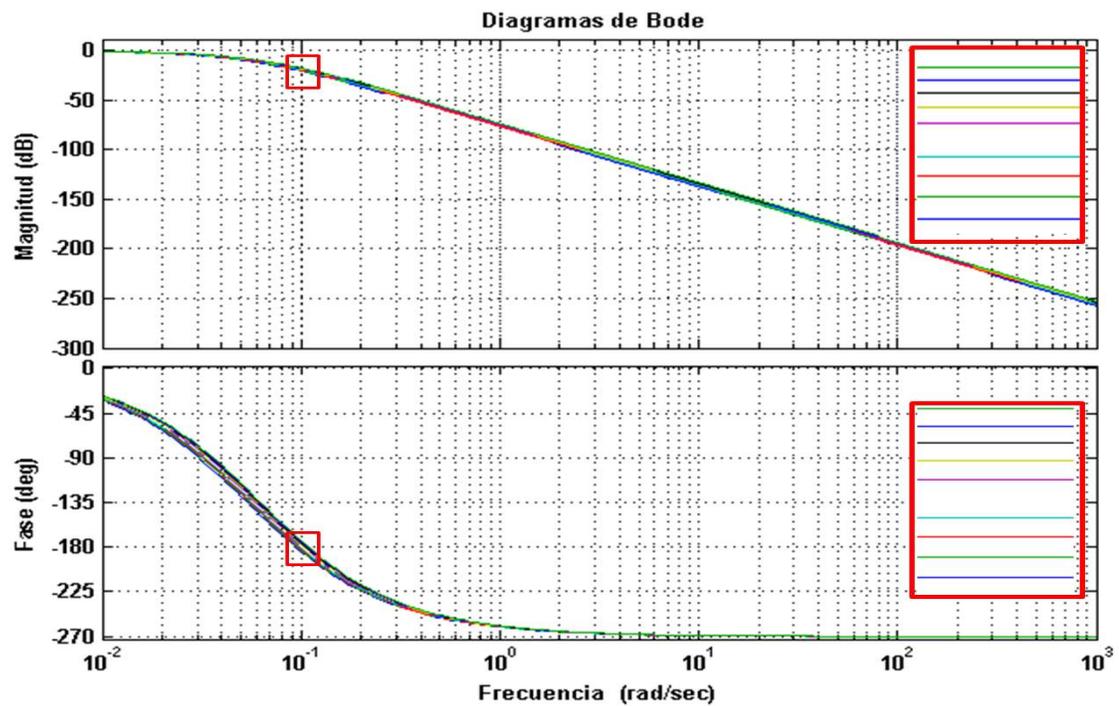


Figura 3.3: Diagramas de Bode de la ecuación (3.9) variaciones en el parametro k_{12} .

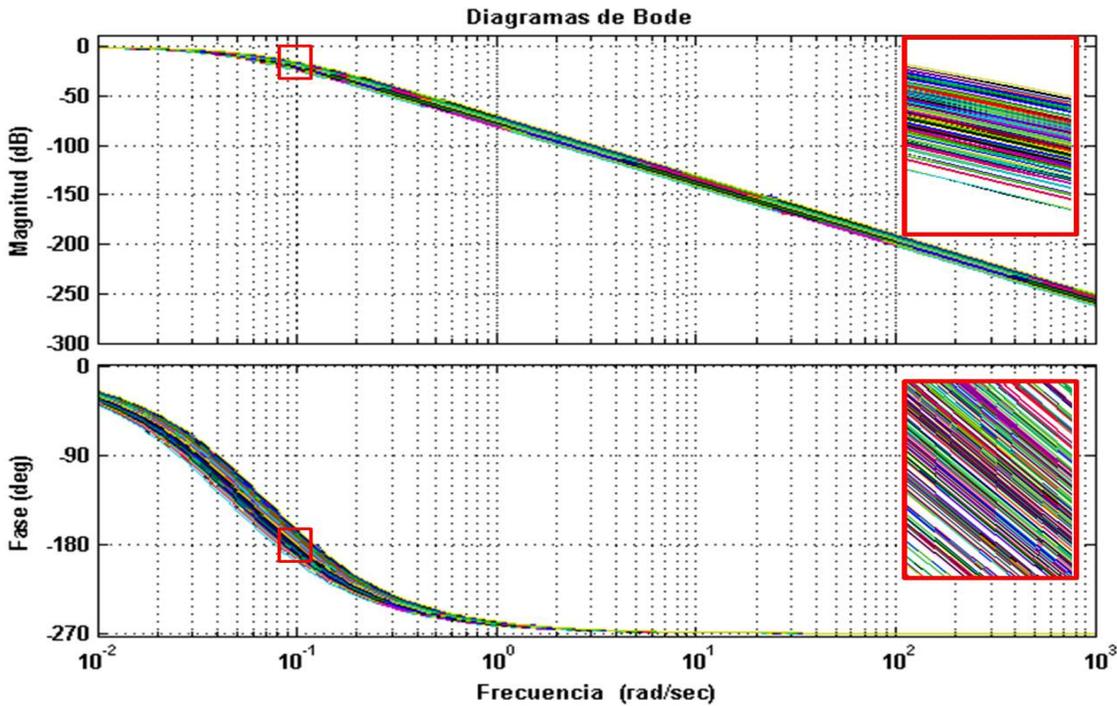


Figura 3.4: Diagramas de Bode de la ecuación (3.9) con variaciones paramétricas considerando la combinación de todos los parámetros.

En la Figura 3.2 y Figura 3.3 se muestra la respuesta en frecuencia de las variaciones para los parámetros b y k_{12} respectivamente, considerando el valor nominal en el resto de los parámetros. La variación del resto de los parámetros muestra resultados similares a los presentados en éstas Figuras.

En la Figura 3.4 se muestran los diagramas de Bode para todas las posibles combinaciones de valores de parámetros, cabe mencionar que en las variaciones realizadas se incluyen los valores de parámetros para una personas diabéticas. En los diagramas se observa que ante las distintas variaciones paramétricas que se realizaron la diferencia en la respuesta entre los sistemas es mínima, también observamos que para todas las combinaciones en la variación de los parámetros el sistema es estable. Al igual que podemos notar que a bajas frecuencias el desfase entre la entrada y la salida es casi cero, al igual que la magnitud de la salida con respecto a la entrada en estado estacionario es casi la misma. Al incrementar la frecuencia aumenta el desfase entre las señales (entrada-salida) y la diferencia entre las magnitudes, siendo cada vez más pequeña la magnitud de la salida con respecto a la de la entrada.

3.3. Familia de plantas.

En teoría de control una planta es referida a una función de transferencia la cual es determinada por las propiedades físicas del sistema. Una familia de plantas es un conjunto de funciones de transferencia las cuales tienen relación entre ellas. En nuestro caso la familia de plantas está conformada por un mismo sistema del cual se obtienen distintas funciones de transferencia debido a las variaciones paramétricas relacionadas a distintos aspectos que pueden afectar la dinámica del sistema.

La construcción de una familia de plantas nos permitirá poder incluir todas las posibles variaciones paramétricas en el modelo de vaciado gástrico y con ello verificar la robustez del controlador. Una de las principales ventajas que tiene la familia de plantas es que permite considerar todas las posibles variaciones paramétricas en las simulaciones.

Obtenemos una familia de plantas añadiendo variaciones paramétricas al modelo no lineal y después, linealizando cada uno de los modelos alrededor del mismo punto de equilibrio $x^* = (0, 0, 0)$ obteniendo para cada una de las variaciones una función de transferencia. Tales modelos pueden ser representados como un conjunto de perturbaciones multiplicativas [30]:

$$\hat{P}_m = (I + W_{im}\Delta)P_m \quad (3.11)$$

donde, $\|\Delta\|_\infty \leq 1$, P_m es la planta nominal correspondiente a la entrada por ingesta y W_{im} es una función de peso.

Por lo tanto, ya que la planta nominal es SISO (single-input and single-output por sus siglas en inglés), la incertidumbre identificada del conjunto de parámetros tiene la siguiente representación:

$$W_{im}\Delta = \left| \frac{\hat{P}_m - P_m}{P_m} \right| \quad (3.12)$$

y en consecuencia

$$W_{im}\Delta(j\omega) = \max \left| \frac{\hat{P}_m(j\omega) - P_m(j\omega)}{P_m(j\omega)} \right| \quad (3.13)$$

La función de transferencia W_{im} fue identificada considerando la respuesta en frecuencia máxima del conjunto de perturbaciones multiplicativas en la planta nominal, P_m .

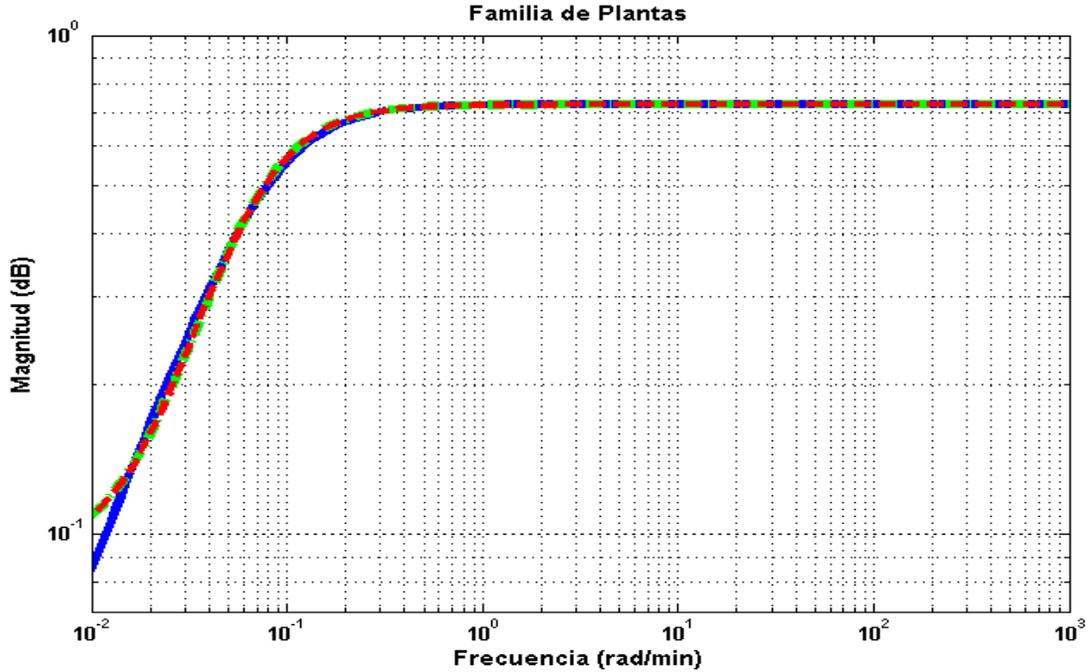


Figura 3.5: Respuesta en la frecuencia de la familia de plantas que representan incertidumbres multiplicativas en la planta nominal.

En la Figura 3.5 se muestran con línea punteada (azul) los valores obtenidos de la ecuación (3.13), la línea roja es una aproximación a W_{im} por una de función de transferencia de segundo orden y la línea verde representa la aproximación de una función de transferencia de tercer orden. En este caso se observa que los resultados de ambas aproximaciones son semejantes. Debido a la similitud de las aproximaciones de segundo y tercer orden, por simplicidad utilizaremos la aproximación de segundo orden.

Por lo tanto la función de transferencia obtenida para aproximar a W_{im} es:

$$W_{im}(s) = \frac{0.7267s^2 + 0.02936s + 0.0002965}{s^2 + 0.1148s + 0.003294}, \quad s \in [\underline{\omega}, \bar{\omega}] \quad (3.14)$$

La implementación numérica de la familia de plantas fue programada siguiendo el diagrama de bloques mostrado en la Figura 3.6, en este caso la planta es el modelo dinámico del proceso de absorción de glucosa y W_{im} la función de transferencia obtenida que representa las variaciones del sistema (3.14).

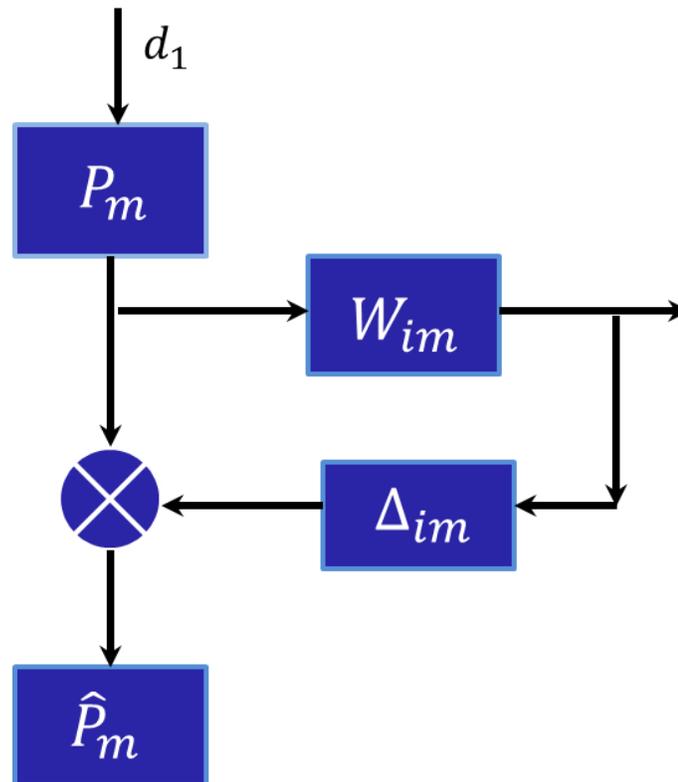


Figura 3.6: Diagrama de bloques familia de plantas [11].

Ahora con la construcción de la familia de plantas podemos incluir en el modelo propuesto por Sorensen, para la metabolización de carbohidratos en un sujeto con DMT1, el modelo de vaciado gástrico considerando variación en los parámetros y con ello probar la robustez de los controladores propuestos en [11] lo cual veremos en el siguiente capítulo.

Capítulo 4

Diabético tipo 1 controlado con alteraciones en el proceso de absorción de glucosa.

En el presente capítulo se presenta la integración del modelo de absorción de glucosa oral [9] al modelo de la dinámica glucosa-insulina de una persona con DMT1 con el fin de realizar simulaciones numéricas a lazo cerrado y verificar la ejecución del controlador ante variaciones en el vaciado gástrico.

4.1. Ley de control para la regulación de glucosa.

El problema de regulación de nivel de glucosa en sangre puede ser visto como un problema de control, el cual se puede enunciar de la siguiente manera encontrar una ley de control tal que el comportamiento del nivel de glucosa de un paciente con DMT1 siga el de una persona no diabética a partir de mediciones de glucosa periférica en presencia de perturbaciones producidas por ingesta [11].

Para esto Ruiz Velázquez y colaboradores diseñaron un controlador robusto que calcula la tasa de infusión de insulina la cual será provista al paciente por vía venosa. El objetivo principal del control es que después de que el nivel de glucosa sea regulado debido a la ingesta, la salida de control deberá ser constante como lo hace un páncreas

no diabético, el cual para mantener el nivel de glucosa regulado en los niveles normales, libera insulina a una tasa constante [26, 27]. El controlador es robusto ante variaciones paramétricas en el modelo del paciente diabético, ante la perturbación por la ingesta y además a ruidos en el sensor de glucosa.

Ya que el planteamiento de control es de seguimiento, es necesario contar con un modelo de referencia que proporcione el nivel de glucosa a seguir por el diabético. Ruiz Velázquez y colaboradores proponen a partir de una serie de OGTTs una función de transferencia de segundo orden. Recordando que la OGTT es una prueba que consiste en la administración oral de una solución glucosada en ayunas (normalmente de 75 g. de glucosa disuelta en 250 miligramos de agua). Previo a esta ingesta, el nivel de glucosa es medido y después, cada cierto tiempo se mide el nivel de glucosa hasta que éste regresa al estado basal [31]. Las OGTTs fueron de cinco personas no diabéticas. Para estas curvas, el nivel de glucosa fue medido cada 5 minutos después de la ingesta durante 150 minutos (el sujeto 1 se realizó la prueba dos veces).

Se propuso una respuesta nominal de entre las siete respuestas como el nivel de glucosa que el paciente diabético a lazo cerrado debería de seguir. A esta función de transferencia se le denominará en adelante como $P_{ref}(s)$, y tiene la siguiente representación:

$$P_{ref}(s) = \frac{k\omega_n^2}{s^2 + 2\zeta\omega_n s + \omega_n^2} \quad (4.1)$$

con $k = 3900$, $\zeta = 0.7$, $\omega_n = 0.03$

Ruiz Velázquez y colaboradores presentan el diseño de algoritmos de control basados en la teoría H_∞ . Para el diseño de la ley de control el modelo utilizado que representa de manera apropiada la dinámica glucosa-insulina fue el modelo propuesto por Sorensen. Con el objetivo de diseñar un controlador robusto, utilizaron una familia de plantas lineales caracterizada a partir de la inclusión de variaciones en los parámetros del modelo no lineal del diabético.

La razón para incluir variaciones paramétricas en modelo es directa, un controlador nominal, no es capaz de manejar este tipo de variaciones en los parámetros del diabético. Además, la suposición de que el proceso de digestión cambia aun cuando una persona ingiere el mismo tipo de alimentos, es adecuada.

Como resultado de la síntesis de la ley de control se obtuvo una ley de control de sexto orden.

$$K(s) = \frac{-546.657(s + 0.239)(s + 0.0107)(s^2 + 0.074s + 0.0014)(s^2 + 0.215s + 0.0148)}{(s + 0.89)(s + 0.11)(s + 0.015)(s + 0.001)(s^2 + 1.842s + 1.656)} \quad (4.2)$$

Para hacer las simulaciones y probar el funcionamiento de la ley de control se tomó a la tasa de aparición de glucosa en plasma como se muestra en la Figura 4.1.

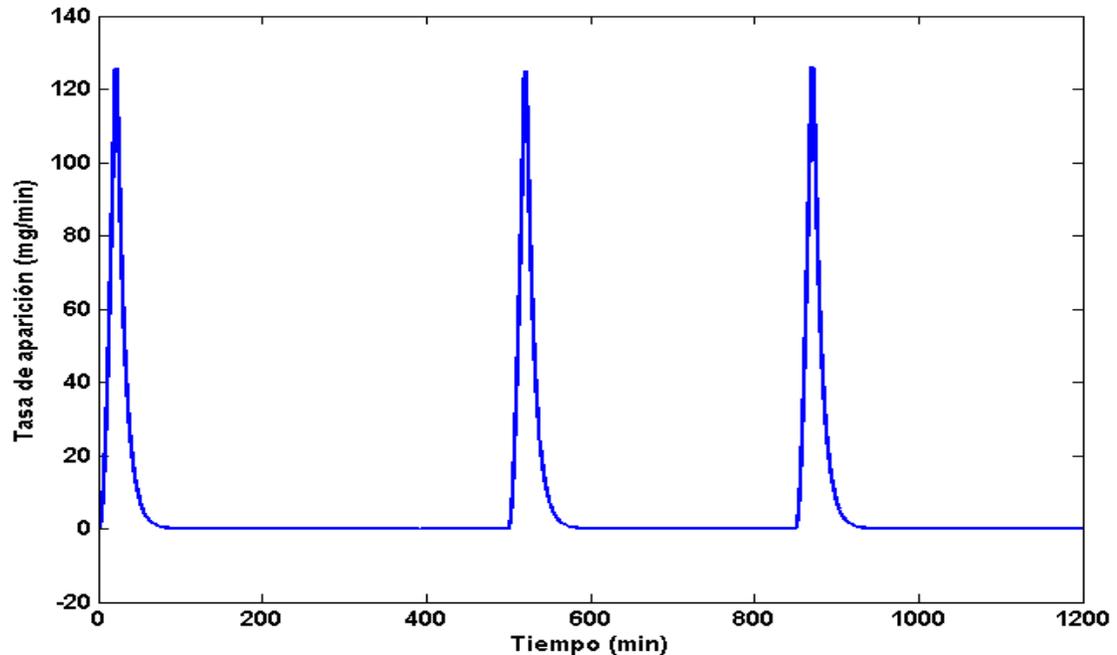


Figura 4.1: Tasa de aparición de glucosa en sangre modelo de Lehmann y Deutsch utilizado por Ruiz Vélazquez y colaboradores.

Los resultados obtenidos con esta ley de control se muestran en la Figura 4.2 en la que podemos observar que a pesar de que el seguimiento no es exacto se logra mantener niveles de glucemia y el comportamiento de los niveles de glucosa del diabético se asemejan a los de una persona no diabética.

En la Figura 4.3 se muestra la señal de control en la que podemos ver que la señal de control se mantiene acotada y en valores que pueden ser suministrados a una persona. Otra característica que cabe mencionar es que la señal de control es suave haciendo posible el suministro de insulina a un paciente.

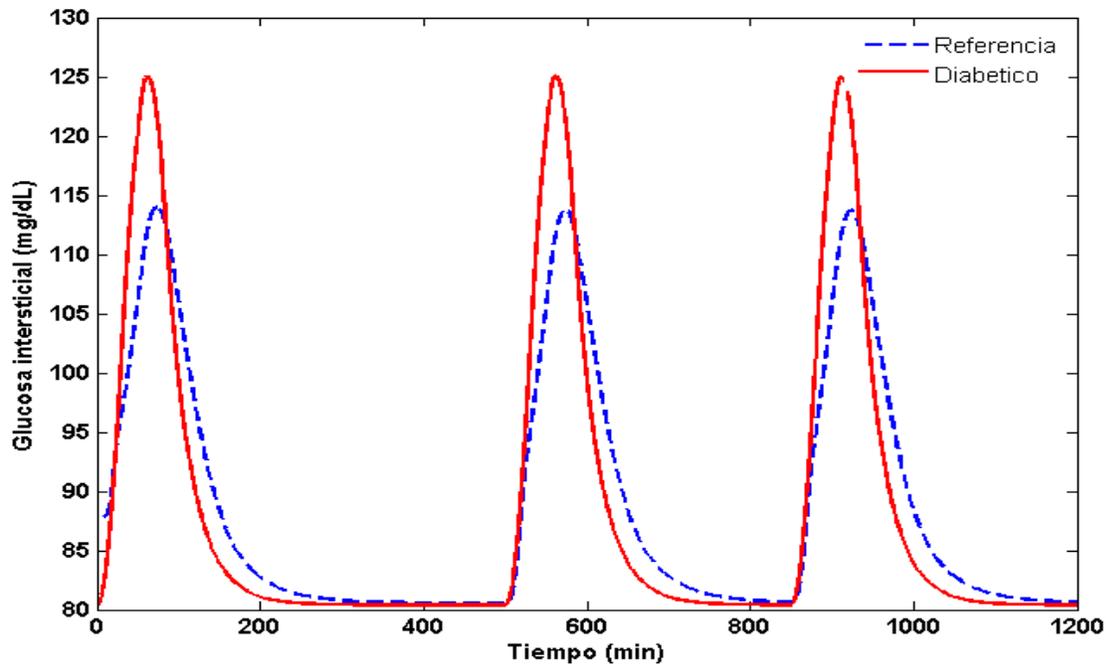


Figura 4.2: Simulación numérica a lazo cerrado utilizando el modelo de Lehmann y Deutsch para la representación del vaciado gástrico.

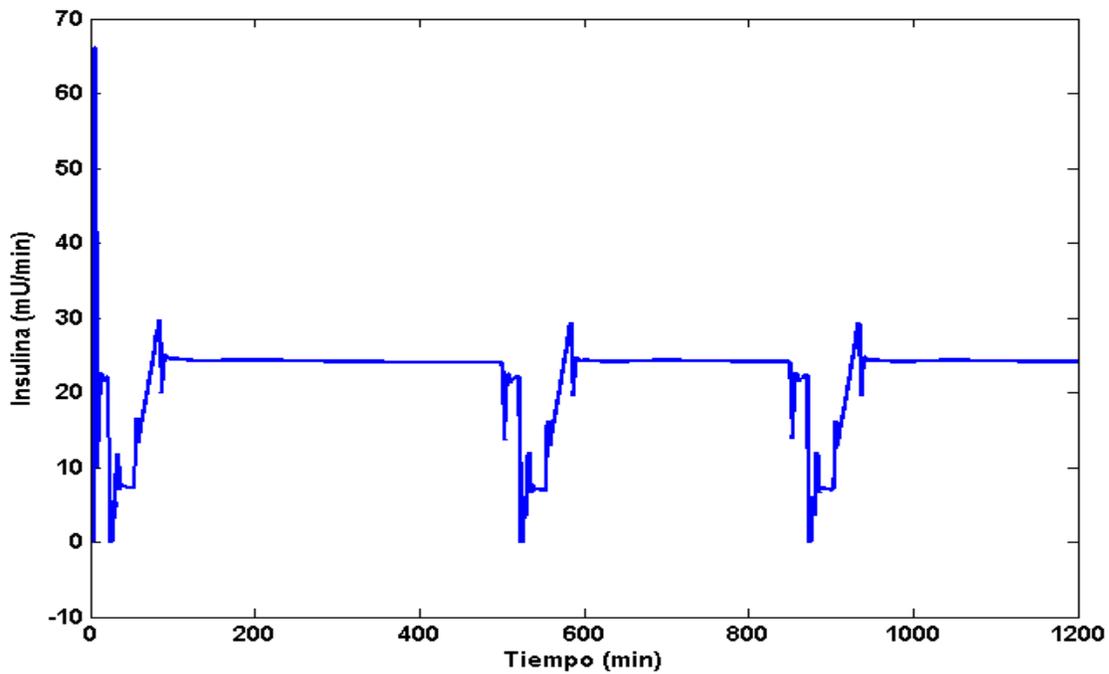


Figura 4.3: Señal de control de Ruiz Velázquez y colaboradores.

En la siguiente sección mostraremos los resultados obtenidos con esta ley de control para una persona diabética pero con alteraciones en el proceso de vaciado gástrico con

dichos resultados y en base a los resultados mostrados en esta sección veremos cómo se comporta la ley de control ante estas variaciones.

4.2. Simulaciones numéricas con variaciones en el proceso de absorción de glucosa.

Los resultados presentados en esta sección se obtuvieron utilizando la ley de control mostrada en la sección anterior al igual que el sistema de referencia propuesto. El principal objetivo de esta sección es evaluar la ejecución de esta ley de control ante variaciones en la ingesta a través de simulaciones numéricas.

4.2.1. Acoplamiento del modelo de Dalla Man con el modelo de Sorensen.

Para la integración del modelo de absorción de glucosa al modelo de la dinámica glucosa-insulina propuesto por Sorensen, utilizaremos la ecuación de la dinámica de la glucosa en el intestino (2.11) en la cual Sorensen considera una tasa relacionada a la ingesta de glucosa (Γ_{meal}), es en esta tasa a través de la cual introduciremos el modelo de absorción de glucosa de la siguiente manera: La salida del sistema de vaciado gástrico será entonces la tasa relacionada a la ingesta de glucosa en el modelo de Sorensen. Esto es:

$$Ra(t) = \Gamma_{meal} \quad (4.3)$$

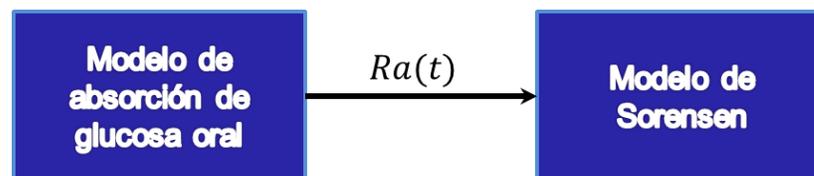


Figura 4.4: Diagrama de bloques modelo Dalla Man-Sorensen.

En la Figura 4.4 se muestra la conexión del modelo de absorción de glucosa oral (también llamado modelo de Dalla Man) con el modelo de Sorensen para DMT1 descrito en el Apéndice A.

4.2.2. Resultados numéricos.

Se utilizó para la ingesta el modelo de Dalla Man, con los valores de parámetros nominales y las cantidades de ingesta (90 g de carbohidratos) utilizadas están basadas en una dieta típica mexicana, ver Figura 4.5.

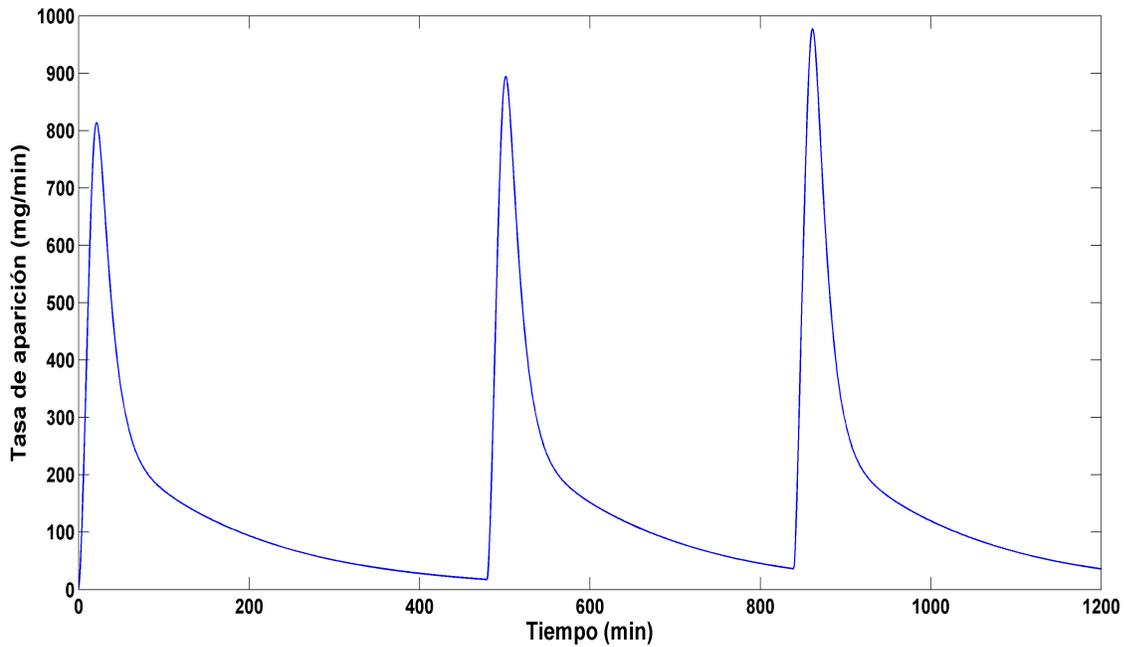


Figura 4.5: Tasa de aparición de glucosa en sangre de un paciente sin alteraciones en el proceso de vaciado gástrico.

Las simulaciones numéricas se realizaron en Matlab utilizando la herramienta Simulink. El diagrama de bloques utilizado se muestra en la Figura 4.6.

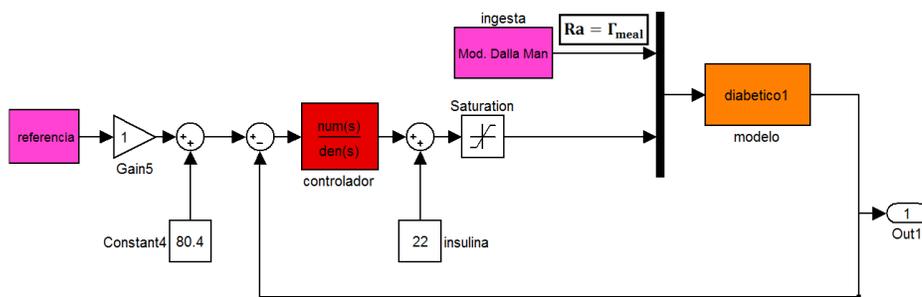


Figura 4.6: Diagrama de bloques donde se incluyen el modelo de referencia, controlador, planta y el modelo de absorción de glucosa oral.

Los resultados obtenidos para el seguimiento se muestran en la Figura 4.7 en la que es posible observar que se cumple el objetivo de control, es decir, que los niveles de glucosa de un diabético siguen a los de una persona sana. A pesar de que el seguimiento no es exacto se logra que el paciente después de la ingesta regrese a valores normales de glucosa en sangre.

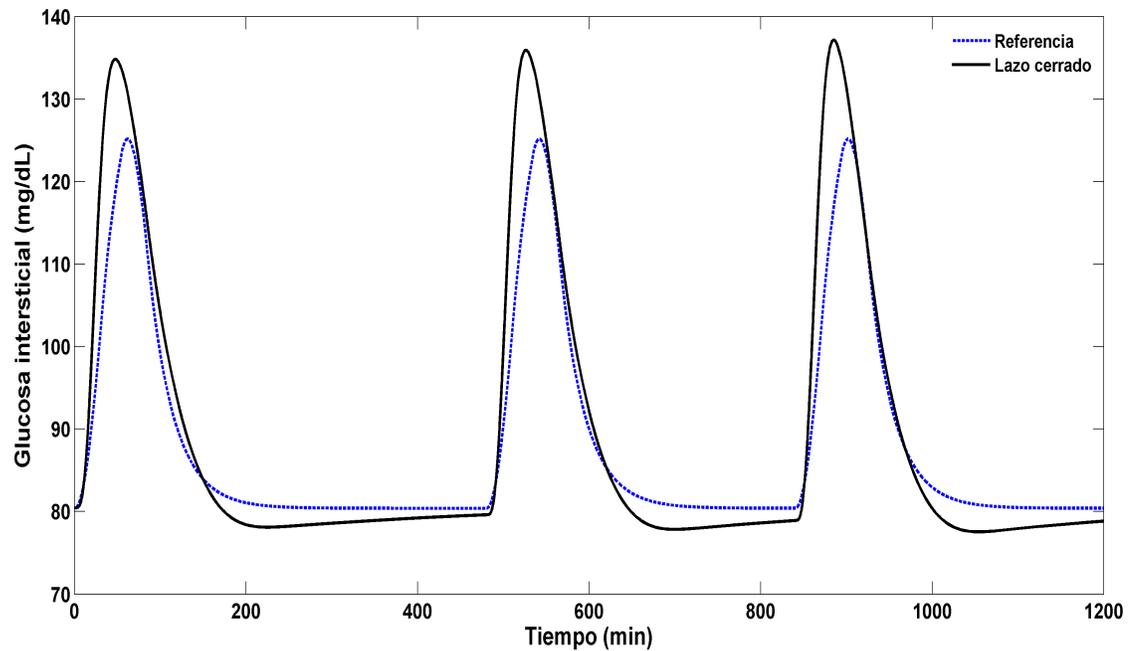


Figura 4.7: Dinámica de la glucosa incluyendo el modelo de absorción de glucosa oral (Modelo de Dalla Man con valores nominales).

Por otro lado en la Figura 4.8 presentamos la señal de control utilizada para la realización del seguimiento la cual representa la cantidad de insulina que es necesario suministrar al paciente para lograr el seguimiento de los niveles de glucosa de una persona no diabética.

Ante la posibilidad de expresar la absorción gástrica y la tasa de aparición de glucosa en plasma de una persona diabética con alteraciones en el proceso de vaciado gástrico, se realizaron simulaciones numéricas a lazo cerrado haciendo variaciones paramétricas en el modelo de absorción de glucosa oral de tal manera que esté represente el vaciado gástrico de un diabético.

Los resultados obtenidos para el seguimiento de una persona diabética con al-

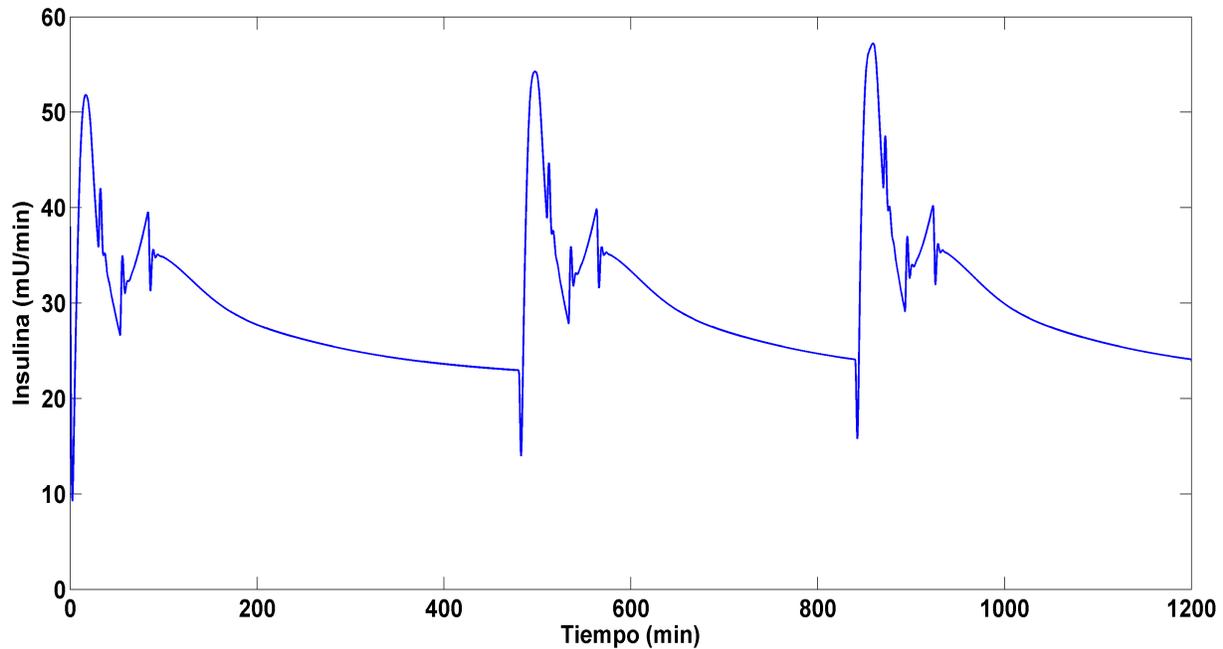


Figura 4.8: Señal del controlador utilizando el Modelo Dalla Man con valores nominales como perturbación.

teraciones en el proceso de vaciado gástrico (esto mediante variaciones paramétricas en el modelo de Dalla Man), se observan en la Figura 4.9. De ésta podemos ver que al igual que en la Figura 4.7, se cumple el objetivo de control. Sin embargo, observamos que el error en este caso es mayor en comparación a los antes expuestos y a los reportados por Ruiz Velázquez y colaboradores. A pesar de que el seguimiento no es exacto se logra que el paciente después de la ingesta regrese a valores normales de glucosa en sangre.

De la Figura 4.5 y la Figura 4.10, donde se muestra la tasa de aparición de glucosa en sangre de una persona diabética sin alteraciones y con alteraciones en el proceso de vaciado gástrico, se puede observar que el tiempo de vaciado gástrico es mayor en una persona diabética, por lo cual, los resultados mostrados en la Figura 4.9 son congruentes debido a que los niveles de glucosa en sangre son mayores y en consecuencia se incrementa el error respecto a la referencia.

En la Figura 4.11 se presenta la señal de control necesaria para lograr el seguimiento con alteraciones en el proceso de vaciado gástrico de un diabético. Es posible observar que el controlador se satura en algunos instantes de tiempo en valores de 66 y 0

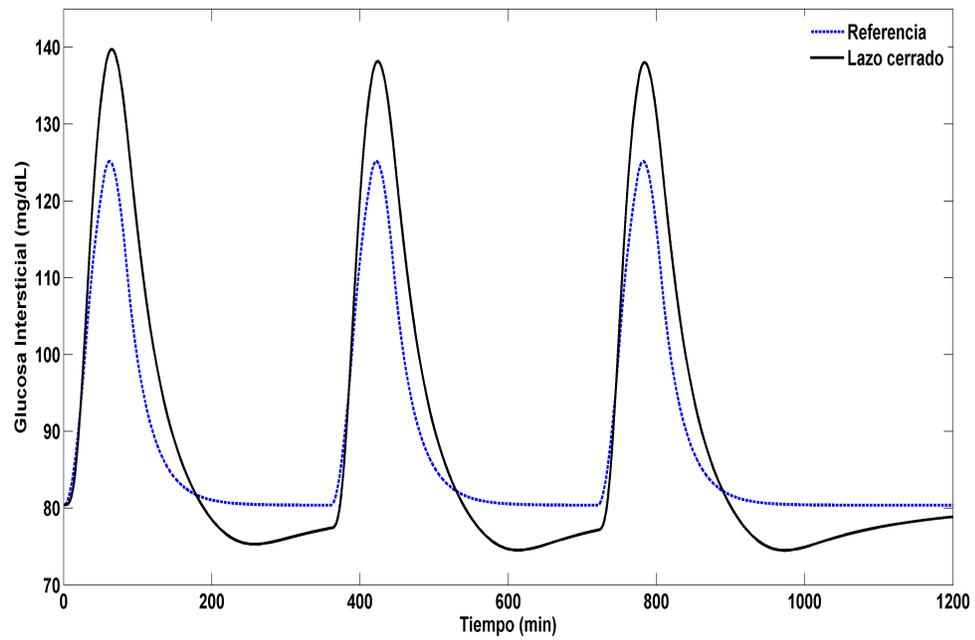


Figura 4.9: Seguimiento lazo cerrado incluyendo el modelo de Dalla Man diabético.

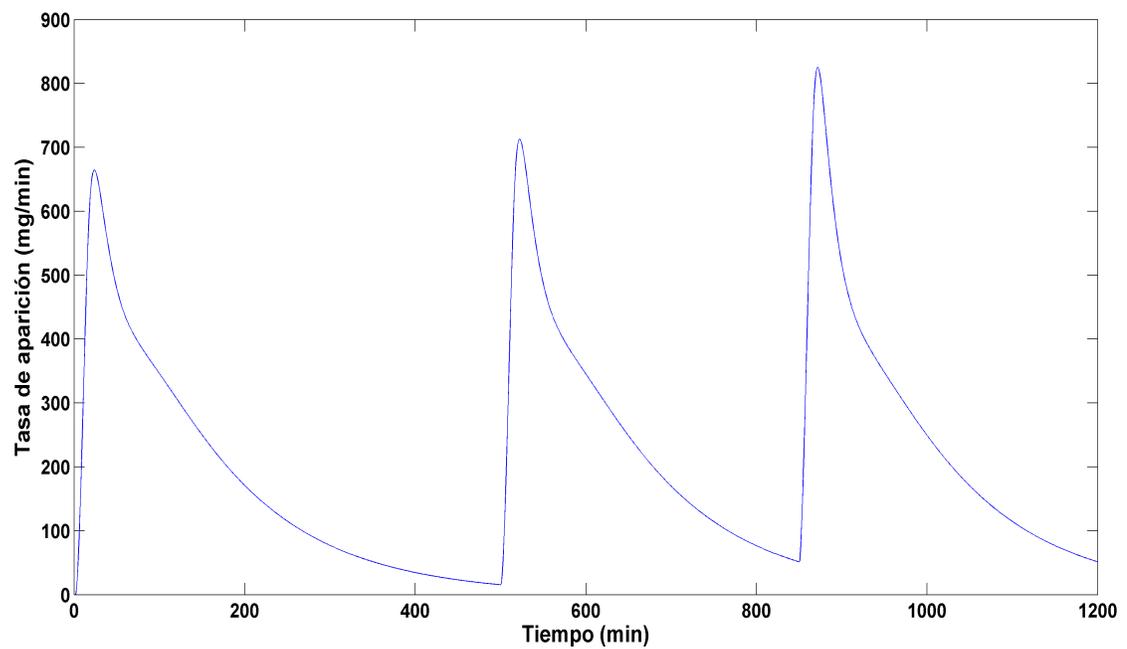


Figura 4.10: Tasa de aparición de glucosa en sangre de un paciente con alteraciones en el proceso vaciado gástrico (familia de plantas).

de plantas que representa la máxima variación paramétrica. Se utiliza la familia de plantas con incertidumbres no estructuradas representada por la ecuación (3.13).

$$W_{im}(s) = \frac{0.7267s^2 + 0.02936s + 0.0002965}{s^2 + 0.1148s + 0.003294}$$

Se sustituye la función de peso W_{im} en la ecuación (4.4) para verificar si el controlador de Ruiz Velázquez y colaboradores [11], cumple con la condición de desempeño robusto ante variaciones en el proceso de absorción de glucosa, esto obteniendo el máximo valor singular, en la Figura 4.12 se muestra la respuesta en frecuencia de la ecuación (4.4) en el cual vemos que se cumple la condición de robustez, esto es; que el máximo valor singular es menor que uno. Por lo tanto podemos decir que la ley de control (4.2) es robusta ante variaciones en la tasa de aparición de glucosa y en la tasa de vaciado gástrico.

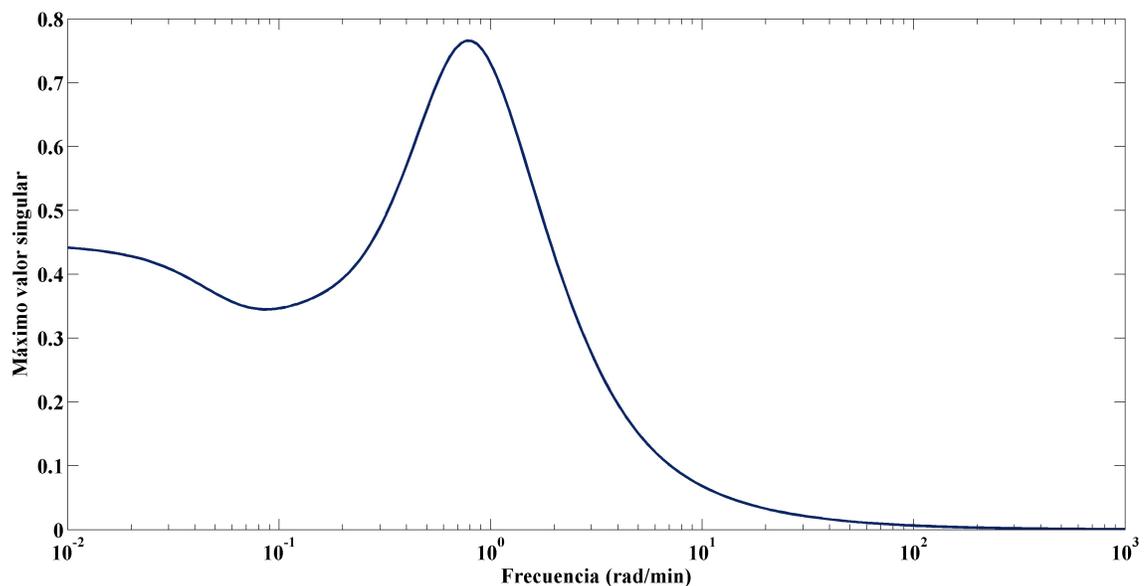


Figura 4.12: Respuesta en la frecuencia de la ecuación (4.4).

En resumen se mostró la integración del modelo de absorción de glucosa en sangre al modelo de Sorensen, esto para comprobar si el controlador compensa variaciones en el proceso de vaciado gástrico. A través de simulaciones numéricas se verificó que los valores de glucosa en sangre de la persona diabética, con alteraciones en el proceso de vaciado gástrico, sigue a los de una persona no diabética, es decir, que los valores de glucosa en sangre de una persona diabética son similares a los de una persona no diabética gracias a la ley de control. Además se garantizó a través de un análisis de robustez en el controlador que éste logra compensar las variaciones asociadas al proceso de vaciado gástrico

Capítulo 5

Conclusiones

Se estudiaron 3 modelos de absorción de glucosa, que incluyen el proceso de vaciado gástrico, reportados en la literatura, de este estudio concluimos que el modelo que representa la dinámica de la tasa de aparición más apegado a la realidad es el propuesto por Dalla Man y colaboradores, ya que en comparación con los datos clínicos reportados en [10] este modelo es el que mejor se aproxima y que considera el tipo de ingesta, dos fases en el estómago y la función de vaciado gástrico depende de la cantidad y tipo de alimento en el estómago.

Se realizó un análisis de estabilidad del modelo de Dalla Man y colaboradores del cual se concluyó que tiene un solo punto de equilibrio y el sistema es asintóticamente estable alrededor del punto $x^* = (0, 0, 0)$.

Se analizó la respuesta en frecuencia considerando variaciones paramétricas acotadas, obteniendo que para todas las combinaciones de parámetros, el sistema mantiene su estabilidad y no se observan fenómenos de resonancia.

El modelo de absorción de glucosa propuesto por Dalla Man y colaboradores se conectó al modelo de Sorensen en la ecuación que describe como varía la concentración de glucosa en intestino, en este sentido, la tasa de aparición de glucosa en plasma se introduce en el parámetro relacionado a la ingesta.

A través de simulaciones numéricas realizadas a lazo cerrado del sistema Dalla-

Sorensen con la ley de control propuesta por Ruiz Vélazquez y colaboradores, obtuvimos que con el controlador logra el seguimiento de los niveles de glucosa de una persona no diabética y dadas las posibilidades de expresar la absorción gástrica de glucosa en un paciente diabético, considerando variaciones paramétricas en el modelo de Dalla Man, se realizaron simulaciones numéricas a lazo cerrado cambiando los parámetros del modelo de Dalla Man de tal forma que represente un paciente diabético. De ambas pruebas se obtuvieron resultados satisfactorios ya que se cumple con el objetivo de control, es decir que el nivel de glucosa de un paciente diabético siga al de una persona no diabética. Sin embargo, notamos que se observa un mayor error en el seguimiento cuando se considera que la aparición de glucosa en sangre corresponde a una persona diabética.

Para analizar la robustez del controlador en el modelo del sujeto diabético tipo 1, ante variaciones en la ingesta relacionadas al proceso de absorción de glucosa, se construyó una familia de plantas de tal manera que represente todas las posibles variaciones del sistema. Como resultado del análisis se concluyó que el controlador es robusto ante dichas variaciones.

Trabajo a futuro

A pesar que con la ley de control logra mantener a la persona diabética con alteraciones en el proceso de absorción en valores normales de glucosa en sangre, la señal de control tiene saturaciones y carece de suavidad, es por esto que se propone como trabajo a futuro rediseñar la ley de control considerando las variaciones en el proceso de absorción de glucosa talque se logre el seguimiento con mayor precisión y se pueda tener suavidad en la señal de control.

Apéndices

Apéndice A

Modelo de la dinámica glucosa-insulina.

A.1. Modelo glucosa.

Para el modelado del compartimento de la glucosa se consideró el cuerpo dividido en seis subcompartimentos fisiológicos (ver Figura A.1):

1. el cerebro representa al sistema nervioso central.
2. el corazón y los pulmones, que representan la parte donde se lleva a cabo el mezclado del volumen vascular al corazón, pulmones y arterias.
3. la periferia, representa el musculo esquelético y el tejido adiposo.
4. el intestino, donde se realiza la absorción de la glucosa de la ingesta.
5. el hígado, órgano donde se realiza el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno.
6. el riñón, cuya principal función es la limpieza de la sangre.

En la Figura A.1 las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo. Los procesos fisiológicos que determinan la producción y absorción de glucosa en los diferentes compartimentos se considera ocurren a una tasa constante o a una tasa que es modelada de manera alineal dependiente de los cambios en la concentración de glucosa,

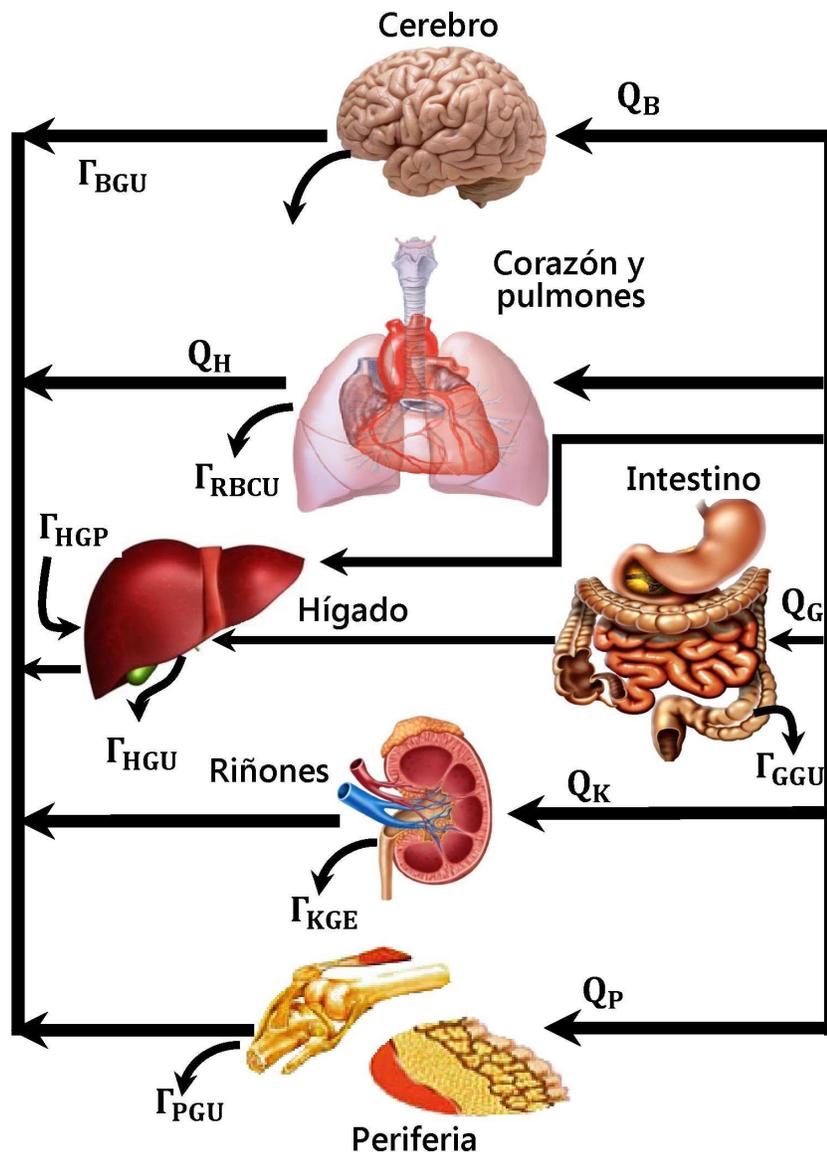


Figura A.1: Modelo fisiológico por compartimentos del metabolismo de la glucosa.

insulina y glucagon. A estos procesos se les llaman tasas metabólicas. A través de las tasas metabólicas es que se acoplan el modelo de glucosa a los modelos de insulina y glucagon. El balance de masa para estos seis subcompartimentos da como resultado ocho ecuaciones diferenciales ordinarias con una parte alineal debida al modelado de las tasas metabólicas de producción y absorción de glucosa. A continuación se presenta el subsistema de ecuaciones obtenido para el modelo de glucosa.

Cerebro (tejido vascular)

$$\dot{G}_{BV} = \frac{Q_B^G}{V_{BV}^G}(G_H - G_{BV}) - \frac{V_{BI}}{V_{BV}^G T_B}(G_{BV} - G_{BI}) \quad (\text{A.1})$$

Cerebro (tejido intersticial)

$$\dot{G}_{BI} = \frac{1}{T_V}(G_{BV} - G_{BI}) - \frac{\Gamma_{BGU}}{V_{BI}} \quad (\text{A.2})$$

Corazón y pulmones

$$\dot{G}_H = \frac{1}{V_H^G}(Q_B^G G_{BV} + Q_L^G G_L + Q_K^G G_K + Q_P^G G_{PV} - Q_H^G G_H - \Gamma_{RBCU}) \quad (\text{A.3})$$

Hígado

$$\dot{G}_L = \frac{1}{V_L^G}(Q_G^G G_G - Q_L^G G_L + \Gamma_{HGP} - \Gamma_{HGU}) \quad (\text{A.4})$$

Riñones

$$\dot{G}_K = \frac{Q_K^G}{V_K^G}(G_H - G_K) + \frac{\Gamma_{KGE}}{V_K^G} \quad (\text{A.5})$$

Periferia (tejido vascular)

$$\dot{G}_{PV} = \frac{Q_P^G}{V_{PV}^G}(G_H - G_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{PV}^G}(G_{PV} - G_{PI}) \quad (\text{A.6})$$

Intestino

$$\dot{G}_G = \frac{Q_G^G}{V_G^G}(G_H - G_G) + \frac{1}{V_G^G}(\Gamma_{meal} - \Gamma_{GGU}) \quad (\text{A.7})$$

Periferia (tejido intersticial)

$$\dot{G}_{PI} = \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{PI}}(G_{PV} - G_{PI}) + \frac{\Gamma_{PGU}}{V_{PI}} \quad (\text{A.8})$$

A.2. Modelo de insulina.

Para el modelo del compartimento de la insulina al igual que con el modelo de la glucosa se consideran los mismos subcompartimentos. El esquema fisiológico para obtener el modelo de la dinámica de insulina se muestra en la Figura A.2, sin embargo, no se considera el acceso a los espacios de tejido extravascular en los compartimentos de cerebro.

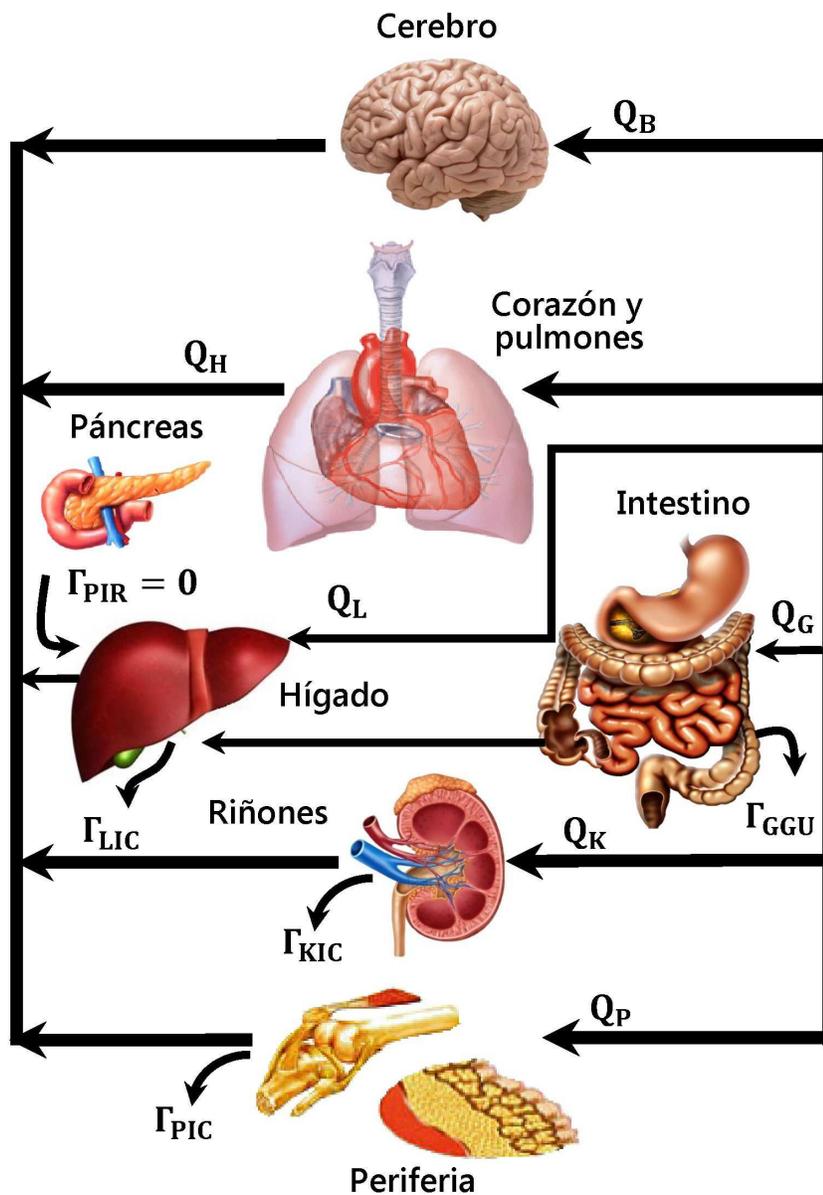


Figura A.2: Modelo fisiológico por compartimentos de la insulina.

Las ecuaciones de balance de masa obtenidas para el modelo de insulina generan un subsistema de siete ecuaciones diferenciales ordinarias lineales, dado que consideramos el modelo para DMT1, la ecuación de la concentración de insulina en el hígado se considera nulo. Las unidades que se utilizan son miliunidades de insulina.

Cerebro

$$\dot{I}_B = \frac{Q_B^I}{V_B^I}(I_H - I_B) \quad (\text{A.9})$$

Corazón y pulmones

$$\dot{I}_H = \frac{1}{V_H^I}(Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H) \quad (\text{A.10})$$

Intestino

$$\dot{I}_H = \frac{1}{V_H^I}(Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H) \quad (\text{A.11})$$

Hígado

$$\dot{I}_L = \frac{1}{V_L^I}(Q_H^I I_H + Q_G^I I_G - Q_L^I I_L + \Gamma_{PIR} - \Gamma_{LIC}) \quad (\text{A.12})$$

Riñones

$$\dot{I}_K = \frac{Q_K^I}{V_K^I}(I_H - I_K) - \frac{\Gamma_{KIC}}{V_K^I} \quad (\text{A.13})$$

Periferia (tejido vascular)

$$\dot{I}_H = \frac{Q_P^I}{V_{PV}^I}(I_H - I_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I} I_{PV} + \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I} I_{PI} \quad (\text{A.14})$$

Periferia

$$\dot{I}_{PI} = \frac{1}{T_P^I}(I_{PV} - I_{PI}) + \frac{\Gamma_{PIC}}{V_{PI}} \quad (\text{A.15})$$

A.3. Modelo glucagon.

Para obtener el modelo del glucagon se utilizo solamente un compartimento fisiológico que representa al cuerpo humano completo. El glucagon es removido del cuerpo a una tasa lineal relacionada con su nivel de plasma; y la liberación pancreática de glucagon puede ser modelada como una función alinear de las concentraciones arteriales de glucosa e insulina. La ecuación del balance de masa para el modelo del glucagon es la siguiente:

$$\dot{G}_C = \frac{1}{V_G^{GC}}(\Gamma_{PGR} - \Gamma_{PGC}) \quad (\text{A.16})$$

A.4. Rutas Metabólicas.

Las rutas metabólicas son los procesos fisiológicos asociados a la producción y absorción de glucosa, insulina o glucagon. En seguida se muestran las ecuaciones de las rutas metabólicas propuestas por Sorensen [10].

Rutas metabólicas de la glucosa

Ruta de toma de glucosa por el cerebro:

$$\Gamma_{BGU} = 70 \text{ mg/dl}$$

Ruta de toma de glucosa por los glóbulos rojos:

$$\Gamma_{RBGU} = 10 \text{ mg/dl}$$

Ruta de toma de glucosa por los intestinos:

$$\Gamma_{GGU} = 20 \text{ mg/dl}$$

Ruta de toma de glucosa por la periferia:

$$\Gamma_{PGU} = M_{PGU}^I M_{PGU}^G \Gamma_{PGU}^B$$

donde

$$\begin{aligned}\Gamma_{PGU}^B &= 35 \text{ mg/min}, M_{PGU}^G = 0.0098G_{PI} \\ M_{PGU}^I &= 7.03 + 6.52 \tanh[0.338(I_{PI}^N - 5.82)]\end{aligned}$$

Ruta de producción de glucosa hepática:

$$\Gamma_{HGP} = M_{HGP}^I M_{HGP}^{GC} M_{HGP}^G \Gamma_{HGP}^B$$

$$\frac{d}{dt}[M_{HGP}^I] = \frac{1}{\tau_I}[M_{HGP}^{I\infty} - M_{HGP}^I] \quad (\text{A.17})$$

donde:

$$r_{HGB}^I = 155 \text{ mg/min}, \tau_I = 25 \text{ min}, M_{HGP}^{I\infty} = 1.21 - 1.14 \tanh[1.66(I_L^N - 0.89)]$$

$$M_{HGP}^{GC} = M_{HGP}^{GC_0} - f_2, M_{HGP}^{GC_0} = 2.7 \tanh[0.39G_C^N]$$

$$\frac{d}{dt}[f_2(t)] = \frac{1}{\tau_{GC}} \left[\frac{M_{HGP}^{GC_0} - 1}{2} - f_2 \right] \quad (\text{A.18})$$

donde:

$$\tau_{GC} = 65 \text{ min}, M_{HGP}^G = 1.42 + 1.42 \tanh[0.62(G_L^N - 0.497)]$$

Absorción de glucosa por el hígado:

$$\frac{d}{dt}[M_{HGU}^I(t)] = \frac{1}{\tau_i} [M_{HGU}^{I\infty} - M_{HGU}^I] \quad (\text{A.19})$$

$$\text{donde } r_{HGU}^B = 20 \text{ mg/min}, M_{HGU}^G = 5.66 + 5.66 \tanh[2.44(G_L^N - 1.48)]$$

$$M_{HGU}^{I\infty} = 2 \tanh[0.55I_L^N]$$

Secreción de glucosa por el riñón:

$$\Gamma_{KGE} = 71 + 71 \tanh[0.11(G_K - 460)] \quad \text{para } 0 < G_K < 460 \text{ mg/min}$$

$$\Gamma_{KGE} = -330 + 0.872G_K \quad \text{para } G_K > 460 \text{ mg/min}$$

Rutas metabólicas de la insulina.

Ruta de remoción de insulina por el hígado:

$$\Gamma_{LIC} = F_{LIC}[Q_A^I I_H + Q_G^I I_G + \Gamma_{PIR}] \quad \text{donde} \quad F_{LIC} = 0.40$$

Ruta de remoción de insulina por el riñón:

$$\Gamma_{KIC} = F_{KIC}[Q_K^I I_K] \quad \text{donde} \quad F_{KIC} = 0.30$$

Ruta de remoción de insulina por la periferia:

$$\Gamma_{PIC} = \frac{I_{PI}}{\left[\left(\frac{1-F_{PIC}}{F_{PIC}} \right) \left(\frac{1}{Q_P} \right) - \left(\frac{T_P^I}{V_{PI}} \right) \right]} \quad \text{donde} \quad F_{PIC} = 0.15$$

Ruta de liberación de insulina:

$$\Gamma_{PIR} = 0$$

Ya que el modelo representa el metabolismo de una persona con DMT1.

Rutas metabólicas del glucagon.

Remoción de glucagon del plasma

$$\Gamma_{PGC} = 9.10 \text{ ml/min}$$

Liberación pancreática del glucagon

$$\Gamma_{PGR} = M_{PGR}^G M_{PGR}^I r_{PGR}^B$$

con

$$M_{PGR}^G = 2.93 - 2.1 \tanh[4.18(G_H^N - 0.61)]$$

$$M_{PGR}^I = 1.31 - 0.61 \tanh[1.06(I_H^N - 0.47)]$$

Los parámetros utilizados en el modelo de la glucosa, insulina y glucagon son lla-

mados, por su naturaleza, parámetros hemodinámicos; mientras que los parámetros relacionados a las tasas metabólicas son llamados parámetros metabólicos.

A.5. Nomenclatura del modelo de Sorensen.

Variables

G =	Concentración de glucosa (mg/dl).	Γ =	Tasa metabólica.
I =	Concentración de insulina (mg/dl).	V =	Volumen (dl).
Q =	Flujo sanguíneo vascular (dl/min).	T =	Tiempo de difusión transcapilar (min).
f_2 =	Variable auxiliar del efecto del glucagon en la producción hepática de glucosa.	t =	Tiempo (min).

Primer subíndice (compartimento fisiológico):

B =	Cerebro.	G =	Intestino.
H =	Corazón y pulmones.	K =	Riñones.
L =	Hígado.	P =	Periferia.

Segundo subíndice (subcompartimento fisiológico):

V =	Espacio de fluido vascular.	I =	Espacio de fluido intersticial.
-------	-----------------------------	-------	---------------------------------

Subíndices de las rutas metabólicas:

BGU =	Absorción de glucosa en el cerebro.	KGE =	Excreción de glucosa en los riñones.
GGU =	Utilización de glucosa en el intestino.	PIR =	Liberación de insulina periférica.
HGP =	Producción hepática de glucosa.	LIC =	Utilización de insulina en el hígado.
HGU =	Absorción hepática de glucosa.	KIC =	Utilización de insulina en el riñón.
$RBCU$ =	Absorción de glucosa en las células rojas de la sangre.	PGU =	Absorción de glucosa en el tejido periférico.

Primer supraíndice:

G =	Modelo de glucosa.	B =	Valor basal.
I =	Insulina.	N =	Valor nominal.
Γ =	Glucagon.		

Segundo supraíndice:

0 =	Valor inicial.
-------	----------------

Bibliografía

- [1] Martínez L. R. (2006), Manual del pie diabético. Editorial tecnológica de Costa Rica.
- [2] World Health Organization (1999), Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus, Geneva.
- [3] Organización Mundial de la Salud (1994), Prevención de la diabetes mellitus, Informe de un Grupo de Estudio de la OMS, Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- [4] Federación Internacional de Diabetes, www.idf.org .
- [5] Pørksen N. (2002), The in vivo regulation of pulsatile insulin secretion, *Diabetologia* 45.1, 3-20.
- [6] Cobelli C., Renard E., Kovatchev B. (2011), Artificial pancreas: past, present, future, *Diabetes* 60.11, 2672-2682.
- [7] Hernandez A. G. (2010), Tratado de nutrición: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición (Vol. 1), editorial medica panamericana.
- [8] Camilleri M. (2007), Diabetic gastroparesis, *New England Journal of Medicine* 356.8, 820-829.
- [9] Dalla M. C., Camilleri M., Cobelli C. (2006), A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 53.12, 2472-2478.
- [10] Sorensen J. T. (1985), A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes, Department of Chemical Engineering, Massachusetts Institute of Technology.
- [11] Ruiz V. E., Femat R., Campos D. D. U. (2004), Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking H_∞ problem, *Control Engineering Practice* 12.9, 1179-1195.

- [12] Parker R. S., Doyle F. J., Ward J. H., Peppas N. A. (2000), Robust H_∞ glucose control in diabetes using a physiological model, *AICHE Journal* 46.12, 2537-2549.
- [13] Lehmann E. D., Deutsch T. (1992), A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus, *Journal of biomedical engineering* 14.3, 235-242.
- [14] Elashoff J. D., Reedy T. J., Meyer J. H. (1982), Analysis of gastric emptying data, *Gastroenterology* 83.6, 1306-1312.
- [15] Díaz R. M., Díaz R. E. R. (2007). *Trastornos Motores del aparato digestivo*, Ed. Médica Panamericana.
- [16] Seeley R. (2004), *Anatomy & Physiology, Sixth Edition*, McGraw-Hill.
- [17] <http://www.vitonica.com/alimentos/cuanto-tarda-el-estomago-en-digerir-los-alimentos>.
- [18] Guyton A. C., Hall J. E., Guyton A. C. (2006). *Tratado de fisiología médica*, Elsevier Brasil.
- [19] Williams M. H. (2002), *Nutrición para la salud la condición física y el deporte*, Editorial Paidotribo.
- [20] Rundles R. W. (1945), Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases, *Medicine* 24.2, 111-160.
- [21] Kassander P. (1958), Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabeticorum), *Annals of Internal Medicine* 48.4, 797-812.
- [22] Horowitz M., Edelbroek M., Fraser R, Maddox A., Wishart J. (1991), Disordered gastric motor function in diabetes mellitus: recent insights into prevalence, pathophysiology, clinical relevance and treatment, *Scandinavian journal of gastroenterology* 26.7, 673-684.
- [23] Kong MF., Horowitz M., Jones K. L., Wishart J. M., Harding P. E. (1999), Natural history of diabetic gastroparesis, *Diabetes Care* 22.3, 503-507.
- [24] Kuo B. (1996), *Sistemas de Control Automático, Séptima Edición*, Prentice-Hall Hispanoamericana.
- [25] Engelberg S. (2005), *A mathematical introduction to control theory (Vol 2)*, Imperial College Press.
- [26] Marliss E. B., Murray F. T., Stokes E. F., Zinman B., Nakhooda A. F., Denoga A., Leibel B. S., Albisser A. M. (1977), Normalization of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas, *Diabetes* 26.7, 663-672.

- [27] Guyton J. R., Foster R. O., Soeldner J. S., Tan M. H., Kahn C. B., Koncz L., Gleason R. E. (1978), A model of glucose-insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release, *Diabetes* 27.10, 1027-1042.
- [28] Dalla M. C., Rizza R. A., Cobelli C. (2007), Meal simulation model of the glucose-insulin system, *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 54.10, 1740-1749.
- [29] Khalil H. K. (1996), *Nonlinear systems*, Prentice Hall.
- [30] Zhou K., Doyle J. C., Glover K. (1996), *Robust and optimal control*, Prentice Hall.
- [31] Aguilar M. (2001), Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus: Un debate permanente, *Avances en diabetología* 17.3, 133-140.