



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

POSGRADO EN CIENCIAS APLICADAS

**Inclusión de bioseñales como funciones
de peso en un sistema de control retroalimentado para
manejo de glucemia en Diabetes Mellitus Tipo 1**

Tesis que presenta

Griselda Quiroz Compeán

Para obtener el grado de

Doctor en Ciencias Aplicadas

En la opción de

Control y Sistemas Dinámicos

Director de la Tesis:

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

San Luis Potosí, S.L.P., Octubre de 2008



Constancia de aprobación de la tesis

La tesis **Inclusión de bioseñales como funciones de peso en un sistema de control retroalimentado para manejo de glucemia en Diabetes Mellitus Tipo 1**, presentada para obtener el Grado de Doctor en Ciencias Aplicadas en la opción Control y Sistemas Dinámicos, fue elaborada por **Griselda Quiroz Compeán** y aprobada el **14 de Octubre de 2008** 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. Jesús Leyva Ramos
(Sinodal)

Dr. Daniel Alejandro Melchor Aguilar
(Sinodal)

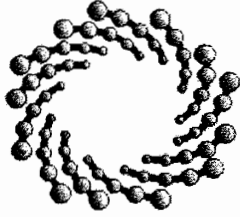
Dra. Gloria Patricia Pérez Cornejo
(Sinodal)



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 (180880), apoyos financieros de los proyectos con No. de referencia 48307-R y 55951, y del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A. C.



IPICYT

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 006 del Libro Primero de Actas de Exámenes de Grado del Programa de Doctorado en Ciencias Aplicadas en la opción de Control y Sistemas Dinámicos está asentado lo siguiente:

En la ciudad de San Luis Potosí a los 14 días del mes de octubre del año 2008, 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. Jesús Leyva Ramos	Presidente	IPICYT
Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores	Secretario	IPICYT
Dr. Daniel Alejandro Melchor Aguilar	Sinodal	IPICYT
Dra. Gloria Patricia Pérez Cornejo	Sinodal externo	UASLP
Dra. Marcia Hiriart Urdanivia	Sinodal externo	UNAM

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

DOCTORA EN CIENCIAS APLICADAS EN LA OPCIÓN DE CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

sustentó la C.

Griselda Quiroz Compeán

sobre la Tesis intitulada:

Inclusión de bioseñales como funciones de peso en un sistema de control retroalimentado para manejo de glucemia en Diabetes Mellitus 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 13:30 horas, procediendo a la firma del Acta los integrantes del Jurado. Dando fé 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 14 días del mes de octubre de 2008.

L.C.C. Ivonne Lizette Cuevas Velez
Jefa del Departamento de Asuntos Escolares

Dr. Marcial Bonilla Martín
Secretario Académico



A todos los rostros de mi fuerza

Agradecimientos

Deseo agradecer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por otorgarme la beca No. 180880 para realizar mis estudios de doctorado, así como la beca para la formación de doctores No. 55951. Además agradezco a la Comisión de Becas del IPICYT por los apoyos especiales que me otorgaron durante mi estancia en el posgrado.

Agradezco al Dr. Ricardo Femat por haber dirigido mi formación académica y, sobre todo, por ser mi mentor. Además, por el otorgamiento de una beca a través del proyecto de ciencia básica de CONACyT: “Regulación mediante dispositivos con retroalimentación del nivel de glucosa en sangre humana basada en teoría de control”, No. 48307-R.

Agradezco al grupo de sinodales: Dra. Gloria Patricia Pérez Cornejo, Dra. Marcia Hiriart Urdanivia, Dr. Daniel Melchor Aguilar y Dr. Jesús Leyva Ramos, por sus comentarios sobre esta tesis. En especial a la Dra. Gloria Patricia Pérez Cornejo, por el tiempo que me concedió durante varios meses y por todas sus enseñanzas sobre fisiología.

Agradezco al Dr. Rafael Rubio y al Dr. Manuel Rodríguez de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, por aceptarme como alumna *exoficio* en el curso *Fisiología humana*.

Agradezco al Dr. Eduardo Ruiz Velázquez por las discusiones sobre esta tesis y las colaboraciones surgidas a raíz de ellas.

Agradezco a los miembros del Laboratorio para la Biodinámica y Sistemas Alineales: Gonzalo Barajas, Crescencio Hernández Rosales, Aurora Espinoza Valdez, Luis Enrique Bravo Vilchiz, Claudia Patricia Flores Guitiérrez, Francisca Rosales Núñez, Gerardo Lara y Martín Méndez; por todo su tiempo y comentarios durante los seminarios de grupo y discusiones en general, pero principalmente por su disposición, compañerismo y amistad.

Además, quiero agradecer a todos mis compañeros de la maestría en Ciencias Aplicadas, quienes han sido parte sustancial en mi formación, tanto académica como personal. En especial a mis compañeros de cubículo Beatriz Tristán Tristán y José Miguel Sosa Zúñiga; a Felipe Pineda, agregado sociocultural del cubículo y a Eduardo Medina Roldán por (a pesar de la distancia) su ayuda técnica en LaTeX, Inglés y otras cosas más mundanas.

Agradezco a una serie de personas que me apoyaron en un sinnúmero de cosas, en especial a Victor Mata por su excelente labor como bibliotecario, a la Coordinadora de la División de Matemáticas Aplicadas Dra. Ilse Cervantes Camacho y a la asistente de la misma División, Lic. Elizabeth Ruiz.

Finalmente, quiero otorgar un agradecimiento especial a toda mi familia: Francisco Quiroz Puente, Alejandra Compeán Rangel, Roberto, Laura y Francisco Quiroz Compeán, Da-

niela y Mariana Quiroz Cárdenas, Jesús Roberto Quiroz Puente, Sebastián Balderas Quiroz, Adán Balderas y Gloria Puente; por (entre miles de cosas) su omnipresente apoyo para lo que he decidido ser y hacer. Así como a mis amigos: Claudia González, Leonardo Hernández, Ana Laura Elías, Gabriela Uribe, Dulce Partida, Adriana González, Carlos Alejo, Guillermo Reyes y Luis García. A todos ellos, gracias por compartir conmigo un poco de su tiempo y de su ánimo.

Contenido

Constancia de aprobación de tesis	ii
Créditos institucionales	iii
Dedicatoria	v
Agradecimientos	vi
Contenido	viii
Lista de figuras	x
Lista de tablas	xiii
Acrónimos	xiv
Notación	xv
Resumen	xvi
Abstract	xvii
1 Introducción	1
1.1 La Diabetes Mellitus	1
1.2 Definición y clasificación de la Diabetes Mellitus	2
1.3 Etiología, clasificación y tratamiento de la DMT1	4
1.4 Hacia el desarrollo de un páncreas endocrino artificial	5
1.5 Aplicación de técnicas de control en el manejo de glucemia en DMT1	6
1.6 Acerca de la presente tesis	8
2 Escenarios metabólicos y bioseñales	10
2.1 Notas preliminares sobre Metabolismo de hidratos de carbono	10
2.1.1 Metabolismo de hidratos de carbono	11
2.1.2 Homeostasis de glucosa	11
2.2 Escenarios metabólicos y bioseñales relacionadas	13
2.2.1 Hiperglucemia e insulina	13
2.2.2 Ejercicio y lactato	15
2.2.3 Hipoglucemia y adrenalina	17
3 Identificación de funciones de transferencia de bioseñales	20
3.1 Principios de identificación entrada-salida y reducción de orden	20
3.1.1 Técnica ARX	21
3.1.2 Reducción de modelos por truncación balanceada	25
3.2 Identificación de una restricción de la señal de control	28
3.2.1 Cálculo de la función de transferencia glucosa-insulina	28
3.2.2 Reducción de la función de transferencia CGS-insulina	30

3.3	Función de transferencia de glucosa a lactato	32
3.4	Función de transferencia de glucosa a adrenalina	35
4	Diseño de controladores de glucosa con funciones de peso de bioseñales	40
4.1	Modelo del metabolismo de glucosa en DMT1	41
4.1.1	Subsistema de la glucosa	41
4.1.2	Subsistema de insulina	43
4.1.3	Subsistema de glucagon	44
4.1.4	Rutas Metabólicas	44
4.1.5	Nomenclatura y parámetros nominales del Modelo de Sorensen	46
4.2	Equilibrio y sensibilidad paramétrica del modelo de Sorensen	48
4.2.1	Sensibilidad de soluciones ante parámetros metabólicos	49
4.3	Preliminares de diseño de controladores H_∞	53
4.3.1	Condiciones de controlabilidad, observabilidad, estabilizabilidad y detectabilidad	54
4.3.2	Ecuaciones algebraicas de Riccati	55
4.3.3	Existencia de un control H_∞ admisible	56
4.4	Diseño de tres controladores H_∞ para el control de glucosa	58
4.4.1	Controlador K	59
4.4.2	Controlador K_{pe}	63
4.4.3	Controlador K_{bio}	65
4.5	Discusión sobre K , K_{pe} y K_{bio}	69
5	Conclusiones y trabajo futuro	73
5.1	Conclusiones	74
5.2	Trabajo futuro	74
	Referencias	76
	Anexo	82

Lista de figuras

1.1	Distribución geográfica del número de muertes atribuidas al padecimiento de DM. (Traducción al Español de imagen proporcionada por la Federación Internacional de Diabetes (FID) [4]).	2
1.2	Prevalencia de la DM en el mundo del año 2000 al 2030. Se estima que en este lapso la prevalencia aumentará del 2.8% al 4.4%. (Traducción al Español de imagen proporcionada por la FID [4] y basada en los resultados reportados por Wild <i>et al.</i> [6]).	3
2.1	Esquema del metabolismo de la glucosa. La línea azul muestra la ruta de la glucogenólisis y la ruta verde la de gluconeogénesis [18].	12
2.2	Concentración de insulina en respuesta a un estímulo de glucosa. En la gráfica se pueden apreciar las dos fases del patrón de secreción de insulina de un páncreas sano. (Traducción al Español de la Figura 1.A en [54]).	15
2.3	Diagrama esquemático de las bioseñales y sus escenarios metabólicos asociados.	19
3.1	Diagrama básico para la obtención de un modelo ARX.	21
3.2	Gráfica ilustrativa para la obtención de los parámetros θ de un modelo utilizando la técnica de mínimos cuadrados.	23
3.3	Datos experimentales usados para obtener la función de transferencia de la relación CGS-insulina. Los experimentos muestran la respuesta bifásica del patrón temporal de secreción de insulina en respuesta a una ingesta de glucosa. (Traducción al Español de las gráficas del experimento 4 de la Figura 1 en [53]).	29
3.4	Respuesta en frecuencia de funciones de transferencia identificadas para la reducción de G_u	31
3.5	Concentración arterial de glucosa (a) y lactato (b) de individuos sanos (línea punteada), en estado de postabsorción (*), ejercicio y recuperación. (Traducción al Español de las figuras 1 y 5.A en [86]).	33
3.6	Gráfica para la selección de orden del modelo matemático que representa la relación CGS y lactato. Las barras amarillas son las estimaciones hechas con el criterio de mínimos cuadrados, en donde la mejor aproximación está marcada por la barra roja. Se seleccionó trabajar con un modelo de cuarto orden (Flecha negra).	34
3.7	Concentración de lactato en respuesta al cambio en la CGS durante un escenario de ejercicio. La línea negra muestra los datos experimentales reportados en [86]. Las líneas restantes son respuestas de cuatro modelos aproximados mediante la técnica ARX. La línea <i>Lac4</i> corresponde al modelo representado por la ecuación (3.41).	35
3.8	Concentración de glucosa y adrenalina en sangre durante un escenario de hipoglucemia inducido por suministro exógeno de insulina en un individuo sano de 39 años. (Traducción al Español de la Figura 2.B en [55]).	36

3.9	Gráfica para la selección de orden del modelo matemático que representa la relación CGS y lactato. Se seleccionó un modelo de segundo orden con cuatro parámetros en total (flecha negra).	37
3.10	Valores de concentración de adrenalina en sangre. La línea negra muestra los valores experimentales reportados en [55] y las demás los valores aproximados mediante las funciones de transferencia identificadas por el método ARX.	38
4.1	Esquema comparativo entre los elementos fisiológicos relacionados en la homeostasis de glucosa (a la izquierda) y las herramientas tecnológicas útiles para el restablecimiento artificial de la homeostasis de glucosa en individuos con DMT1 (a la derecha).	40
4.2	Modelo fisiológico por compartimentos del metabolismo de glucosa.	42
4.3	Solución de la ecuación de sensibilidad (4.29) con respecto a la componente x_3 .	51
4.4	Evolución de la concentración de glucosa arterial x_3 durante tres días, cuando hay ingesta de carbohidratos y variaciones de 50% y 150% del valor nominal de los parámetros η_3 , η_4 y η_6 .	52
4.5	Esquema general de un sistema interconectado con enfoque de LFT.	53
4.6	Sistema interconectado auxiliar.	57
4.7	Sistema básico de control de glucosa en DMT1.	58
4.8	Diagrama de bloques para el diseño del controlador robusto H_∞ propuesto en [38] y retomado para el diseño del controlador K .	59
4.9	Implementación numérica de K .	62
4.10	Señal de control generada por el controlador K (línea continua azul), comparada con aquellas generadas por los controladores de Parker <i>et al.</i> [37] (línea de puntos); Ruiz-Velázquez <i>et al.</i> [38] (línea de guiones) y la señal de referencia (línea sólida negra).	63
4.11	Concentración de glucosa en sangre en respuesta a la acción del K (línea continua azul); comparada con las respuestas de los controladores de Parker <i>et al.</i> [37] (línea de puntos); Ruiz-Velázquez <i>et al.</i> [38] (línea de guiones) y la señal de referencia (línea sólida negra).	63
4.12	Diagrama de bloques de un sistema de control de glucosa en DMT1 con restricción en la frecuencia de la señal de control.	64
4.13	Implementación numérica de K_{pe} .	65
4.14	Señal de control generada por el controlador K_{pe} (línea continua azul); comparada con aquellas generadas por los controladores de Parker <i>et al.</i> [37] (línea de guiones); Ruiz-Velázquez <i>et al.</i> [38] (línea continua negra) y el controlador K [41] (línea de puntos).	66
4.15	Señal de salida (CGS) ante una perturbación por ingesta de carbohidratos. En la figura se muestra el seguimiento de la CGS en un paciente con DMT1 bajo el control K_{pe} (línea continua azul) con respecto a la señal de referencia de una persona sana (línea continua negra gruesa) y comparada con las respectivas señales de salida bajo los controladores en [37] (línea de guiones), en [38] (línea continua negra) y K [41] (línea de puntos).	67
4.16	Diagrama de bloques del sistema retroalimentado para el control de glucosa en DMT1 incluyendo información de bioseñales de lactato y adrenalina.	68
4.17	Implementación numérica de K_{bio} .	69

4.18	Señal de control u considerando modificaciones paramétricas en la PHG (atribuida a un escenario de ejercicio), considerando el valor nominal de η_4 (línea continua), un aumento del 50% y 100% de η_4 (línea a puntos y guiones, respectivamente). Además se muestra la señal de control correspondiente a los controladores propuestos en [37] (líneas verdes), [38] (líneas rojas) y el controlador K [41] (líneas azules).	70
4.19	CGS considerando modificaciones paramétricas en la PHG (atribuida a un escenario de ejercicio). En la línea negra se muestra el desempeño del controlador K_{bio} considerando el valor nominal de η_4 (línea continua), un aumento del 50% y 100% de η_4 (línea a puntos y guiones, respectivamente). Además se muestra el comportamiento de la CGS utilizando los controladores propuestos en [37] (líneas verdes), [38] (líneas rojas) y el controlador K [41] (líneas azules).	71
4.20	Señal de control u considerando modificaciones paramétricas en la PHG (atribuida a un escenario de hipoglucemia), considerando el valor nominal de η_6 (línea continua), una disminución del 50% y 100% de η_6 (línea a puntos y guiones, respectivamente). Además se muestra la señal de control correspondiente a los controladores propuestos en [37] (líneas verdes), [38] (líneas rojas) y K [41] (líneas azules).	71
4.21	CGS bajo escenarios inducidos de hipoglucemia, considerando el valor nominal de η_6 (línea continua), una disminución del 50% y 100% de η_6 (línea a puntos y guiones, respectivamente). Además se muestra la CGS bajo los controladores propuestos en [37] (líneas verdes), [38] (líneas rojas) y el controlador K [41] (líneas azules).	72

Lista de tablas

2.1	Ejemplos de actividades físicas que utilizan el sistema glucógeno-ácido láctico.	17
3.1	Valores Hankel del sistema continuo en el tiempo de la ecuación (3.35) usado para representar la relación glucosa-insulina.	31

Acrónimos

AAD	Asociación Americana de Diabetes
ARX	AutoRregresión de una variable eXógena
ATP	Trifosfato de Adenosina
CGS	Concentración de Glucosa en Sangre
CH	Carbohidratos
CoA	Acetil Co-enzima A
ECCCD	Ensayo Clínico para el Control y Complicaciones en Diabetes
DM	Diabetes Mellitus
DMT1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DMT1A	Diabetes Mellitus Tipo 1-A
DMT1B	Diabetes Mellitus Tipo 1-B
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
EDO	Ecuación Diferencial Ordinaria
FID	Federación Internacional de Diabetes
LFT	Transformación Lineal Fraccional
PITG	Prueba Intravenosa de Tolerancia a la Glucosa
TLF	Transformación Lineal Fraccional
MHC	Metabolismo de Hidratos de Carbono
POTG	Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEA	Páncreas Endocrino Artificial
PEG	Producción Endógena de Glucosa
PHG	Producción Hepática de Glucosa
SISO	Sistemas de una entrada y una salida
SSA	Secretaría de Salud Pública
CAT	Ciclo del Ácido Tricarboxílico

Notación

R	Conjunto de los números reales
N	Conjunto de los números naturales
I	Matriz identidad
\dot{x}	Derivada temporal de la variable x
$\deg(G)$	Orden del denominador de una función de transferencia G
$\text{diag}(a_1, \dots, a_n)$	Matriz diagonal $n \times n$ con a_i como su i -ésimo elemento
$\text{Re}(\alpha)$	Parte real de $\alpha \in C$
A^{-1}	Matriz inversa de A
A^T	Matriz transpuesta de A
$\rho(A)$	Radio espectral de A
$\lambda(A)$	Valor propio de la matriz A
$\bar{\sigma}(A)$	Mayor valor singular de la matriz A
$\ A\ _\infty$	Norma infinito de la matriz A
$\text{Im}(A)$	Imagen de la matriz A
$\chi(A)$	Subespacio invariante estable de la matriz A
$\text{Ric}(H)$	Solución de una ecuación algebraica de Riccati
$\left[\begin{array}{c c} A & B \\ \hline C & D \end{array} \right]$	Representación corta de una realización.

Resumen

En esta tesis, se aborda el diseño de controladores de glucosa para su aplicación en la terapia llamada páncreas endocrino artificial en Diabetes Mellitus Tipo 1. La aportación principal es el diseño de controladores que permiten calcular la *cantidad* y la *forma* en la que la insulina debe ser suministrada a una persona con Diabetes Mellitus Tipo 1 para que su suministro exógeno sea similar al patrón de secreción de insulina de una persona sana. El principal objetivo de los controladores de glucosa propuestos es evitar tanto escenarios de hipoglucemia como de hiperglucemia, así como manejo de la glucemia durante escenario de ejercicio. Con la finalidad de diseñar esquemas de control que manejaran los escenarios anteriores, se propone la inclusión de información sobre de las relaciones entre la glucosa y la insulina, lactato y adrenalina; *bioseñales* relacionadas con los escenarios de hiperglucemia, ejercicio e hipoglucemia, respectivamente. Dicha información es incluida en forma de funciones de peso en el sistema retroalimentado de control. Los controladores de glucosa fueron diseñados haciendo uso de la teoría de control robusto H_∞ y probados mediante simulaciones numéricas sobre un modelo matemático del metabolismo de glucosa en una persona con Diabetes Mellitus Tipo 1. Las simulaciones numéricas que se realizaron permiten sugerir que los controladores de glucosa que se proponen en esta tesis mejorarían el manejo de la glucemia en personas con Diabetes Mellitus Tipo 1 ya que el suministro exógeno sería una mejor aproximación a la liberación pancreática de insulina de una persona sana. Lo anterior con el uso una bomba de insulina capaz de suministrar la cantidad y la forma que indican los controladores, así como de un sistema de medición de glucosa adecuado.

Palabras clave: Regulación de glucosa en sangre, controladores de glucosa, restricción en la frecuencia, sensibilidad paramétrica, Diabetes Mellitus Tipo 1, liberación controlada de medicamento.

Abstract

In this thesis, the design of feedback-based glucose controllers for artificial endocrine pancreas therapy in Type 1 Diabetes Mellitus is addressed. The main contribution of the proposed controllers is to compute the *amount* and *pattern* of exogenous insulin release to accurately reproduce the pancreatic pattern of a healthy person. The aim of the controllers is to avoid hyper-hypoglycemic and exercise scenarios. In order to achieve this objective, metabolic information was added into the feedback control. Three weighting functions were identified which contain information about the relationship between glucose and insulin, lactate and epinephrine, all of them being *biosignals* involved in hyperglycemic, exercise and hypoglycemic scenarios, respectively. The glucose controllers were synthesized via robust H_∞ control theory and implemented via numerical simulations in a mathematical model describing the glucose metabolism in a Type 1 Diabetes Mellitus patient. The numerical simulations suggest that the controllers enhance the glucose management in Type 1 Diabetes Mellitus, because the exogenous release which they reproduce could be closer to the pancreatic insulin release of a healthy person. Such enhancement can be effective if we have an insulin pump able to release the insulin amount and pattern required and a suitable monitoring glucose system.

Keywords: Blood glucose regulation, glucose controllers, frequency restriction, parametric sensitivity, type 1 diabetes mellitus, drug delivery control.

Capítulo 1

Introducción

La Diabetes Mellitus es considerada como un problema mundial de salud pública. En el presente capítulo se pondrá en contexto el impacto de la Diabetes Mellitus en el mundo y específicamente en México. Se esbozarán, además, algunos de los esfuerzos que la comunidad científica está haciendo para hacerle frente a dicha enfermedad. Además, se discutirá la aplicabilidad potencial de herramientas de la teoría de control como parte de un enfoque alternativo para mejorar su tratamiento.

1.1 La Diabetes Mellitus

A lo largo de su historia, el hombre ha tenido que enfrentarse a diversos desafíos para garantizar su existencia en el planeta. Uno de estos desafíos ha sido la lucha contra las enfermedades que lo han aquejado. Independientemente de las causas que las originan, las enfermedades ocasionan una alteración grave en la salud [1] y, dependiendo de qué tan importante es la función dañada para la supervivencia, este hecho puede ocasionar la muerte. Por tal motivo, el estudio del origen de las enfermedades, el diseño de tratamientos y, en el mejor de los casos, su cura representan los principales retos que tradicionalmente han enfrentado las ciencias médicas y biomédicas.

En nuestros días, una de las enfermedades de mayor impacto en la sociedad es la Diabetes Mellitus (DM) [2]. En las últimas décadas, la DM ha pasado de ser una enfermedad de importancia menor a uno de los principales problemas de salud pública mundial [3] (ver Figura 1.1). Las estimaciones de muerte están basadas en las diferencias relativas en el riesgo de muerte entre personas con DM y personas que no padecen diabetes; además incluyen las muertes atribuibles directamente a DM así como aquellas en donde sólo se menciona en el certificado de defunción como una condición que contribuyó al deceso.

Algunas fuentes aseguran que actualmente existen aproximadamente 110 millones de personas alrededor del mundo que padecen DM y se ha estimado que para 2010 los casos aumentarán a 220 millones [5]. Algunos estudios han revelado que la *prevalencia*¹ de la DM en todo el mundo aumentará del 2.8% en el año 2000 al 4.4% en el 2030 (ver Figura 1.2). La prevalencia es mayor en hombres que en mujeres; sin embargo, hay más mujeres con

¹En epidemiología, la prevalencia es la proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población en estudio [1].

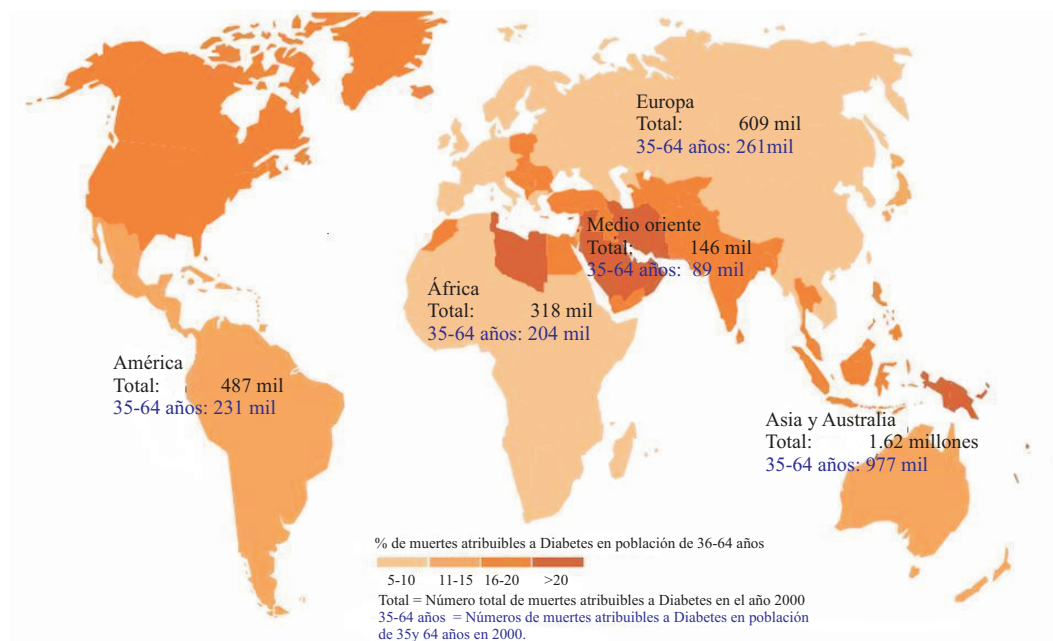


Figura 1.1: Distribución geográfica del número de muertes atribuidas al padecimiento de DM. (Traducción al Español de imagen proporcionada por la Federación Internacional de Diabetes (FID) [4]).

DM que hombres. Los 10 países con mayor número de personas con DM son: India, China, USA, Indonesia, Japón, Pakistán, Rusia, Brasil, Italia y Bangladesh [6].

El impacto de la DM en la sociedad mexicana no difiere mucho del escenario mundial. En el año 2000, en México habían 3.738 millones de personas con DM [7], y de acuerdo con datos recabados por la Secretaría de Salud Pública (SSA), de 1990 a 2005 la DM se ha encontrado entre las tres primeras causas de defunción general en nuestro país [8]. Los datos estimados de prevalencia en DM indican que de 1995 a 2025, ésta incrementará en un 12.3% [9].

1.2 Definición y clasificación de la Diabetes Mellitus

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la DM es una enfermedad crónica originada porque el *páncreas*² no produce *insulina*³ suficiente o porque el organismo no la puede utilizar eficazmente [2]. Una de las principales funciones de la hormona insulina es

²Glándula de los animales vertebrados que en la mayoría de ellos es compacta o lobulada, está situada junto al intestino delgado y tiene uno o varios conductos excretores que desembocan en el duodeno. Consta de una parte exocrina, la cual elabora un jugo que vierte en el intestino y contribuye a la digestión porque contiene varias enzimas, y otra endocrina, que produce la hormona insulina, cuya función consiste en impedir que pase de cierto límite la CGS [1]. La parte endocrina del páncreas abarca solamente el 4% del total de tejido glandular, el resto está formado por la parte exocrina [10].

³Hormona segregada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, que regula la cantidad de glucosa existente en la sangre. En la actualidad también se obtiene por síntesis química artificial [1].

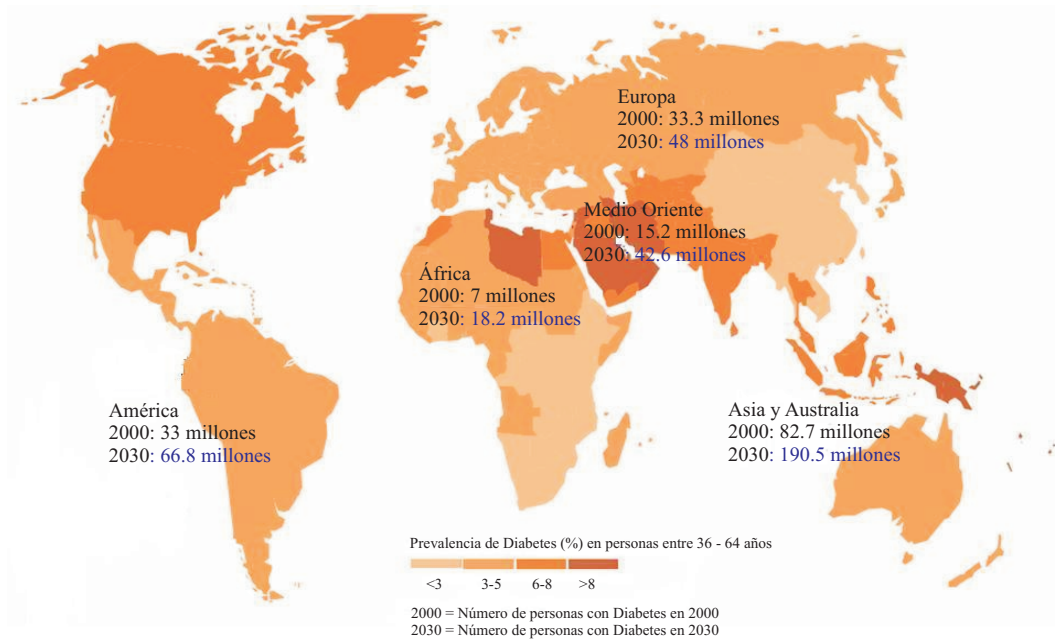


Figura 1.2: Prevalencia de la DM en el mundo del año 2000 al 2030. Se estima que en este lapso la prevalencia aumentará del 2.8% al 4.4%. (Traducción al Español de imagen proporcionada por la FID [4] y basada en los resultados reportados por Wild *et al.* [6]).

transportar la *glucosa*⁴ al interior de las células y el realizar dicho transporte conduce a un aumento en la Concentración de Glucosa en Sangre (CGS). Por lo anterior, se considera a DM como un desorden en el metabolismo de los carbohidratos que afecta a la *homeostasis*⁵ de glucosa, cuya manifestación principal es un aumento en la CGS y una incapacidad del organismo para disminuirla. El intervalo fisiológico de CGS de una persona sana es de 70 mg/dl a 120 mg/dl y es llamado *euglicemia*. Cuando una persona tiene CGS menores a 70 mg/dl se dice está en un estado de *hipoglucemia* y cuando la CGS es mayor de 120 mg/dl, se dice que está en un estado de *hiperglucemia*.

Entre la variedad de tipos de DM, los más relevantes son los siguientes: La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), también llamada Diabetes Mellitus no dependiente de insulina, y la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) o Diabetes Mellitus dependiente de insulina. En las etapas iniciales de la DMT2 el páncreas tiene la capacidad de producir insulina, pero los tejidos no pueden procesarla adecuadamente. A este fenómeno se le conoce como *resistencia a la insulina*, ya que la función de transporte de glucosa al interior de las células se ve alterada [11, 12]. La siguiente etapa de la enfermedad es una disminución en la secreción de insulina

⁴Aldohexosa de seis átomos de carbono. Sólido blanco, muy soluble en agua, de sabor muy dulce, que se encuentra en muchos frutos maduros [1].

⁵Conjunto de fenómenos de autorregulación, que conducen al mantenimiento de la constancia en la composición y propiedades del medio interno de un organismo [1].

y la hiperglucemia [13]. Por su parte, en la DMT1, el páncreas ha perdido su capacidad para producir insulina [14]. Si bien la DMT1 se presenta en menos casos (aproximadamente el 10% de ellos), es un punto de partida conveniente para el planteamiento de la DM como un sistema biológico, en donde los fenómenos metabólicos involucrados pueden ser aproximados por modelos matemáticos. Tal representación permite la manipulación matemática del sistema biológico para modificarlo, a partir de sus interrelaciones, con la finalidad de que en lugar de representar la condición metabólica de un individuo con DMT1 represente la de un individuo sano.

1.3 Etiología, clasificación y tratamiento de la DMT1

La DMT1 es un desorden crónico que resulta de la destrucción autoinmune de las células pancreáticas productoras de insulina, las células β [15]. Las causas exactas de la DMT1 son aún desconocidas [17]; aunque después de más de tres décadas de trabajo de investigación para conocer su etiología se han planteado dos principales causales [3]: la predisposición genética, determinada por el número de genes que interactúan en el proceso de secreción de insulina; y factores ambientales, tales como dieta, estrés, y posibles virus [15]. La Asociación Americana de Diabetes (AAD), ha recomendado dividir a la DMT1 en dos principales tipos: la DMT1A (inmunológicamente dependiente) y la DMT1B (otras formas de diabetes con deficiencias de insulina severas). Actualmente, el criterio utilizado para diagnosticar DMT1A es la presencia de anticuerpos antiislotes, los cuales son medidos con técnicas de radioinmunoanálisis o inmunoabsorción. En cambio, el diagnóstico de la DMT1B se realiza mediante una examinación histológica para detectar pancreatitis sin la presencia de anticuerpos antiislotes [18].

El tratamiento de la DMT1 tiene una historia relativamente corta que puede dividirse en tres periodos: i) el periodo preinsulina, ii) el periodo de insulina y iii) el periodo ECCCD (Ensayo Clínico para el Control y Complicaciones de Diabetes [15]).

- **Periodo preinsulina.** Abarca desde los primeros indicios de la existencia de la DM hasta 1922, año en el que Bating and Best [19] logran extraer la insulina de páncreas de perros y utilizarla en el tratamiento de la DMT1. Durante este periodo, la tasa de mortalidad de la DMT1 era casi del 100% durante los dos primeros años después del diagnóstico de la enfermedad.
- **Periodo de insulina.** Durante este periodo se establece la llamada *terapia convencional*, la cual consiste en inyectar a un individuo con DMT1 una cantidad de insulina determinada por un médico y basada en los perfiles de glucosa del individuo durante una Prueba Oral de Tolerancia a la Glucosa (POTG). La introducción de la terapia convencional trajo como consecuencia dos eventos: la DMT1 dejó de ser una enfermedad fatal y se identificaron complicaciones de salud debidas al tratamiento, siendo las más

frecuentes la retinopatía, nefropatía y neuropatía [20].

- **Periodo ECCCD.** El riesgo que representan las complicaciones en la salud que surgen en la terapia convencional y el deseo de prevenirlas o retardar su aparición dio lugar a intensos estudios e investigación sobre el cuidado clínico de la DMT1. Esto resultó en el ECCCD y marca el inicio del tercer periodo en el tratamiento de la DMT1. El ECCCD es un programa intensivo de tratamiento de la DMT1 que utiliza técnicas de monitoreo continuo de CGS y busca suministrar patrones de insulina necesarios para mantener la CGS en euglicemia. En la terapia convencional, los pacientes se aplican inyecciones de insulina durante el día y se hacen una medición diaria de CGS, con ello intentan evitar la hiperglucemia e hipoglucemia; no obstante, no tiene metas específicas sobre la CGS. En contraste, el ECCCD tiene como meta mantener la CGS en euglicemia, abajo de 150 mg/dl de 90 a 120 minutos después de ingerir alimentos, y arriba de 65 mg/dl durante la noche. Entre los resultados más importantes del ECCCD está reducir las complicaciones a largo plazo en porcentajes significativos: el riesgo de padecer retinopatía, nefropatía y neuropatía se ha reducido a un 76%, 50% y 60%, respectivamente [21].

1.4 Hacia el desarrollo de un páncreas endocrino artificial

Desde el inicio del período de insulina, el tratamiento de la DMT1 ha sido un tema de interés para la ciencia médica, tanto para buscar sus causas como en el diseño de tratamientos. Otras ciencias han volteado a ver a la DMT1 para proponer o mejorar tratamientos, que de la mano del cuidado médico, representen opciones para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Tal es el caso de la Ingeniería Biomédica, que desde hace más de tres décadas ha incursionado en el desarrollo de herramientas tecnológicas que ayuden al restablecimiento artificial de la homeostasis de la glucosa. Dicho restablecimiento busca que una persona con DMT1 pueda tener acceso a un suministro de insulina lo más cercano posible a aquel que el páncreas proporciona a una persona sana. Esto es, el desarrollo de un Páncreas Endocrino Artificial (PEA) [22].

El interés de desarrollar un PEA surgió casi de la mano de la terapia convencional, en busca de mejorar la forma de suministro de insulina. El principio básico de la terapia convencional definió las partes esenciales de un PEA: un dispositivo para suministrar insulina (*bomba de insulina*), un sistema de monitoreo de glucosa (*sensor de glucosa*) y un algoritmo de control que determina la cantidad de insulina a suministrar para controlar la CGS (*controlador de glucosa*) [23]. El desarrollo de cada parte ha marcado retos de investigación en el área de la ciencia y la tecnología competente. Empero, hasta este momento, la integración de los elementos del páncreas artificial no es una realidad, aunque no dista de serlo.

El desarrollo de las bombas de insulina inició en la década de 1970, la posibilidad de tener un dispositivo de suministro de insulina fue de gran interés para mejorar la terapia convencional [24]. No obstante, las herramientas tecnológicas de ese tiempo pusieron en entredicho la eficiencia y seguridad del uso de las bombas [26, 25]. El tema volvió a cobrar

importancia después de la publicación de los resultados del ECCCD en 1993 y gracias a las herramientas tecnológicas actuales (semiconductores y miniaturización, entre otras) se han podido desarrollar bombas de menor tamaño e incluso implantables [27].

En el ámbito de los sensores de glucosa, el estudio inició en la década de 1960 con el desarrollo de un sensor basado en electrodos de enzima. El método de medición utiliza una solución de glucosa oxidasa en medio de dos membranas poliméricas semipermeables para catalizar la reacción entre la glucosa y el oxígeno [28]. Esta técnica ha sido empleada en la mayoría de los diseños subsecuentes, con mejoras en el tiempo de respuesta del sensor [29] o el diseño de los electrodos [30]. Otras investigaciones han considerado reemplazar a los electrodos de enzimas por nuevos materiales como el platino [31]. También se está trabajando en el desarrollo métodos no invasivos basados en técnicas ópticas [32].

El tercer elemento del PEA es el algoritmo de control, encargado de decidir la cantidad de insulina que debe suministrar la bomba de acuerdo a las mediciones del sensor de glucosa. Debido a que el presente trabajo de investigación se inserta en esta parte, en la siguiente sección se presentará una revisión de los avances que se han hecho en este sentido.

1.5 Aplicación de técnicas de control en el manejo de glucemia en DMT1

En la DMT1, el mecanismo de la homeostasis de la glucosa está dañado porque el páncreas ha perdido su capacidad de sintetizar insulina, lo que resulta en hiperglucemia de largo plazo. La posibilidad de ver a la homeostasis de la glucosa como un sistema de control en lazo cerrado y plantear la regulación de glucosa como un problema de control (es decir, ejercer una acción sobre un proceso para manipular su comportamiento), unida con la disponibilidad de las bombas de insulina, fueron los dos elementos que influyeron en el desarrollo de controladores de glucosa para el manejo de glucemia en DMT1.

Los esfuerzos dirigidos hacia el desarrollo de controladores de glucosa iniciaron en la década de 1960 con la idea básica de suministrar insulina en un esquema “Encendido-Apagado” propuesta por Kadish [34]. Desde un inicio los elementos que sobresalieron en las propuestas fueron: i) el planteamiento del problema de control, esto es, qué comportamiento se desea inducir en el sistema y ii) el modelo matemático del metabolismo de glucosa utilizado. A saber:

- **Planteamiento del problema de control.** Al respecto se han formulado principalmente tres enfoques. El primero consiste en plantear el control de CGS como un problema de *regulación* [35, 36, 37]. El enfoque de regulación consiste en mantener el nivel sistémico de CGS en un valor constante de euglicemia a pesar de perturbaciones debidas a ingesta de alimentos. Esto es, el controlador diseñado debe ser capaz de calcular la cantidad de insulina necesaria para que el nivel sistémico de CGS esté regulado en

un valor constante entre 70 y 120 mg/dl. El segundo enfoque consiste en diseñar un controlador que permita el *seguimiento* de la respuesta de una persona sana cuando tiene una ingesta de alimentos [38]. Este enfoque permite calcular una dosis autoajutable de insulina que mantenga la CGS en euglicemia después de una ingesta. El pico que presenta la CGS después de una ingesta se considera en el diseño del controlador para que sea suprimido, al igual que sucede en una persona sin DMT1. El tercer enfoque consiste en *dosificaciones difusas* de insulina, mediante controladores difusos que mantiene la CGS en euglicemia. Esto es, se calcula la cantidad de insulina que debe de ser dosificada y se ajusta mediante un algoritmo de control supervisorio diseñado con información de personas expertas en la terapia convencional [39, 40]. En este enfoque se propone un esquema autosintonizado de dos lazos usando técnicas de lógica difusa de tipo Mandani. El lazo externo ajusta la cantidad máxima en la escala de días y el lazo interno proporciona la preparación de bolos de insulina (conteniendo insulina lispro, regular o NPH).

- **Modelos matemáticos.** Si bien existen algunos modelos que pueden obtenerse mediante la técnica compartimental (donde se utilizan los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos en el modelamiento), existen dos modelos que han sido utilizados como punto de referencia para el diseño y análisis de controladores de glucosa. Uno de ellos es el llamado “modelo mínimo”, propuesto por Bergman *et al.* en 1981 [53]. Este modelo representa la dinámica de la glucosa e insulina considerando al cuerpo humano como un sólo compartimento y su validación experimental se hizo mediante Pruebas Intravenosas de Tolerancia a la Glucosa (PITG). El modelo mínimo consta de tres Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDO) de primer orden bilineales. Su estructura simple ha permitido su uso como material de apoyo para los médicos en la terapia convencional; así como en el diseño de controladores de bajo orden (ver [35] y [42]). Pese a las ventajas anteriores, el modelo mínimo prescinde de muchos fenómenos fisiológicos determinantes en el metabolismo de la glucosa, como por ejemplo, la toma de glucosa por órganos y tejidos. En 1985, Sorensen propuso un modelo que incorpora más fenómenos fisiológicos que el modelo mínimo [43]. Este modelo es un sistema de 19 EDO alineales de primer orden dividido en tres subsistemas acoplados y relacionados con la dinámica de la glucosa, insulina y *glucagon*⁶, respectivamente. Para obtener los sistemas de glucosa e insulina, se consideraron los órganos y tejidos donde se llevan a cabo procesos significativos del metabolismo de la glucosa y cada uno de ellos fue considerado como un compartimento. El comportamiento dinámico de la glucosa e insulina fue determinado por un estudio de balance de materia en cada compartimento. En el caso del sistema del glucagon, su dinámica se estudió considerando al cuerpo humano como un sólo compartimento. Debido a que este modelo considera más fenómenos fisiológicos es una buena aproximación al metabolismo de glucosa, razón por la cual ha sido utilizado en el diseño de controladores ([37], [38] y [40]). Como en este trabajo se utiliza el modelo de Sorensen para representar matemáticamente el metabolismo de glucosa en una persona con DMT1, más adelante se

⁶Hormona segregada por las células α de los islotes de Langerhans del páncreas que promueve el aumento de glucosa en la sangre por medio del aumento en la tasa de desdoblamiento de glucógeno en el hígado [?].

expondrá con detalle su estructura y algunas características de interés.

Los dos puntos anteriores marcan diferencias entre las contribuciones que se han hecho sobre diseño de controladores que pueden ser aplicados en el desarrollo del PEA. En cuanto a las técnicas de control se han utilizado varias, desde el sistema encendido-apagado de Kadish en lazo abierto [34], pasando por el esquema de lazo semi-cerrado de Fisher [35], hasta los sistemas en lazo cerrado utilizando técnicas avanzadas de control como predictivo [44], difuso [40] y robusto [36]-[38].

1.6 Acerca de la presente tesis

Como se puede ver en la sección anterior, se han propuesto varios controladores de glucosa usando diferentes técnicas de control y su objetivo general es calcular la cantidad de insulina que se debe inyectar a un individuo con DMT1 para controlar su CGS, ya sea para que permanezca en euglicemia en los problemas de regulación, o bien que siga la trayectoria de una persona sana, para el caso del problema de seguimiento. En este punto surgen dos cuestionamientos:

- Cuando se presenta un estado de hiperglucemia en una persona sana, la secreción pancreática de insulina tiene un patrón temporal bifásico definido. Existen evidencias experimentales convincentes sobre el papel de este tipo de patrón de secreción en una mejor utilización de la insulina así como en una mejor acción de la misma en sus órganos objeto [52]. Si bien el objetivo de los controladores es calcular las cantidades o las tasas de suministro de insulina para evitar la hiperglucemia, en su diseño no se han hecho consideraciones sobre el patrón de secreción de insulina. De lo anterior surgen la siguiente pregunta: *¿qué implicaciones habría en la respuesta de un controlador de glucosa si en su diseño se considera información sobre la secreción bifásica de insulina de un páncreas sano en forma de una restricción en la señal de control?*
- Durante la rutina de una persona pueden ocurrir diversos acontecimientos que repercuten en alteraciones en su nivel de CGS. En los controladores que han sido revisados, la decisión de la acción de control se basa en información sobre la CGS. De esta manera, si el paciente está en estado de hiperglucemia, se calcula la dosis necesaria de insulina para llevarlo a un valor euglicémico. Mas aún, Ruiz-Velázquez *et al.* [38] consideró la dinámica de la ingesta de carbohidratos tal que el controlador pudiera llevar a euglicemia cuando se ingerieran alimentos. En este aspecto surgen las siguientes preguntas: *¿es posible diseñar un controlador de glucosa que considere escenarios metabólicos de ejercicio e hipoglucemia en el manejo de glucemia de una persona con DMT1? y ¿qué información se debería añadir al sistema de control a fin de considerar dichos escenarios?*

Los cuestionamientos anteriores constituyen la principal motivación del desarrollo de esta tesis. La hipótesis central se establece en dos partes.

1. *La inclusión de una restricción en la señal de control basada en el patrón bifásico de la secreción pancreática de insulina de una persona sana permite diseñar un controlador de glucosa que ofrezca, además del cálculo de la **cantidad** de insulina necesaria para el manejo de glucemia, un **patrón** de suministro de insulina similar al de una persona sana.*
2. *Haciendo uso de información de señales auxiliares (llamadas a lo largo del documento **bioseñales**) presentes en el metabolismo de glucosa en los escenarios de ejercicio e hipoglucemia, es posible diseñar un controlador de glucosa que garantice el manejo de glucemia en DMT1 aún en escenarios de ejercicio e hipoglucemia.*

La organización de este documento es como se describe a continuación. En el siguiente capítulo se discutirán algunos conceptos del metabolismo de hidratos de carbono y homeostasis de glucosa. Además, se definirán los escenarios metabólicos que van a ser de interés en este trabajo, así como la selección de las bioseñales relacionadas con la CGS en cada escenario. En el Capítulo 3 se expondrá la obtención de modelos entrada-salida de las relaciones entre la CGS y la insulina, lactato y adrenalina. Dichos modelos son funciones de transferencia que serán incluidas en el lazo de control como funciones de peso. En el Capítulo 4 se presenta la síntesis de tres controladores H_∞ : i) el controlador K es un controlador en cuya síntesis se considera la función de peso de la relación entre la CGS e insulina como una restricción en frecuencia de la señal de control. ii) El controlador K_{pe} , que además de considerar la restricción de la señal de control, considera una linealización del modelo de Sorensen en su punto de equilibrio, y iii) el controlador K_{bio} que además de las condiciones de diseño del controlador K_{pe} incluye dos funciones de peso de la relación entre la CGS y lactato y adrenalina para el manejo de escenarios de ejercicio e hipoglucemia, respectivamente. Finalmente, en el Capítulo 5 se establecen las conclusiones de la investigación y se señalan algunas directrices de trabajo futuro. A continuación se muestra la producción científica de esta tesis doctoral (la versión completa de los artículos puede ser consultada en el Anexo):

Artículos de investigación:

- G. Quiroz, R. Femat, “On hyperglycemic glucose basal levels in Type 1 Diabetes Mellitus from dynamic analysis”, *Mathematical Bioscience*, Vol. 210, pp. 554-575, 2007.
- R. Femat, E. Ruiz-Velázquez, G. Quiroz, “Weighting restriction for intravenous insulin delivery on T1DM patient via H_∞ control”, *IEEE-Transactions on Automatization Science and Engineering*, Aceptado, 2008.

Congresos internacionales:

- G. Quiroz, C.P. Flores-Gutiérrez, E. Ruiz-Velázquez, R. Femat, “On auxiliary bio-signaling to design feedback control schemes for T1DM therapy”, *First International Conference on Advanced Technologies and Treatments in Diabetes*, Praga, República Checa, del 27 de Febrero al 1 de Marzo, 2008.

Capítulo 2

Escenarios metabólicos y bioseñales

En este capítulo se presentan los principios fisiológicos relacionados con el metabolismo de la glucosa que son utilizados para identificar los escenarios metabólicos y las bioseñales a ser incluidas en el lazo de control como funciones de transferencia. La idea es tratar con los aspectos elementales necesarios para la discusión del trabajo de tesis, a fin de responder una de las tres preguntas que motivan este trabajo de investigación: *¿qué información se debería añadir al sistema de control a fin de considerar dichos escenarios?*

2.1 Notas preliminares sobre Metabolismo de hidratos de carbono

Todos los seres vivos necesitan energía para poder llevar a cabo las funciones básicas que garantizan su existencia. En los seres humanos, dicha necesidad es cubierta con la toma de nutrientes provenientes de su dieta. La forma en la que el organismo toma y hace uso de los nutrientes constituye uno más de los intrincados procesos biológicos que mantienen en armonía su funcionamiento: el metabolismo. El *metabolismo* puede definirse como el conjunto de procesos físicos y químicos necesarios para realizar las siguientes funciones: i) la producción y el consumo de energía a partir de fuentes exógenas y endógenas, ii) la síntesis y degradación de componentes tisulares estructurales y funcionales y iii) la eliminación de productos de desecho [33]. En el presente trabajo nos enfocaremos a estudiar algunos aspectos de un subconjunto de funciones del metabolismo llamado *Metabolismo de Hidratos de Carbono* (MHC), proceso fisiológico relacionado la producción y consumo de energía derivada de los hidratos de carbono. Primero se abordará el funcionamiento general del MHC y los procesos que dan lugar a la homeostasis de glucosa. En seguida puntualizaremos cuáles de estos procesos fallan cuando se tiene un cuadro de DMT1. Después hablaremos de las bioseñales que pueden indicar la presencia de un escenario metabólico específico y que sea de interés en el manejo de glucemia en DMT1.

2.1.1 Metabolismo de hidratos de carbono

El MHC es la parte del metabolismo que se encarga de *adquirir y utilizar* la energía proveniente de los hidratos de carbono, básicamente de la glucosa. La disposición de glucosa en la sangre le permite ser la “moneda circulante” de energía para que las células dispongan de ella y puedan realizar sus funciones. En seguida se discuten las formas en las que en organismo obtiene y utiliza la glucosa.

- **Adquisición de glucosa.** El organismo adquiere glucosa principalmente de dos fuentes llamadas *exógena* y *endógena*. La glucosa exógena proviene del proceso de transporte (absorción) de glucosa a través de las células epiteliales del intestino delgado y su entrada posterior a la sangre. La glucosa endógena es aquella que produce el propio organismo por medio de dos procesos: la *glucogenólisis* y la *gluconeogénesis*. La glucogenólisis es el proceso mediante el cual se obtiene glucosa a partir del glucógeno, forma polimerizada de glucosa almacenada principalmente en el hígado y en menor grado en el riñón. Por su parte, en la gluconeogénesis, la glucosa se obtiene a partir de algunos precursores como el piruvato, el lactato, algunos aminoácidos como la glutamina, la alanina y en menor grado a partir del glicerol. En la Figura 2.1 se puede ver una representación esquemática del metabolismo de glucosa, en ella se muestran las rutas químicas de la glucogenólisis (ruta azul) y ruta de la gluconeogénesis (ruta verde).
- **Utilización de glucosa.** Se pueden tener tres procesos respecto a la utilización de la glucosa cuya activación depende de los requerimientos de energía específicos al momento de tener la disponibilidad de la glucosa: i) La glucosa disponible en el flujo sanguíneo puede ser utilizada inmediatamente por los órganos o tejidos que tengan necesidad de ella. ii) En caso de que no haya un requerimiento inmediato, los excedentes de glucosa se almacenan, principalmente en hígado y riñón, permitiendo tener un reservorio disponible para la Producción Endógena de Glucosa (PEG). iii) La glucosa también puede entrar al ciclo de la glicolisis para formar piruvato y ATP, posteriormente el piruvato puede ser convertido a lactato o bien a acetil Coenzima A (CoA). La acetil CoA a su vez puede entrar al Ciclo del Ácido Tricarboxílico (CAT) para generar ATP, puede ser utilizada en la síntesis de cuerpos cetónicos (acetoacetato, β -hidroxibutirato), en la síntesis de triglicéridos, o en la síntesis de colesterol.

2.1.2 Homeostasis de glucosa

La homeostasis de glucosa es el proceso fisiológico encargado de mantener la CGS en euglicemia [45]. Sus principales elementos son los siguientes: i) Los órganos y tejidos participantes, ii) las acciones que se deben realizar y iii) los factores glucorregulatorios que interactúan.

- **Órganos y tejidos participantes.** i) El cerebro, por ser el principal consumidor de glucosa y utiliza aproximadamente el 60% de la glucosa basal [18]. ii) El hígado por su

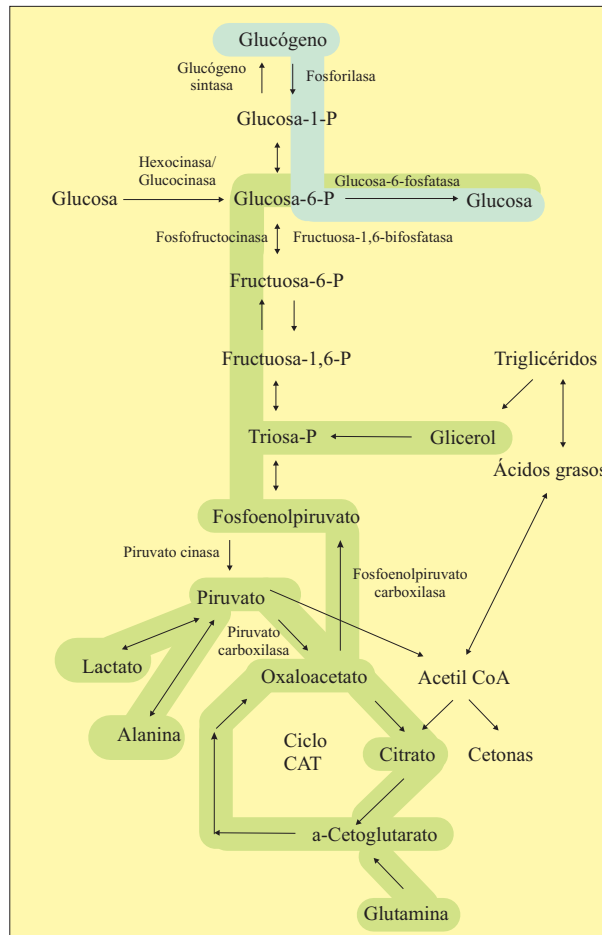


Figura 2.1: Esquema del metabolismo de la glucosa. La línea azul muestra la ruta de la glucogenólisis y la ruta verde la de gluconeogénesis [18].

capacidad para almacenar y producir glucosa, además de ser uno de los órgano blanco de la insulina. iii) El músculo esquelético y el tejido adiposo por sus funciones de almacenar y consumir grandes cantidades de glucosa, además de ser el segundo en relación a en sensibilidad a la concentración de glucosa. iv) El páncreas por su función reguladora mediante liberación de insulina, glucagon y somatostatina. v) Finalmente, el intestino delgado por su función en la absorción de glucosa proveniente de la ingesta.

- **Acciones.** Son básicamente las siguientes: i) inhibir y promover la PEG y ii) promover el almacenamiento de glucosa exógena y utilización de la glucosa endógena.
- **Factores glucorreguladores.** Pueden ser clasificados en tres tipos: i) Los factores hormonales, son los más importantes en la regulación de glucosa y según sea el nivel de CGS son secretados en sus respectivas glándulas. Las hormonas más importantes son: insulina y glucagon (páncreas), adrenalina (glándulas suprarrenales), hormona del crecimiento (hipófisis) y cortisol (corteza suprarrenal). La insulina es la llamada hormona regulatoria y las demás son conocidas como hormonas contrarreguladoras.

ii) Factores neuronales, por ejemplo la liberación de catecolaminas para promover la PEG. iii) La glucosa *per se* es otro factor de sustrato, ya que ella misma se autorregula; independientemente de los factores hormonales y neuronales, por ejemplo mediante la PEG. Para los propósitos de este trabajo de investigación, sólo se considerarán los factores hormonales en la homeostasis de la glucosa.

Dado que la principal característica de la DMT1 es la deficiencia absoluta de la secreción de insulina, se produce un desbalance en la homeostasis de glucosa y, consecuentemente, tiene lugar la hiperglucemia y hasta cetoacidosis. Lo anterior es debido a que la insulina es el factor glucorregulatorio más importante en la homeostasis de glucosa y la deficiencia de ella marca un desajuste funcional significativo en el metabolismo general del organismo. Por lo anterior, las terapias de DMT1 buscan sustituir la secreción pancreática de insulina mediante un suministro exógeno. Aunque la terapia tradicional considera el suministro exógeno de insulina para evitar hiperglucemia, principalmente ocasionada por ingesta, a lo largo del día la CGS aumenta o disminuye, dependiendo de las actividades y hábitos del paciente. Por este motivo, es necesario asegurar el buen manejo de la glucemia del paciente bajo cualquier condición metabólica en la que se encuentre. Esta necesidad motiva el diseño de controladores de glucosa que calculen la cantidad de insulina que requiere un paciente, considerando las variaciones de la CGS debidas a su actividad cotidiana. En esta investigación se seleccionó estudiar tres escenarios metabólicos: hiperglucemia, ejercicio e hipoglucemia. Uno de los intereses es identificar bioseñales relacionadas con la CGS en un escenario específico, y con ello proponer modelos matemáticos que puedan ser considerados en el diseño de controladores de glucosa. En la siguiente sección se discuten los escenarios metabólicos seleccionados y las bioseñales relacionadas con la CGS en cada caso.

2.2 Escenarios metabólicos y bioseñales relacionadas

Como se puede apreciar en la sección anterior, el MHC en una persona sana posee la capacidad de adaptarse (dirigido por los procesos homeostáticos) según los requerimientos de energía que tenga el organismo en determinado momento. La identificación de escenarios metabólicos nos permite conocer qué elementos del MHC están presentes en cada uno de ellos, la forma en la que actúan e identificar las bioseñales adicionales a la glucosa que nos digan algo sobre el estado actual del MHC. En especial se han elegido las siguientes bioseñales para cada escenario metabólico: insulina en el escenario de hiperglucemia, lactato en el escenario de ejercicio y adrenalina en el escenario de hipoglucemia. La descripción de cada una de estas bioseñales, así como la de su función en la homeostasis de la glucosa se discute en seguida.

2.2.1 Hiperglucemia e insulina

Desde un inicio, la terapia para el tratamiento de la DMT1, basada en suministro exógeno de insulina, ha buscado proporcionar al paciente la insulina necesaria para evitar la hiperglucemia, tratando de imitar la secreción pancreática de insulina de una persona sana. En la terapia convencional, esto se hace suministrando una dosis de insulina antes de los alimentos

para evitar la hiperglucemia sostenida en el escenario posprandial. Este tipo de suministro coincide con la secreción pancreática sana sólo en el aumento significativo de concentración de insulina en la sangre y la magnitud de este aumento depende de la prescripción médica. La mayoría de los algoritmos de control diseñados para calcular la señal de control (entendida como la cantidad de insulina a suministrar) en un paciente con DMT1 ya han considerado algún aspecto adicional a la terapia convencional. Por ejemplo, los esquemas basados en regulación de glucosa [36, 37] y los basados en seguimiento [38], aparte del aumento significativo de insulina cuando existe hiperglucemia, consideran un suministro constante y continuo correspondiente a la secreción basal de insulina. Sin embargo, en estos algoritmos la “forma” del suministro exógeno de insulina no ha sido un punto de interés; ya que el objetivo es controlar el nivel de glucosa sin reparar en la forma de suministro. En este punto surge una pregunta que motiva a esta investigación: *¿qué implicaciones habría en la respuesta de un controlador de glucosa si en su diseño se considera información sobre la secreción bifásica de insulina de un páncreas sano en forma de una restricción en la señal de control?* Esto es, el algoritmo de control diseñado, además de cumplir con el objetivo de evitar la hiperglucemia, genere una señal de control cuyo patrón sea semejante en algún sentido al de un páncreas sano. A fin de abordar esta pregunta, primero se hace una breve revisión sobre la secreción pancreática de insulina.

Patrón de secreción pancreática de insulina

El papel de la insulina es primordial para la disposición de nutrientes y su secreción es regulada mediante un sistema fisiológico retroalimentado cuyo comportamiento es definido por la ingesta de alimentos y la subsecuente absorción de glucosa en la sangre. La insulina es una hormona en el organismo humano que es regulada finamente por la CGS. En condiciones basales, el nivel de insulina en la circulación sanguínea es aproximadamente entre 10 y 22 mU/l. Para mantener estos niveles, se debe de cubrir una tasa de secreción de entre 18 o 32 U/24h [47]. La secreción basal representa casi el 50% de la secreción total de insulina al día y el otro 50% corresponde a la secreción en respuesta a la ingesta de alimentos, cuando la CGS aumenta y es necesario promover el almacenamiento y la utilización de la glucosa en los tejidos sensibles a insulina [48].

La respuesta que tiene la secreción de insulina cuando se presenta un aumento en la CGS, tiene también características específicas. En 1979, Bergman *et al.* [66] mostraron que la secreción de insulina en respuesta a una entrada de glucosa constaba de un aumento considerable en cantidad de insulina y que disminuía hasta alcanzar de nuevo el valor basal después de 20 a 30 minutos. Sin embargo, la disminución, aproximadamente después del minuto 10, presenta otro pico en la secreción de insulina para después llegar al valor basal. A este fenómeno le llamaron *respuesta bifásica* (ver Figura 2.2) y su formación depende del estímulo de glucosa que se haya recibido [53]. Las observaciones sobre las implicaciones de patrón bifásico de la secreción de insulina han dejado ver que, no sólo es importante la cantidad de insulina que se debe de inyectar a un paciente para controlar la glucemia, sino que la forma de suministro (patrón de suministro) ayuda a mejorar su acción y efecto en el organismo [54]. Dichas mejoras se reflejan, por ejemplo, en la capacidad de suprimir

la Producción Hepática de Glucosa (PHG) inducida por el glucagon y, particularmente en pacientes con DMT1, se muestra una mejora del 25 al 30% en la supresión de la PHG, suceso primordial para evitar la hiperglucemia [49, 50, 51, 52]. En el siguiente capítulo se propone una función de transferencia de la relación entre la CGS y la insulina, para ser incluida en el lazo de control como una restricción en la frecuencia de la señal de control. Lo anterior con la finalidad de diseñar un controlador de glucosa que considere información sobre el patrón bifásico de secreción de un páncreas sano.

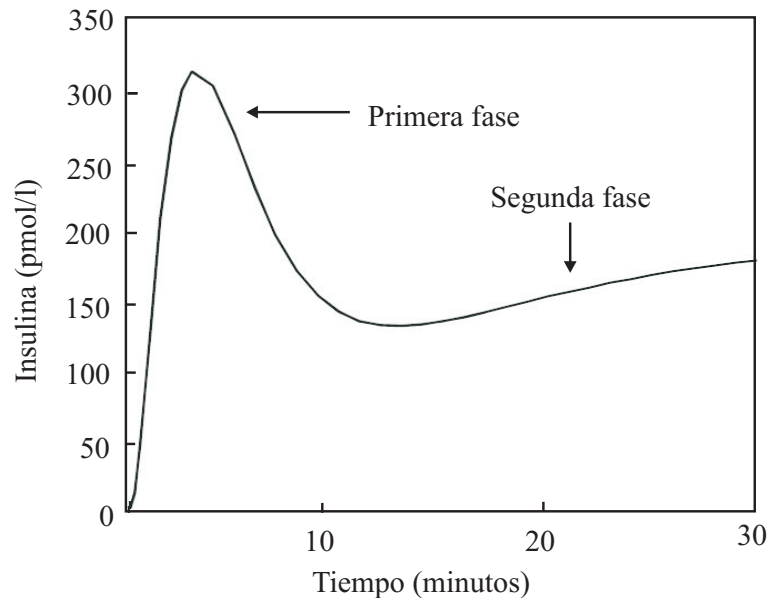


Figura 2.2: Concentración de insulina en respuesta a un estímulo de glucosa. En la gráfica se pueden apreciar las dos fases del patrón de secreción de insulina de un páncreas sano. (Traducción al Español de la Figura 1.A en [54]).

2.2.2 Ejercicio y lactato

El ejercicio físico es un promotor de la toma de glucosa por las células de los músculos que están siendo ejercitados. En esta sección se discute la relación entre el lactato y la CGS en el escenario de ejercicio. Para este fin, primero se muestra una motivación del porqué considerar el escenario de ejercicio en la terapia de DMT1.

Papel de la actividad física en DMT1

Durante el ejercicio existen cambios en el MHC que no están presentes en el estado basal y que es conveniente considerarlos para propiciar un mejor manejo de la glucemia en DMT1. Por ejemplo, en individuos sanos, la homeostasis de la glucosa se mantiene gracias a que cuando se detecta una disminución en la CGS, estimulada por requerimientos de energía del músculo ejercitado, la secreción de insulina disminuye permitiendo que la PHG proporcione la energía requerida [77, 78]. Cuando se tiene un cuadro de DMT1 bajo terapia

convencional, esta situación cambia porque la concentración de insulina en la sangre depende del suministro exógeno y en presencia de ejercicio no se puede tener una disminución en ella, debido a que ya se encuentra en el flujo sanguíneo. Por lo tanto, el hígado no recibe la señal necesaria para activar la PHG. Esta inflexibilidad en el suministro de insulina durante el ejercicio ocasiona una serie de desajustes metabólicos; principalmente hipoglucemia ocasionada por la supresión de PHG en respuesta a una hiperinsulinemia anormal [71]. Estos desajustes usualmente son difíciles de manejar y frecuentemente desmotiva a las personas con DMT1 a practicar actividades deportivas [72].

Históricamente, la actividad física no forma parte de la terapia tradicional de DMT1. Empero, existen evidencias experimentales que indican que el ejercicio físico frecuente en personas con DMT1 mejora la sensibilidad a la insulina [79], pero no el control de glucemia [80, 81, 82]. Hay factores que dilucidan un beneficio de la práctica de actividad física, que van desde la integración social o la simple recreación, hasta el mejoramiento en el sistema cardiovascular y en los perfiles de lípidos en la sangre, siendo estos dos últimos importantes para disminuir la *morbilidad*¹ y mortalidad en pacientes con DMT1 [83, 84]. Además, se ha mostrado que el ejercicio disminuye la resistencia a la insulina en DMT1 [85]. Por estas razones, la AAD ha reconocido recientemente la necesidad de desarrollar estrategias que permitan a los pacientes practicar alguna actividad física de manera segura [73].

Metabolismo de glucosa en ejercicio

Durante la actividad física, las células de los músculos ejercitados entran en un estado de requerimiento de energía en forma de *Trifostato de Adenosina (ATP)*², tanto en cantidades mayores de energía como una tasa mayor de utilización de la misma. La cantidad de energía requerida en una actividad física depende principalmente de la intensidad de ejercicio y de la duración del mismo [75]. El cuerpo humano utiliza principalmente tres sistemas para obtener la energía requerida durante el ejercicio y la activación de cada uno de ellos, o bien su combinación, depende del tipo de actividad que se esté realizando, a saber: i) El sistema fosfocreatina-creatina, ii) el sistema glucógeno-ácido láctico y iii) el sistema aerobio [76]. Específicamente, este trabajo se enfoca al tipo de actividad física que utiliza el sistema glucógeno-ácido láctico, el cual es descrito brevemente a continuación.

El almacenamiento de glucógeno en el músculo esquelético permite que se tenga un reservorio de energía para cuando se realiza actividad física. El proceso para obtener la energía a partir del glucógeno es a través del proceso de glucogenólisis, en éste el glucógeno se convierte a glucosa a través de la enzima glucógeno-fosforilasa. Después, por medio del proceso de glicólisis, cada molécula de glucosa produce dos moléculas de ácido pirúvico y la energía liberada durante este proceso se utiliza para formar cuatro moléculas de ATP. El ácido pirúvico pasa entonces a las mitocondrias de las células del músculo esquelético y, con el oxígeno presente, reacciona para formar mayores cantidades de ATP. Cuando no hay

¹Proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo determinado [1].

²Nucleótido fosforilado ($C_{10}H_{16}N_5O_{13}P_3$) compuesto de una adenosina y tres grupos fosfato que proporciona la energía de procesos celulares [74].

oxígeno suficiente para realizar esta reacción el ácido pirúvico se convierte en ácido láctico (lactato), razón por la que parte del glucógeno se convierte en ácido láctico, proporcionando grandes cantidades de ATP sin consumo de oxígeno. A este tipo de proceso se le llama *anaerobio* [76]. En la siguiente tabla se muestran ejemplos de actividades físicas que utilizan el sistema glucógeno-ácido láctico.

Sistema glucógeno-ácido láctico
Carrera de 400 metros
Natación, 100 metros
Juego Tenis
Juego Fútbol

Tabla 2.1: Ejemplos de actividades físicas que utilizan el sistema glucógeno-ácido láctico.

En este trabajo se utiliza la relación entre la bioseñal de lactato y la CGS para determinar si un paciente está en un escenario de ejercicio. En el Capítulo 3 se discute la obtención de modelo matemático de dicha relación, para después ser incluido en el lazo de control utilizado para el diseño de un controlador de glucosa que considere el manejo de glucemia en escenario de ejercicio.

2.2.3 Hipoglucemia y adrenalina

El escenario de hipoglucemia tiene lugar cuando la CGS es menor de 70 mg/dl. En hipoglucemia, el cuerpo humano no tiene la energía suficiente para llevar a cabo sus funciones. Esto trae consecuencias que pueden llegar a ser fatales, principalmente porque la glucosa es la principal fuente de energía para el cerebro. El cerebro es un órgano que no sintetiza glucosa y sólo la puede almacenar unos minutos en forma de glucógeno. Por lo tanto, requiere un suministro continuo de la glucosa disponible en el flujo sanguíneo. En hipoglucemia, el transporte de glucosa se limita debido a la poca disponibilidad, limitando a la vez su metabolismo y por ende la supervivencia del individuo [46]. Si bien el objetivo inicial del tratamiento de la DMT1 consiste en disminuir el nivel de CGS para evitar hiperglucemia, los efectos de la hipoglucemia son reales y deben ser considerados en el diseño de tratamientos a fin de reducir sus efectos y mejorar el manejo de glucemia en los pacientes.

Mecanismos contrarregulatorios

En un individuo sano cuando sobreviene un estado de hipoglucemia se activan una serie de mecanismos homeostáticos que permiten aumentar el nivel de glucosa. Tales mecanismos son llamados *mecanismos contrarregulatorios*. La activación de dichos procesos depende directamente del nivel de CGS, esto es, la disminución de la secreción de insulina se activa cuando el nivel de CGS es menor a 70 mg/dl. También, cuando se está en esta situación, la secreción de glucagon y *adrenalina*³ aumenta cuando se detecta que la CGS es menor de 70

³Hormona segregada principalmente por la masa medular de las glándulas suprarrenales, poco soluble en agua, levógira y cristalizable. Poderoso constrictor de vasos sanguíneos, usado como medicamento hemostático [1].

mg/dl. Los síntomas neurogénicos y neuroglucopénicos de la hipoglucemia, así como los daños cognoscitivos que puede causar se presentan cuando la CGS está aproximadamente entre 50 y 55 mg/dl [46]. La forma en la que la disminución de la CGS es detectada y corregida se explica brevemente a continuación. La CGS es detectada por las neuronas sensibles a glucosa presentes en el hipotálamo y otras regiones del cerebro, el cual, a través de una integración compleja de funciones biológicas, provoca una respuesta autónoma dirigida por el hipotálamo y el tronco encefálico. En el caso de hipoglucemia, ésta aumenta el flujo simpático y parasimpático desde el sistema nervioso central, lo cual se refleja en una reducción de la secreción de insulina por parte de las células β y un aumento en la secreción de glucagon por las células α del páncreas. Los mecanismos contrarregulatorios también son los responsables de prevenir o corregir rápidamente la hipoglucemia. La disminución de la secreción de insulina promueve la PHG, así como la producción renal en menor contribución. Además, se disminuye la toma de glucosa por los músculos y tejidos sensibles a insulina. Esta es la primera respuesta que se tiene para aumentar el nivel de CGS. Después, la secreción de glucagon estimula la glucogenólisis hepática y favorece la gluconeogénesis hepática. Cuando la respuesta a la secreción de glucagon ya no es suficiente para mantener la CGS en euglicemia, la secreción de adrenalina juega un papel principal en la promoción de la PHG, mediante el favorecimiento de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática así como la gluconeogénesis renal. Por lo anterior, la insulina, el glucagon y la adrenalina son señales predominantes en los mecanismos contrarregulatorios de glucosa y su secreción se daña típicamente cuando se padece DMT1 [87].

Hipoglucemia en el tratamiento de DMT1

En DMT1 el exceso de insulina suministrada exógenamente es la principal causante de escenarios hipoglucémicos. A la hipoglucemia inducida por el suministro exógeno se le conoce como *hipoglucemia iatrogénica* [46]. Como se ha mencionado, cuando se detecta un exceso de insulina se activan los mecanismos contrarregulatorios de inhibición de secreción de insulina y promoción de producción hepática de glucosa. Sin embargo, en un cuadro de DMT1 esto no sucede ya que no se puede inhibir la secreción de insulina pues ésta ya está presente por el suministro exógeno y por tanto, los mecanismos contrarregulatorios no funcionan correctamente, así que no es posible restablecer de manera natural la CGS a euglicemia. Esto representa la principal desventaja para tener un mejor manejo de la glucemia en DMT1 y es un desafío para la mejora de los tratamientos y terapias. La hipoglucemia iatrogénica es el resultado de la interacción entre el exceso de insulina y la acción de los mecanismos contrarregulatorios de glucosa en DMT1. Esta disfunción ocurre más a menudo durante el periodo de sueño [88]. Se ha encontrado que durante los escenarios hipoglucémicos en el periodo de sueño se presenta un aumento en la secreción de adrenalina, noradrenalina y cortisol [89]. Los escenarios hipoglucémicos nocturnos no necesariamente presentan síntomas, incrementando el riesgo de dañar los mecanismos contrarregulatorios tanto como de tener una respuesta dramática como coma diabético. Debido a estos antecedentes, en esta investigación se seleccionó la concentración de adrenalina en la sangre, como una bioseñal para identificar que un paciente esté en un escenario de hipoglucemia. En el siguiente capítulo se mostrará la obtención de un modelo matemático que representa la re-

lación entre la adrenalina y la CGS, para ser considerado en el diseño de un controlador de glucosa que ayude a prevenir hipoglucemia.

En resumen, en este capítulo se establecieron los fundamentos fisiológicos del MHC y los principales procesos de la homeostasis de la glucosa. Se discutieron los escenarios metabólicos de hiperglucemia, ejercicio e hipoglucemia y se seleccionaron las bioseñales insulina, lactado y adrenalina para relacionarlas con la CGS en su respectivo escenario. Como exposición sumaria, en la Figura 2.3 se muestra un diagrama esquemático de los escenarios metabólicos y sus bioseñales asociadas. En el siguiente capítulo se trata el modelamiento de la CGS con las bioseñales, para obtener las funciones de transferencia que puedan ser incluidas en el lazo de control para el diseño de un controlador de glucosa que considere los escenarios metabólicos establecidos.

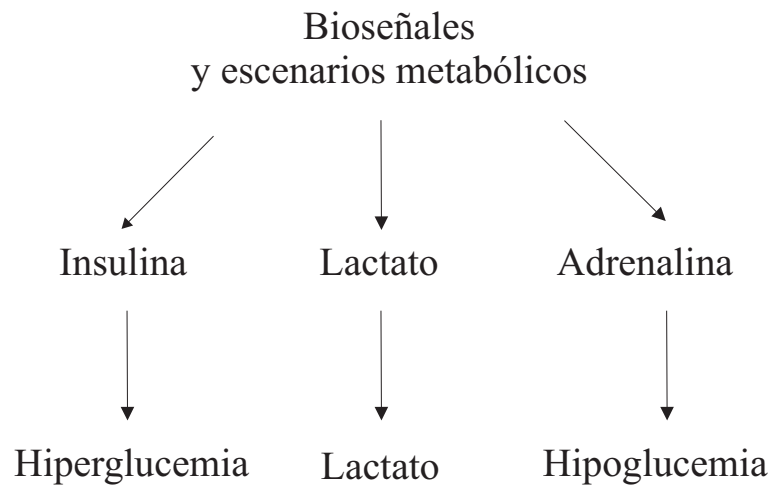


Figura 2.3: Diagrama esquemático de las bioseñales y sus escenarios metabólicos asociados.

Capítulo 3

Identificación de funciones de transferencia de bioseñales

En el capítulo anterior se discutió que la insulina, el lactato y la adrenalina son bioseñales que están presentes en escenarios metabólicos de hiperglucemia, ejercicio e hipoglucemia, respectivamente; además, se discutió la importancia de tener un buen manejo de la glucemia cuando un paciente con DMT1 esté en cualquiera de los tres escenarios. Por otra parte, se ha mencionado que uno de los intereses de esta investigación es diseñar controladores de glucosa que calculen la cantidad de insulina que se debería inyectar a un paciente con DMT1, de tal manera que el manejo de la glucemia sea asegurado en cualquiera de los escenarios metabólicos definidos. Con este fin, en este capítulo se muestra la obtención de tres modelos matemáticos útiles para representar la relación entre la CGS y la insulina, el lactato y la adrenalina. Los modelos obtenidos son sistemas lineales invariantes en el tiempo cuya relación entre la entrada y la salida de cada sistema es representada por una función de transferencia.

3.1 Principios de identificación entrada-salida y reducción de orden

Un *modelo matemático* es una representación matemática de un fenómeno o sistema cuya estructura está formada por las relaciones entre las cantidades del sistema que pueden ser descritas matemáticamente. Existen al menos dos formas de modelamiento matemático y la diferencia entre ellas es la forma de obtener la información sobre las propiedades del sistema [56], a saber:

- **Modelamiento físico.** En este principio se estudian las propiedades del sistema teniendo como base la información conocida de los subsistemas que lo conforman. Es decir, se hace uso de las leyes de la naturaleza que rigen el comportamiento de cada uno de sus subsistemas.
- **Identificación.** En este caso se propone una estructura matemática definida y haciendo uso de mediciones del sistema se ajustan las propiedades del modelo de tal manera que se aproximen lo mejor posible a las propiedades del sistema. A este método también

se le llama *entrada-salida* porque la identificación se hace con las mediciones de los datos de estímulo y respuesta del sistema.

Debido a que las relaciones entre la CGS y las bioseñales reportadas en la literatura técnica están basadas en datos medidos (mediciones de glucosa, insulina, lactato y adrenalina) de experimentos específicos en el escenario metabólico de interés, en este trabajo se utilizará el método de identificación de sistemas para el diseño de las funciones de transferencia de las bioseñales. Específicamente se hará uso de la técnica ARX¹, la cual se detalla a continuación.

3.1.1 Técnica ARX

Considere un sistema G cuyo modelo matemático es desconocido, pero es posible conocer un conjunto de valores que pueden estimularlo y es posible medir la respuesta del sistema a dichos estímulos. El estímulo que recibe un sistema comúnmente se le conoce como la *entrada*, representada por u , y a la respuesta y se le conoce como la *salida* (ver Figura 3.1).

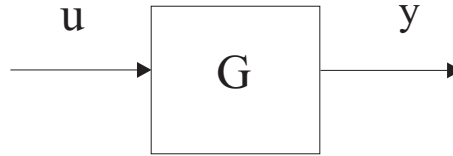


Figura 3.1: Diagrama básico para la obtención de un modelo ARX.

Si en un experimento es posible obtener mediciones, tanto de la entrada como de la salida, cada cierto tiempo, entonces las variables u y y son *variables discretas*² que corresponden al valor de la entrada y salida al momento de tomar una medición. Esto permite que al final del experimento se pueda contar con un conjunto de datos de entrada $\{u(1), u(2), \dots, u(kT), \dots, u(NT)\}$, donde $u(kT) \in \mathbb{R}$, $k \in \{1, 2, \dots, N\}$ y $N \in \mathbb{N}$ es el número total de mediciones que fueron tomadas cada *tiempo de medición*³ T . Además se cuenta con un conjunto de datos de salida $\{y(1), y(2), \dots, y(kT), \dots, y(NT)\}$, con $y(k) \in \mathbb{R}$. Con los dos conjuntos anteriores se forma el *conjunto de datos medidos*, cuyos elementos están formados por la medición de la entrada y su salida correspondiente en un instante de medición. Dicho conjunto se muestra a continuación (para facilitar la notación, en el resto de esta subsección se considera que T es igual a una unidad de tiempo):

$$M^N = \{(u(1), y(1)), (u(2), y(2)), \dots, (u(k), y(k)), \dots, (u(N), y(N))\}. \quad (3.1)$$

La *técnica ARX* es una metodología de identificación de sistemas en donde, a partir de un conjunto de datos M^N del sistema G , es posible obtener un modelo matemático discreto

¹Por las siglas en Inglés de *AutoRegresive with eXternal input* [57].

²Variable del tipo $e(k)$, donde $k \in \{1, 2, \dots\}$ es un conjunto discreto [58].

³Valor de tiempo ($T > 0$) que define la periodicidad de la toma de mediciones durante el tiempo total del experimento [58].

que relacione los datos de entrada y salida, y cuyo comportamiento se aproxime al observado en el sistema [57]. Debido a que M^N es un conjunto de datos discretos, la forma más común de aproximar el comportamiento de G en la técnica ARX es mediante una ecuación en diferencias de la forma:

$$y(k) + a_1y(k-1) + \dots + a_ny(k-n) = b_1u(k-1) + \dots + b_nu(k-n), \quad (3.2)$$

donde $a_1, \dots, a_n, b_1, \dots, b_n \in R$ y $n \in N$ es el orden de la ecuación en diferencias [59]. La ecuación (3.2) permite determinar el valor de la salida en un instante de tiempo discreto k , en función de los datos de salida y entrada previos a k , esto es:

$$y(k) = -a_1y(k-1) - \dots - a_ny(k-n) + b_1u(k-1) + \dots + b_nu(k-n). \quad (3.3)$$

A fin de reducir la notación de (3.3) se definen el vector θ y la matriz φ :

$$\theta = [a_1 \quad \dots \quad a_n \quad b_1 \quad \dots \quad b_n]^T \quad (3.4)$$

y

$$\varphi(k) = \begin{bmatrix} -y(n) & \dots & -y(1) & u(n) & \dots & u(1) \\ -y(n+1) & \dots & -y(2) & u(n+1) & \dots & u(n) \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ -y(N-1) & \dots & -y(N-n) & u(N-1) & \dots & u(N-n) \end{bmatrix}$$

tal que $\theta \in R^{2n}$ y $\varphi(k) \in R^{(N-n) \times 2n}$ y $k = n+1, \dots, N$. Con la definición de estos vectores, la ecuación (3.3) se puede reescribir como:

$$y(k) = \varphi(k)^T \theta. \quad (3.5)$$

Dado que el cálculo del valor de salida en un tiempo k depende tanto de datos pasados como de los parámetros θ , $y(k)$ se puede denotar como $\hat{y}(k, \theta)$, cuyo cálculo es una estimación (o aproximación) del valor real de salida del sistema. Por lo tanto consideraremos la salida estimada en el tiempo k como:

$$\hat{y}(k, \hat{\theta}) = \varphi(k)^T \hat{\theta}. \quad (3.6)$$

Estimación de parámetros: Método de mínimos cuadrados

Como se ha mencionado, la ecuación (3.5) es un modelo matemático discreto que puede representar el comportamiento de la relación entrada-salida del sistema G . Además, es posible obtener una estimación de dicho comportamiento (ecuación (3.6)) a partir de los datos del conjunto M^N ; sin embargo, para conocer la estimación $\hat{y}(k)$ se requiere conocer los parámetros θ . Una forma de calcular el vector θ a partir del conjunto de datos medidos M^N y el modelo de la ecuación (3.5) es mediante el método de *mínimos cuadrados*⁴.

⁴El principio de mínimos cuadrados afirma que la mejor estimación de un modelo de un sistema es aquella que minimiza la suma de los valores cuadrados de las diferencias entre los valores estimados y medidos de un sistema [60].

En el método de mínimos cuadrados, dado un conjunto de datos medidos M^N (ver puntos negros en la Figura 3.2) y la relación:

$$V_N(\theta, M^N) = \sum_{k=1}^N (y(k) - \hat{y}(k, \theta))^2, \quad (3.7)$$

es posible encontrar el valor de θ que minimize la ecuación (3.7), esto es:

$$\min_{\theta} V_N(\theta, M^N). \quad (3.8)$$

Al valor de θ que satisface la ecuación (3.8) se le denota como $\hat{\theta}_N$. Dado que (3.7) es una función cuadrática, es posible obtener el valor mínimo de la función para el argumento θ (esto es, $\hat{\theta}_N$) mediante el cálculo de la primera derivada de (3.7) con respecto a θ e igualando ésta a cero:

$$0 = \frac{d}{d\theta} V_N(\theta, M^N) = \sum_{k=1}^N \varphi(k)(y(k) - \varphi(k)^T \theta), \quad (3.9)$$

lo anterior se logra sustituyendo (3.6) en (3.7).

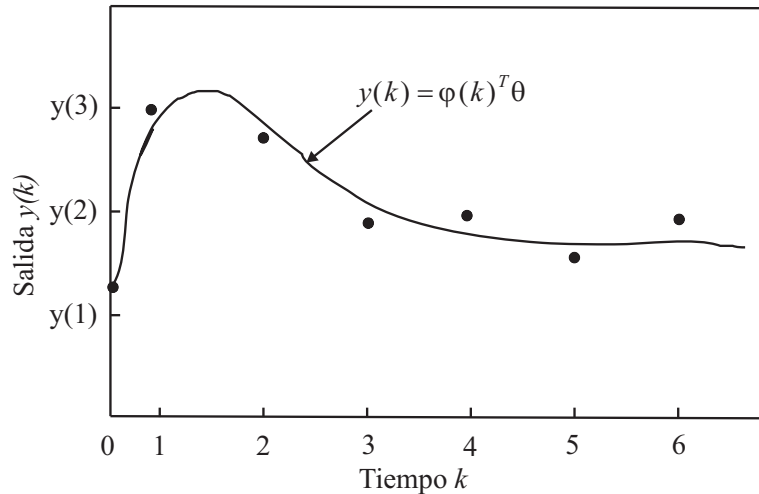


Figura 3.2: Gráfica ilustrativa para la obtención de los parámetros θ de un modelo utilizando la técnica de mínimos cuadrados.

Por linealidad del operador sumatoria \sum es posible separar la parte derecha de (3.9), esto es:

$$\sum_{k=1}^N \varphi(k)y(k) = \sum_{k=1}^N \varphi(k)\varphi(k)^T \theta, \quad (3.10)$$

de donde se obtiene el valor estimado de los parámetros que minimizan la ecuación (3.7):

$$\hat{\theta}_N = \left[\sum_{k=1}^N \varphi(k)\varphi(k)^T \right]^{-1} \sum_{k=1}^N \varphi(k)y(k), \quad (3.11)$$

donde se debe garantizar la existencia de la matriz inversa del lado derecho de (3.11) examinando la no singularidad de $[\sum_{k=1}^N \varphi(k)\varphi(k)^T]$ [68]. Con la estimación de θ y el conjunto M^N es posible conocer un modelo matemático de la forma de la ecuación en diferencias (3.5) cuyo comportamiento se aproxime al definido por los valores medidos de entrada y salida del sistema G . El valor de θ obtenido ($\hat{\theta}$) garantiza que es aquel que mejor ajusta al modelo a los datos experimentales, en el sentido de los mínimos cuadrados [57].

Obtención de función de transferencia del sistema G

Si bien se ha propuesto un modelo matemático que represente el comportamiento del sistema G a través del conjunto de mediciones M^N , es de interés que dicho modelo tenga la forma de una *función de transferencia SISO*⁵, tal que el sistema pueda ser representado de acuerdo al diagrama de la Figura 3.1. La herramienta matemática que permite transformar un sistema lineal representado por una ecuación en diferencias en una función de transferencia discreta es la transformada- z [61].

Considere una función en diferencias $f(k)$, donde $k \in \{0, 1, 2, \dots\}$ y $T > 0$, la *transformada- z* de $f(k)$ se define como:

$$Z\{f(k)\} = F(z) = \sum_{k=0}^{\infty} f(k)z^{-k}, \quad (3.12)$$

de donde, considerando condiciones iniciales cero, se tiene la siguiente propiedad [61]:

$$Z\{f(k-1)\} = z^{-1}F(z). \quad (3.13)$$

La expresión (3.13) permite calcular la función de transferencia para una ecuación en diferencias como la definida por la ecuación (3.3). Aplicando (3.13) a la ecuación (3.3) se tiene:

$$Y(z) = (-a_1z^{-1} - \dots - a_pz^{-p})Y(z) + (b_1z^{-1} + \dots + b_qz^{-q})U(z). \quad (3.14)$$

De la ecuación (3.14) resulta en la función de transferencia discreta:

$$\frac{Y(z)}{U(z)} = \frac{b_1z^{-1} + \dots + b_qz^{-q}}{1 + a_1z^{-1} + \dots + a_pz^{-p}}. \quad (3.15)$$

Considerando la ecuación (3.5), la función de transferencia discreta para el sistema G es:

$$G(z) = \frac{B(z)}{A(z)}, \quad (3.16)$$

donde $A(z) = 1 + a_1z^{-1} + \dots + a_pz^{-p}$ y $B(z) = b_1z^{-1} + \dots + b_qz^{-q}$. A los modelos del tipo de la ecuación (3.16) se les conoce como *modelos ARX*, en donde a $A(z)$ es la parte autorregresiva y $B(z)$ es le conoce como la entrada extra [57].

⁵Representación matemática de un sistema lineal invariante en el tiempo con una sola entrada ($u \in R$) y una sola salida ($y \in R$). SISO viene del inglés *Single-Input, Single-Output* [57].

Ahora bien, dado que para los intereses de la presente investigación se requiere de modelos continuos en lugar de modelos discretos, es necesario hacer una conversión de la función de transferencia $G(z)$ a su función continua equivalente. Lo anterior se obtiene, transformando $G(z)$ a $G(s)$ mediante la siguiente propiedad:

$$z = e^{sT}, \quad (3.17)$$

donde s es una *variable compleja*⁶ [59]. Aplicando (3.17) en (3.16) se obtiene la función de transferencia continua SISO que representa el comportamiento entrada-salida del sistema G , esto es:

$$G(s) = \frac{B(s)}{A(s)}, \quad (3.18)$$

donde $B(s)$ y $A(s)$, son los correspondientes polinomios en s obtenidos mediante la transformación de la función de transferencia discreta (3.16) a una función de transferencia continua.

El procedimiento anterior indica la forma en la que es posible obtener un modelo entrada-salida de un sistema del cual sólo se conoce un conjunto de mediciones de la señal de entrada y la respuesta que tiene el sistema a dichos estímulos. En las siguientes secciones se mostrará la obtención de las funciones de transferencia de las relaciones entre la CGS y la insulina, lactato y adrenalina, a partir de datos experimentales tomados de la literatura técnica. Las funciones de transferencia serán incluidas en el lazo de control para el diseño de controladores de glucosa que consideren la relación entre la CGS y las bioseñales en los escenarios de hiperglucemia, ejercicio e hipoglucemia. Previo a la obtención de las funciones de transferencia de las bioseñales, se muestra un procedimiento que será de utilidad para reducir el orden de un sistema dinámico lineal.

3.1.2 Reducción de modelos por truncación balanceada

En general, el problema de reducción de modelo establece que dado un modelo G de orden completo se requiere encontrar un modelo de r -ésimo orden, esto es G_r , de manera tal que G y G_r sean cercanos en algún sentido. Una de las reducciones comúnmente utilizadas es la llamada *reducción aditiva*, por la relación que guarda el sistema reducido con el de orden completo:

$$G = G_r + \Delta_a, \quad (3.19)$$

donde Δ_a es pequeña en alguna norma. En este tipo de problemas es común la selección de la *norma infinito*⁷ $\|\cdot\|_\infty$ como medida, y con ella el problema de reducción aditiva se formula como sigue:

$$\inf_{\deg(G_r) \leq r} \|G - G_r\|_\infty. \quad (3.20)$$

⁶Expresión de la forma $x + jy$, tal que $(x + jy) \in \mathbb{C}$; $x, y \in \mathbb{R}$ y $j^2 = -1$ [62].

⁷Sea $A = [a_{ij}] \in \mathbb{C}^{m \times n}$, la norma infinito de A se define como: $\|A\|_\infty = \max_{1 \leq i \leq m} \sum_{j=1}^n |a_{ij}|$ [64].

En el caso que compete a este trabajo, los modelos matemáticos que se utilizan para representar las relaciones entre la CGS y las bioseñales son funciones de transferencia SISO correspondientes a sistemas lineales invariantes en el tiempo. El orden de una función de transferencia es definido por el *orden del polinomio*⁸ de su denominador. Para encontrar una función de transferencia reducida, una de las metodologías que hacen uso de la reducción aditiva de modelos, es la llamada *reducción de modelo por truncación balanceada* [64]. A continuación se muestran brevemente los elementos básicos de dicha metodología.

- **Sistema en espacio de estados y realización.** El primer paso para obtener una reducción de una función de transferencia es encontrar su representación en espacio de estados, esto es:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu, & x(t_0) &= x_0 \\ y &= Cx + Du, \end{aligned} \quad (3.21)$$

donde $x \in R^n$ es el vector de estados, $x_0 \in R^n$ es la condición inicial (estado en el tiempo inicial $t_0 \in R$); u y $y \in R$ son la entrada y la salida del sistema, respectivamente. Las matrices del sistema son: $A \in R^{n \times n}$, $B \in R^n$, $C \in R^{1 \times n}$ y $D \in R$. Cuando es posible encontrar las matrices A , B , C y D asociadas a una función de transferencia, su representación en espacio de estados es también llamada la *realización* del sistema [68]. La representación corta de una realización en espacio de estados es:

$$G(s) = \left[\begin{array}{c|c} A & B \\ \hline C & D \end{array} \right]. \quad (3.22)$$

Aplicando *transformación de Laplace* al sistema (3.21) se obtiene la función de transferencia $G(s)$:

$$Y(s) = G(s)U(s), \quad (3.23)$$

donde $Y(s)$ e $U(s)$ son las transformadas de Laplace de $y(t)$ y $u(t)$ considerando condiciones iniciales $x(0) = 0$. De lo anterior la función de transferencia $G(s)$ es:

$$G(s) = C(sI - A)^{-1}B + D. \quad (3.24)$$

- **Realización balanceada.** Sea $G(s) \in RH_\infty$, donde RH_∞ es el conjunto de todas las matrices de transferencias estables, racionales, reales y propias. Se define la *realización balanceada* de $G(s) = \left[\begin{array}{c|c} A & B \\ \hline C & D \end{array} \right]$ como aquella realización del sistema (3.21) cuyos *gramianos de controlabilidad y observabilidad*⁹ son iguales y diagonales. Suponga

⁸Potencia más alta de un polinomio de una sola variable. Por ejemplo, el polinomio $P(x) = a_n x^n + \dots + a_2 x^2 + a_1 x + a_0$ es de orden n [63].

⁹Considere el sistema en espacios de estados definido en (3.21). Los gramianos de controlabilidad y observabilidad del sistema son las matrices definidas positivas: $W_c(t) := \int_0^t e^{A\tau} B B^* e^{A^* \tau} d\tau$ y $W_o(t) := \int_0^t e^{A^* \tau} C^* C e^{A\tau} d\tau$, respectivamente [91].

que los gramianos balanceados están definidos por S , entonces las siguientes relaciones se cumplen:

$$\begin{aligned} AS + SA^T + BB^T &= 0 \\ A^T S + SA + C^T C &= 0. \end{aligned} \quad (3.25)$$

Ahora se considera la siguiente *descomposición*¹⁰ del gramiano balanceado

$S = \begin{bmatrix} S_1 & 0 \\ 0 & S_2 \end{bmatrix}$ y la correspondiente descomposición de $G(s)$ compatible con S [64]:

$$G(s) = \left[\begin{array}{cc|c} A_{11} & A_{12} & B_1 \\ A_{21} & A_{22} & B_2 \\ \hline C_1 & C_2 & D \end{array} \right] \quad (3.26)$$

- **Truncación balanceada.** Para obtener una reducción del sistema $G(s)$ a partir de su realización balanceada se considera el Teorema 7.11 en [91], el cual por facilidad de lectura se reescribe aquí:

Teorema 3.1 [91]. Suponga que $G(s) \in RH_\infty$ y

$$G(s) = \left[\begin{array}{cc|c} A_{11} & A_{12} & B_1 \\ A_{21} & A_{22} & B_2 \\ \hline C_1 & C_2 & D \end{array} \right]$$

es una realización balanceada cuyo gramiano está definido por $S = \text{diag}(S_1, S_2)$, tal que:

$$\begin{aligned} S_1 &= \text{diag}(\sigma_1 I_{s_1}, \sigma_2 I_{s_2}, \dots, \sigma_r I_{s_r}) \\ S_2 &= \text{diag}(\sigma_{r+1} I_{s_{r+1}}, \sigma_{r+2} I_{s_{r+2}}, \dots, \sigma_N I_{s_N}) \end{aligned} \quad (3.27)$$

y $\sigma_1 > \sigma_2 > \dots > \sigma_r > \sigma_{r+1} > \sigma_{r+2} > \dots > \sigma_N$, donde σ_i tiene *multiplicidad* s_i , $i = \{1, 2, \dots, N\}$ y $s_1 + s_2 + \dots + s_N = n$. Entonces el sistema truncado

$$G_r(s) = \left[\begin{array}{c|c} \frac{A_{11}}{C_1} & \frac{B_1}{D} \end{array} \right], \quad (3.28)$$

es balanceado y *asintóticamente estable*. Además, se cumple la siguiente relación

$$\|G(s) - G_r(s)\|_\infty \leq 2(\sigma_{r+1} + \sigma_{r+2} + \dots + \sigma_N), \quad (3.29)$$

donde σ_i , $i = \{1, \dots, N\}$ son los llamados *valores singulares Hankel*¹¹ de $G(s) \in RH_\infty$.

¹⁰La descomposición de una matriz puede ser interpretada como una transformación lineal entre sumas directas de los espacios euclidianos involucrados [63].

¹¹Los valores singulares Hankel de una realización como la definida en (3.22) son los valores singulares $\sigma_1 > \sigma_2 > \dots > \sigma_N \geq 0$ ordenados de forma descendente [91].

3.2 Identificación de una restricción de la señal de control

Como mencionamos en el Capítulo 1, se han propuesto algunos esquemas de control para el manejo de glucemia en DMT1. Dichas contribuciones coinciden en que su principal interés es que el objetivo de control se alcance, por ejemplo, que se regule la CGS en algún valor de euglicemia, o bien, seguir la trayectoria de respuesta de una persona sana ([40], [36], [38] y [70]). Si bien, los controladores generaban la señal de control necesaria para alcanzar dichos objetivos, no se hacían consideraciones sobre la señal de control. En el capítulo anterior se discutió que no sólo la cantidad de insulina es importante en el control de glucemia, sino que el patrón bifásico de secreción juega un papel importante en la función de la insulina. Por tal motivo, en este trabajo se propone incluir información sobre la relación entre la CGS y la insulina en el lazo de control. La función de esta información es incluir una función de transferencia que represente a la relación CGS-insulina y cuyas componentes en la frecuencia restrinjan la señal calculada por el controlador, de tal manera que ésta sea más cercana al patrón bifásico.

Para obtener la función de transferencia que represente la relación entre la CGS y la insulina en escenario de hiperglucemia se seleccionaron los datos experimentales reportados por Bergman *et al.* [53]. El protocolo experimental para obtener los datos fue el siguiente (ver el documento original para más detalles): *se realizó una PITG en cinco individuos sanos. Se insertó un catéter en el atrio derecho de la vena yugular de cada individuo, bajo condiciones de esterilidad. Los catéteres fueron usados tanto para la inyección de glucosa, como para la toma subsecuente de muestras de sangre. Se realizaron tres tipos de experimentos, los cuales consistieron de una inyección simple con un periodo de un minuto considerando tres cargas de glucosa: baja (10 mg/kg), intermedia (200 mg/kg) y alta (300 mg/kg). La toma de muestras de sangre inició 1.5 minutos después de la inyección, el tiempo mínimo de muestreo fue de un minuto durante una hora. Los tubos con las muestras de sangre fueron centrifugados para separar el plasma y poder hacer las mediciones de glucosa e insulina.* En la Figura 3.3 se muestra la gráfica de los datos experimentales de glucosa e insulina.

A continuación se aplica la metodología de la técnica ARX descrita en la Subsección 3.1.1 para el cálculo de la función de transferencia de la relación CGS-insulina.

3.2.1 Cálculo de la función de transferencia glucosa-insulina

Con los datos experimentales en la Figura 3.3 y considerando el tiempo de muestreo T_I (el subíndice I en esta sección es usado para abreviar “Insulina”) de un minuto, se forma el conjunto de datos medidos M_I^{60} (60 mediciones). Como estructura inicial de modelo se propone una ecuación en diferencias de orden 12 ($n = 12$):

$$y_I(k) + a_{I1}y_I(k-1) + \dots + a_{I12}y_I(k-n) = b_{I1}u_I(k-1) + \dots + b_{I12}u_I(k-n), \quad (3.30)$$

de donde se forman los vectores $\theta_I = [a_{I1} \dots a_{I12} \ b_{I1} \dots b_{I12}]^T$ y $\varphi_I(k) = [-y_I(k) \dots -y_I(k-n) \ u_I(k-1) \dots u_I(k-n)]^T$, para escribir (3.30) en forma reducida, esto es:

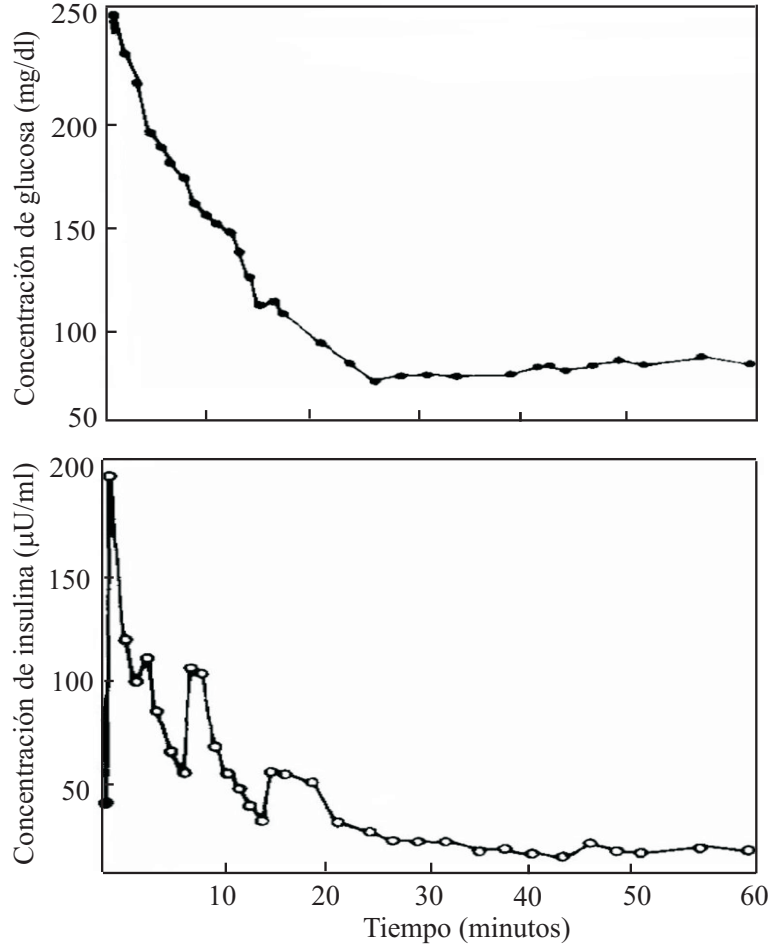


Figura 3.3: Datos experimentales usados para obtener la función de transferencia de la relación CGS-insulina. Los experimentos muestran la respuesta bifásica del patrón temporal de secreción de insulina en respuesta a una ingesta de glucosa. (Traducción al Español de las gráficas del experimento 4 de la Figura 1 en [53]).

$$y_I(k, \theta) = \varphi_I(k)^T \theta_I, \quad (3.31)$$

y su correspondiente expresión de estimación $\hat{y}_I(k, \hat{\theta}_I) = \varphi_I(k)^T \hat{\theta}_I$. Con lo anterior se forma la función para la estimación de los parámetros θ_I de (3.31) usando el método de mínimos cuadrados (ver ecuación (3.7)):

$$V_I^{60}(\theta_I, M_I^{60}) = \sum_{k=1}^{60} (y_I(k) - \hat{y}_I(k))^2. \quad (3.32)$$

Minimizando (3.32) con respecto a θ_I , se obtiene la expresión para la estimación de los parámetros de (3.31):

$$\hat{\theta}_I = \left[\sum_{k=1}^{60} \varphi_I(k) \varphi_I(k)^T \right]^{-1} \sum_{k=1}^{60} \varphi_I(k) y_I(k). \quad (3.33)$$

Con la ecuación anterior se siguen los siguientes pasos para obtener la función de transferencia continua que represente al relación entre la CGS y la insulina:

1. Cálculo de la solución numérica de (3.33).
2. Cálculo de la transformada- z de la ecuación en diferencias (3.31).
3. Obtención de la transformada de Laplace a partir de la transformada- z del punto anterior.

El cálculo de los dos primeros puntos se realizaron con la herramienta *ident* de la librería *System identification* de *MatLab*[®] [65]. El cálculo del punto 3 se realiza con la instrucción *d2c* de la misma herramienta computacional. La realización de lo anterior da como resultado la siguiente función de transferencia continua de orden 12, denotada por $G_u(s)$:

$$G_u(s) = \frac{N_u(s)}{D_u(s)} \quad (3.34)$$

donde $N_u(s) = 7.1s^{11} + 12.8s^{10} + 117.1s^9 + 161.1s^8 + 580s^7 + 390.5s^6 + 973.8s^5 + 34.81s^4 + 548.2s^3 - 215.8s^2 + 1.4s + 3.4$ y $D_u(s) = s^{12} + 5.6s^{11} + 29.4s^{10} + 103.1s^9 + 247s^8 + 586.2s^7 + 788.4s^6 + 1294s^5 + 994.6s^4 + 1028s^3 + 386.2s^2 + 198.9s + 21.65$. Aunque $G_u(s)$ proporciona una buena aproximación a la relación entre la glucosa y la insulina, es recomendable hacer una reducción de su orden a fin de disminuir la complejidad del lazo cerrado que se utilizará para la síntesis de los controladores. A continuación se muestra el proceso de reducción de (3.34) según la metodología expuesta en la Subsección 3.1.2.

3.2.2 Reducción de la función de transferencia CGS-insulina

Para obtener una reducción de orden, primero se calcula la representación en espacio de estados de $G_u(s)$:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= A_u x + B_u u, & x(t_0) &= x_0 \\ y &= C_u x + D_u u, \end{aligned} \quad (3.35)$$

donde $A_u \in R^{12 \times 12}$, $B_u \in R^{12 \times 1}$, $C_u \in R^{1 \times 12}$ y $D_u \in R$. La representación corta de la realización del sistema (3.35) es:

$$G_u(s) = \left[\begin{array}{cccccccccccc|c} -5.6 & -29.4 & -103.1 & -247 & -586.2 & -788.4 & -1249 & -994.6 & -1028 & -386.2 & -198.9 & -21.6 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 7.1 & 12.8 & 117.1 & 161.1 & 580 & 390.5 & 973.8 & 34.8 & 548.2 & -215.8 & 1.4 & 3.4 & 0 \end{array} \right]$$

Es importante notar que $G_u(s) \in RH_\infty$ dado que $Re(\lambda_i) < 0$, para $i \in \{1, \dots, 12\}$ donde λ_i son los valores propios de A_u , y cuyos valores numéricos son: $\lambda_1 = -3.1935$, $\lambda_{2,3} = -0.4943 \pm 3.2345j$, $\lambda_{4,5} = -0.3369 \pm 2.1527j$, $\lambda_{6,7} = -0.0006 \pm 1.6349j$, $\lambda_{8,9} = -0.1875 \pm 1.0798j$, $\lambda_{10,11} = -0.1192 \pm 0.5480j$ y $\lambda_{12} = -0.1321$; además, la ecuación (3.34) es estrictamente causal dado que el orden del denominador (orden 12) es mayor que el del numerador (orden 11). Por otro lado, los valores numéricos de los valores Hankel del sistema (3.35) se muestran en el siguiente cuadro:

σ_1	σ_2	σ_3	σ_4	σ_5	σ_6	σ_7	σ_8	σ_9	σ_{10}	σ_{11}	σ_{12}
23.98	23.63	2.21	2.08	1.75	1.74	1.06	1.03	0.85	0.34	0.11	0.02

Tabla 3.1: Valores Hankel del sistema continuo en el tiempo de la ecuación (3.35) usado para representar la relación glucosa-insulina.

El cálculo de los valores Hankel permiten determinar las magnitudes de los valores singulares del sistema (3.35) y en base a ello proponer el orden del modelo reducido. En la Tabla (3.1) es posible ver que σ_1 y σ_2 son los dos valores mayores y su magnitud es mucho mayor que los demás. A fin de considerar varias opciones de orden para la reducción de (3.34) se consideran los seis primeros valores Hankel ($\sigma_1, \dots, \sigma_6$) y se obtuvieron las funciones de transferencia de sexto, quinto, cuarto y tercer orden¹². La comparación entre cada una de las reducciones y la función identificada (3.34) se hizo mediante la inspección de la respuesta en la frecuencia, tanto de las funciones reducidas como la de (3.34). En la Figura 3.4 se muestra dichas respuestas en la frecuencia.

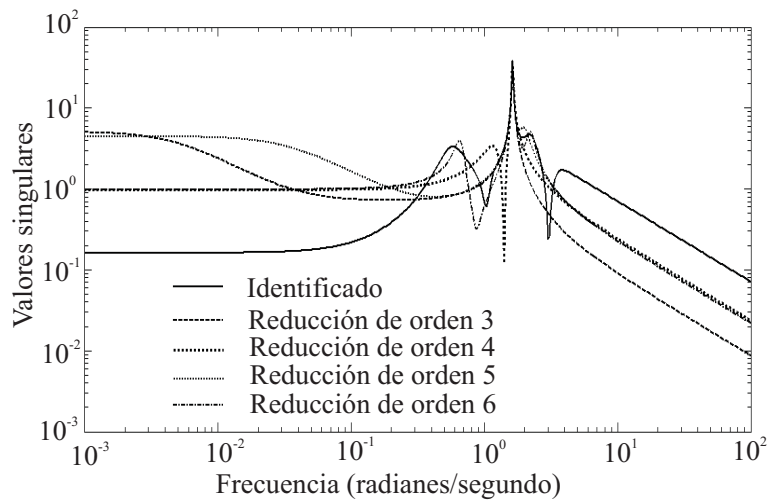


Figura 3.4: Respuesta en frecuencia de funciones de transferencia identificadas para la reducción de G_u .

¹²El cálculo numérico de las funciones de transferencia reducidas se hizo partiendo del sistema (3.35) y obteniendo el sistema balanceado truncado (ver Teorema 3.1 y ecuación (3.28)), con la ayuda de la instrucción *strunc* de *MatLab*[®].

Con base en la observación de las magnitudes de los valores singulares Hankel, así como comparando las respuestas en la frecuencia de la Figura 3.4, se propone hacer una reducción balanceada de cuarto orden y cuya representación numérica de su realización

$G_{ur}(s) = \left[\begin{array}{c|c} A_{ur} & B_{ur} \\ \hline C_{ur} & D_{ur} \end{array} \right]$ donde $A_{ur} \in \mathbb{R}^{4 \times 4}$, $B_{ur} \in \mathbb{R}^{4 \times 1}$, $C_{ur} \in \mathbb{R}^{1 \times 4}$ y $D_{ur} \in \mathbb{R}$, es:

$$G_{ur}(s) = \left[\begin{array}{cccc|c} -0.39 & -4.27 & -0.98 & -4.30 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ \hline 2.38 & -2.05 & 4.71 & -4 & 0 \end{array} \right],$$

y cuya función de transferencia de cuarto orden, llamada $W_u(s)$, es:

$$W_u(s) = \frac{2.38s^3 - 2.05s^2 + 4.71s - 4.09}{s^4 + 0.39s^3 + 4.27s^2 + 0.98s + 4.3}. \quad (3.36)$$

Cabe mencionar que $W_u(s)$ es una función de transferencia propia y estable (el valor numérico de las raíces de su denominador son: $\lambda_{u1,u2} = -0.0196 \pm 1.61j$ y $\lambda_{u3,u4} = -0.17 \pm 1.27j$). Además, es posible verificar que, en este caso la relación (3.29) se cumple, esto es: $\|G_u(s) - G_{ur}(s)\|_\infty \leq 13.8$.

La ecuación (3.36) muestra un modelo matemático que aproxima la relación entre la CGS y la insulina en estado de hiperglucemia. La consideración de dicho modelo en el diseño de controladores de glucosa permite incluir las componentes en la frecuencia del patrón bifásico de secreción de insulina y, de esta manera, imponer una restricción en la frecuencia a la señal de control que calcule el algoritmo de control.

3.3 Función de transferencia de glucosa a lactato

Para obtener la función de transferencia que representase la relación entre la glucosa y el lactato se hizo uso de mediciones experimentales de lactato y glucosa reportados en [86], donde se analizaron los niveles de lactato y glucosa de siete individuos durante 40 minutos de ejercicio moderado a intenso (53 % de $\dot{V}O_{2max}$ de $63 \pm 5 \text{ ml/kg}$)¹³ durante el periodo de postabsorción de glucosa. A continuación se reproducen los datos significativos del protocolo utilizado en dicho experimento (ver la referencia original para mayores detalles): *Los participantes fueron siete hombres delgados, de peso estable y buena condición física, entre 19 y 33 años de edad. Todos los individuos practicaban regularmente alguna actividad física como atletismo, ciclismo, fútbol y/o remo. Algunos de ellos combinaban estas actividades con deportes de resistencia ($\dot{V}O_{2max}$ de $63 \pm 5 \text{ mL/Kg}$). El lactato se midió según el método de microfluorescencia enzimática.* Las mediciones de concentración de glucosa y lactato bajo las condiciones del experimento se muestran en la Figura 3.5.

Para el modelado, se utilizaron los datos de la glucosa Figura 3.5a como datos de entrada y los datos de lactato de la Figura 3.5b como datos de salida. Para hacer la identificación del

¹³ $\dot{V}O_{2max}$ es la medida de máximo consumo de oxígeno [86].

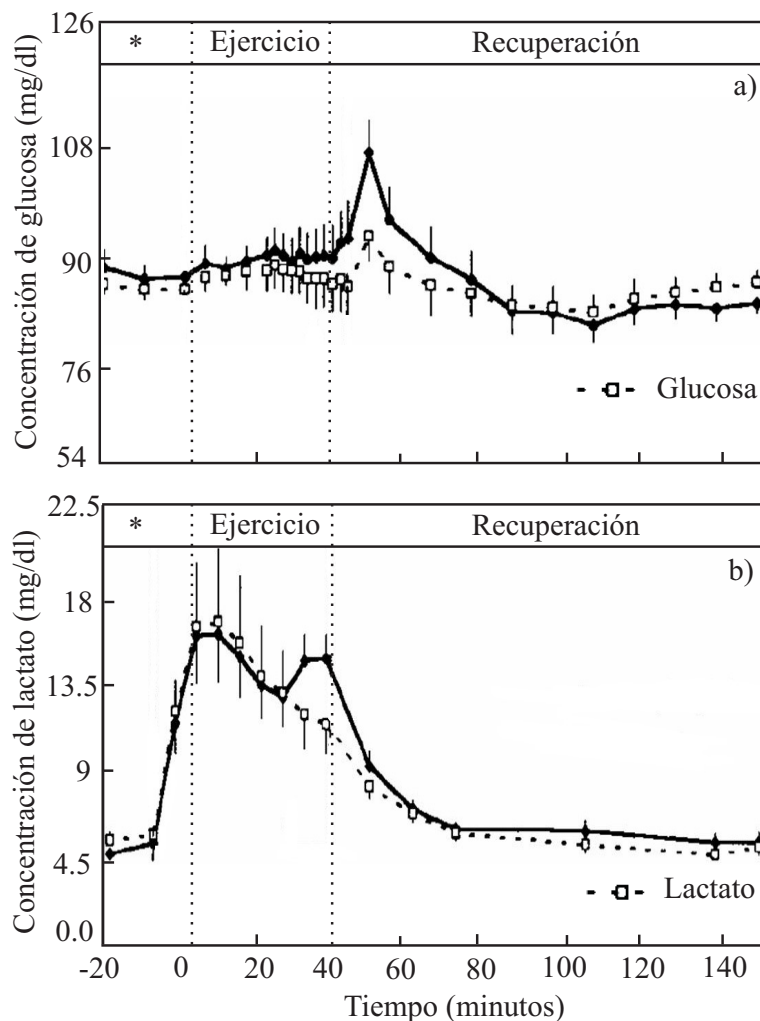


Figura 3.5: Concentración arterial de glucosa (a) y lactato (b) de individuos sanos (línea punteada), en estado de postabsorción (*), ejercicio y recuperación. (Traducción al Español de las figuras 1 y 5.A en [86]).

modelo matemático de la relación CGS y lactato se consideró un tiempo de muestreo T_L^{14} de un minuto y con ello se obtiene el conjunto de datos medidos, M_L^{140} (es decir, 140 mediciones), a partir de los datos de la Figura 3.5. En este caso, para seleccionar la estructura inicial del modelo se hizo uso de una *estimación de orden*, en la cual se selecciona un intervalo de órdenes de interés y se hace una evaluación de cada uno de los órdenes proporcionando una medida de ajuste de cada uno de los modelos probados. Dicha estimación de orden se hizo utilizando la instrucción *selstruc* de la herramienta *System Identification* de *MatLab*[®]. El intervalo de órdenes de interés seleccionado fue de orden 1 a orden 10. En la Figura 3.6 se muestran los resultados del análisis de estimación.

En la Figura 3.6, el *número total de parámetros* considera todos los parámetros de la ecuación en diferencias que se propone y las mejores estimaciones (medidas a partir de las *variancias indeterminada de salida*) se proponen de acuerdo a tres criterios: *mínimos*

¹⁴El subíndice L en esta sección es usado para abreviar "Lactato".

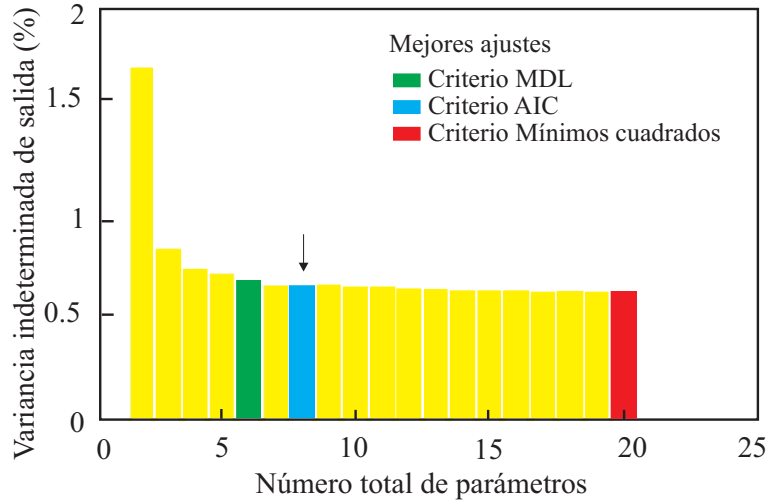


Figura 3.6: Gráfica para la selección de orden del modelo matemático que representa la relación CGS y lactato. Las barras amarillas son las estimaciones hechas con el criterio de mínimos cuadrados, en donde la mejor aproximación está marcada por la barra roja. Se seleccionó trabajar con un modelo de cuarto orden (Flecha negra).

cuadrados (barra roja), *Rissanen MDL* (barra verde) y *Akaike AIC* (barra azul) [57]. En este caso se seleccionó la mejor estimación proporcionada por el criterio Akaike AIC, al cual le corresponden ocho parámetros. Con ello se propone como estructura inicial del modelo una ecuación en diferencias de cuarto orden ($n = 4$), esto es:

$$y_L(k) + a_{L1}y_L(k-1) + \dots + a_{L4}y_L(k-n) = b_{L1}u_L(k-1) + \dots + b_{L4}u_L(k-n), \quad (3.37)$$

de donde se forman los vectores $\theta_L = [a_{L1} \dots a_{L4} \ b_{L1} \dots b_{L4}]^T$ y $\varphi_L(k) = [-y_L(k-1) \dots -y_L(k-n) \ u_L(k-1) \dots u_L(k-n)]^T$, lo anterior para reescribir (3.37) en su forma reducida:

$$y_L(k) = \varphi_L(k)^T \theta_L \quad (3.38)$$

y su correspondiente ecuación de estimación $\hat{y}_L(\theta_L) = \varphi_L(k)^T \theta_L$, para con la anterior formar la función para estimar los parámetros θ_L de (3.38) usando el método de mínimos cuadrados (ver ecuación (3.7)):

$$V_L^{140} = (\theta_L, M_L^{140}) = \sum_{k=1}^{140} (y_L(k) - \hat{y}_L(k))^2. \quad (3.39)$$

Sustituyendo \hat{y}_L en (3.39) e igualando su derivada respecto a θ_L se obtiene la expresión para la estimación de los parámetros de (3.37), los cuales minimizan la función V_L^{140} y proporcionan el menor error de estimación:

$$\hat{\theta}_L = \left[\sum_{k=1}^{140} \varphi_L(k) \varphi_L(k)^T \right]^{-1} \sum_{k=1}^{140} \varphi_L(k) y_L(k). \quad (3.40)$$

Al igual que en la sección anterior, el cálculo de la solución numérica de (3.40) y la transformada $-z$ de la ecuación en diferencias (3.37) se realiza con la herramienta *ident* de la librería *System Identification* de *MatLab*[®] [65], mientras que la transformación de función de transferencia discreta a continua se realiza utilizando la instrucción *d2c* de la misma herramienta computacional. De lo anterior resulta la siguiente función de transferencia de cuarto orden, denotada por $W_L(s)$:

$$W_L(s) = \frac{-4.7 \times 10^{-3}s^3 + 0.06s^2 + 0.058s + 5.1 \times 10^{-4}}{s^4 + 1.632s^3 + 1.724s^2 + 0.1942s + 8.36 \times 10^{-3}}, \quad (3.41)$$

la cual es una función de transferencia estable (raíces: $\lambda_{L1,L2} = -0.7554 \pm 0.9823j$, $\lambda_{L3} = -0.12$ y $\lambda_{L4} = -0.0019$). En la Figura 3.7 se muestran las gráficas tanto de los datos experimentales de [86], la respuesta del modelo (ecuación (3.41), curva *Lac4*) y tres modelos aproximados más (también de cuarto orden, pero con parámetros diferentes a aquellos en (3.41)).

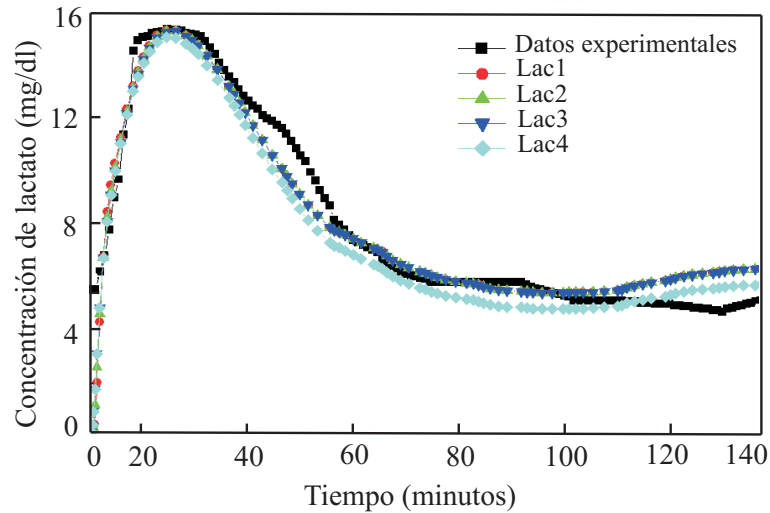


Figura 3.7: Concentración de lactato en respuesta al cambio en la CGS durante un escenario de ejercicio. La línea negra muestra los datos experimentales reportados en [86]. Las líneas restantes son respuestas de cuatro modelos aproximados mediante la técnica ARX. La línea *Lac4* corresponde al modelo representado por la ecuación (3.41).

La función de transferencia (3.41) es el modelo matemático que representa la relación entre la CGS y el lactato durante un escenario de ejercicio y será considerado en el diseño de controladores de glucosa que se abordará en el siguiente capítulo.

3.4 Función de transferencia de glucosa a adrenalina

Para obtener el modelo matemático que represente la relación entre la glucosa y la adrenalina se utilizaron los datos experimentales reportados en [55]. A continuación se reproduce parte del protocolo experimental (si el lector está interesado en más detalles sobre el experimento, se recomienda dirigirse a la referencia original): *Se probaron dos grupos, uno de 16*

pacientes con DMT1 y otro de 16 individuos sanos para control; ambos grupos tenían distribuciones comparables de género, edad e índice de masa corporal. Durante una noche, se indujo una disminución de la CGS a 40 mg/dl mediante el suministro exógeno de insulina a lo largo de una hora. Dicha hora empezó a correr tan pronto como las grabaciones polisomnográficas indicaron que el paciente había entrado en la etapa 2 del sueño. En otra noche, se obtuvieron las mediciones control para el estado de euglicemia. Solamente uno de los 16 pacientes con DMT1 (comparado con 10 de los sanos) despertó durante la hipoglucemia. En las noches control, ninguno de los participantes de ambos grupos despertaron durante el tiempo correspondiente. El hecho de que despertaran durante la hipoglucemia fue asociado a la activación de los mecanismos contrarregulatorios. En todos los pacientes estudiados que despertaron (ambos grupos) y en cinco que no despertaron (tres con DMT1 y dos sanos), la concentración de adrenalina en la sangre aumentó al menos 100% ($p < 0.0001$) debido a la hipoglucemia. Se observó que el aumento en la secreción de insulina siempre empezaba antes de los signos polisomnográficos indicaran que el paciente había despertado (promedio \pm error estándar del promedio: 7.5 ± 1.6 min). La adrenalina en la sangre fue medida usando los métodos estándares de cromatografía líquida de alta presión.

En esta tesis es de interés representar la respuesta a hipoglucemia en las etapas iniciales del tratamiento de DMT1; es decir, cuando aún los mecanismos contrarregulatorios no están dañados, con el fin de prevenir estos daños y otros que puede causar la hipoglucemia. Se seleccionaron los datos experimentales de uno de los 16 individuos sanos que fueron estudiados, los cuales se muestran en la Figura 3.8.

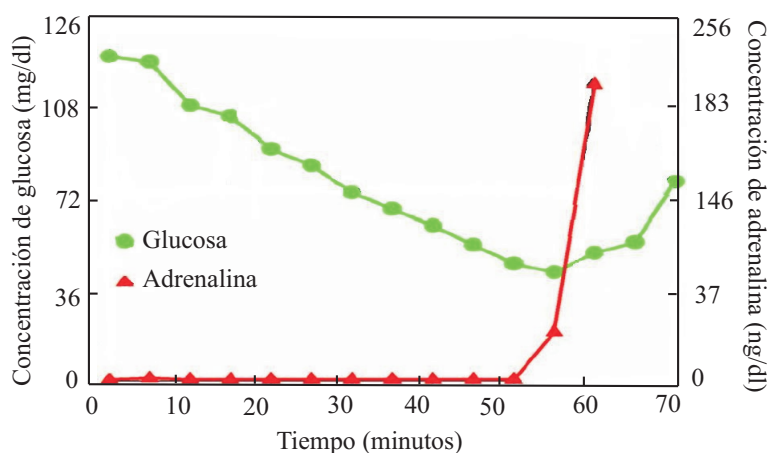


Figura 3.8: Concentración de glucosa y adrenalina en sangre durante un escenario de hipoglucemia inducido por suministro exógeno de insulina en un individuo sano de 39 años. (Traducción al Español de la Figura 2.B en [55]).

Para hacer la identificación de la función de transferencia de la relación entre la CGS y la adrenalina se utilizaron los datos de la Figura 3.8, considerando la CGS (línea verde) como la entrada y la concentración de adrenalina como la salida (línea roja). Se consideró además un tiempo de muestreo T_A de un minuto, con esto, se obtiene el conjunto de datos medidos M_A^{60} (60 mediciones). Al igual que en la sección anterior se hace uso de una estimación de orden

para proponer la estructura inicial del modelo. Se seleccionó un intervalo de ordenes desde primer orden hasta orden 10 y la estimación de orden se hizo con la instrucción *selstruc* de la herramienta *System Identification* de *MatLab*[®] (considerando los criterios MDL, AIC y mínimos cuadrados). La Figura 3.9 muestra los resultados de dicha estimación.

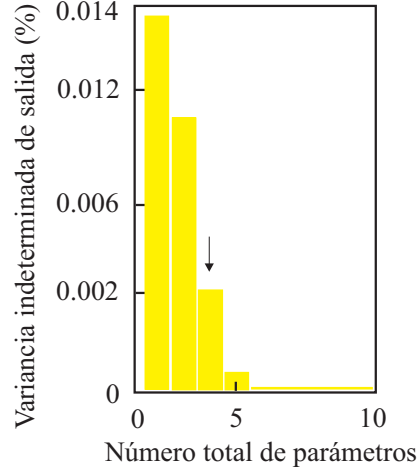


Figura 3.9: Gráfica para la selección de orden del modelo matemático que representa la relación CGS y lactato. Se seleccionó un modelo de segundo orden con cuatro parámetros en total (flecha negra).

En la Figura 3.9 es posible notar que las respuestas más significativa resultaron sólo hasta orden 5. En este caso se seleccionó el orden 2, con cuatro parámetros en total, para aproximar los datos experimentales (ver la indicación con la flecha negra en Figura 3.9). Con esto se propone la estructura inicial del modelo como una ecuación en diferencias de segundo orden ($n = 2$):

$$y_A(k) + a_{A1}y_A(k-1) + a_{A2}y_A(k-n) = b_{A1}u_A(k-1) + b_{A2}u_A(k-n), \quad (3.42)$$

y a partir de ella se forman los vectores $\theta_A = [a_{A1} \ a_{A2} \ b_{A1} \ b_{A2}]^T$ y $\varphi_A(k) = [-y_A(k-1) \ -y_A(k-n) \ u_A(k-1) \ u_A(k-n)]^T$, para reescribir (3.42) en forma reducida:

$$y_A(k) = \varphi_A(k)^T \theta_A \quad (3.43)$$

y su correspondiente expresión de estimación $\hat{y}(\theta_A) = \varphi_A(k)^T \theta_A$. Con las ecuaciones anteriores se forma la función para la estimación de los parámetros θ_A de la ecuación (3.42) usando el método de mínimos cuadrados (ver ecuación (3.7)):

$$V_A^{60}(\theta_A, M_A^{60}) = \sum_{k=1}^{60} (y_A(k) - \hat{y}_A(k))^2. \quad (3.44)$$

Siguiendo el mismo procedimiento de la sección anterior, se obtiene el vector de parámetros que minimizan a (3.44), los cuales ofrecen el menor error de estimación y están dados por la siguiente ecuación:

$$\hat{\theta}_A = \left[\sum_{k=1}^{60} \varphi_A(k) \varphi_A(k)^T \right]^{-1} \sum_{k=1}^{60} \varphi_A(k) y_A(k). \quad (3.45)$$

Seguindo la metodología anterior, tanto en el cálculo numérico de (3.45) como en el cálculo de la transformada $-z$ de (3.42), se realiza con la herramienta *ident* de la librería *Systems Identification* de *MatLab*[®]. La transformación de la función de transferencia discreta a continua se realizó con la instrucción *d2c* de la misma herramienta, de donde resulta la siguiente función de transferencia continua de segundo orden denotada $W_A(s)$:

$$W_A(s) = \frac{0.0778s + 0.432}{s^2 + 0.7322s}, \quad (3.46)$$

la cual es una función de transferencia propia y marginalmente estable (raíces: $\lambda_{A1} = 0$, $\lambda_{A2} = -0.7322$). En la Figura 3.10 se muestran las gráficas de los datos experimentales reportados en [55] y *Adre4* es la respuesta del modelo (3.46). Además se muestra la respuesta de tres modelos más, los cuales identificados para comparación (todas de segundo orden, pero con diferentes parámetros).

La función de transferencia (3.46) es el modelo matemático que representa la relación entre la CGS y la adrenalina durante un escenario de hipoglucemia. Esta función será considerada en el siguiente capítulo para el diseño de controladores de glucosa para el manejo de glucemia en DMT1 durante hipoglucemia.

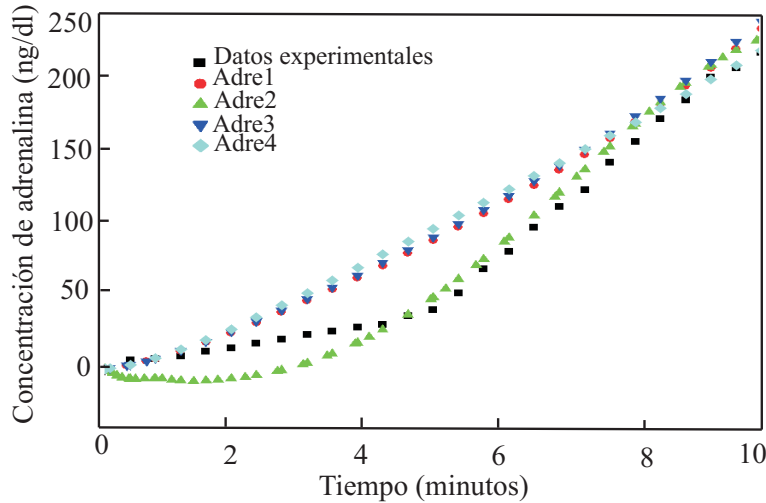


Figura 3.10: Valores de concentración de adrenalina en sangre. La línea negra muestra los valores experimentales reportados en [55] y las demás los valores aproximados mediante las funciones de transferencia identificadas por el método ARX.

En el presente capítulo se presentó la identificación de tres modelos matemáticos que representan la relación entre la CGS y la insulina, lactato y adrenalina (W_U , W_L y W_A , respectivamente). El contar con estos modelos matemáticos abre la posibilidad de diseñar controladores de glucosa que consideren la dinámica entre la CGS y las bioseñales insulina, lactato y

adrenalina. Este hecho permitiría contar con un algoritmo de control que calcule la cantidad y forma de suministro de insulina a una persona con DMT1 considerando diferentes estados metabólicos en los que se podría encontrar a lo largo del día, principalmente durante hiperglucemia, ejercicio e hipoglucemia. El siguiente capítulo aborda el problema de la síntesis de los controladores de glucosa que realicen esta labor.

Capítulo 4

Diseño de controladores de glucosa con funciones de peso de bioseñales

En el presente capítulo se abordan las siguientes preguntas planteadas en la Sección 1.6: i) ¿qué implicaciones habría en la respuesta de un controlador de glucosa si en su diseño se considera información sobre la secreción bifásica de insulina de un páncreas sano en forma de una restricción en la señal de control?, y ii) ¿es posible diseñar un controlador de glucosa que considere escenarios metabólicos de ejercicio e hipoglucemia en el manejo de glucemia de una persona con DMT1? Para contestarlas, en este capítulo se propone el diseño de controladores H_∞ y se presentan experimentos numéricos que muestran la acción de los controladores en un modelo matemático del metabolismo de glucosa en un paciente con DMT1. Con lo anterior se pretende dilucidar la aplicación potencial de los controladores de glucosa en la integración de un sistema artificial que imita la función fisiológica de secreción de insulina (ver Figura 4.1).

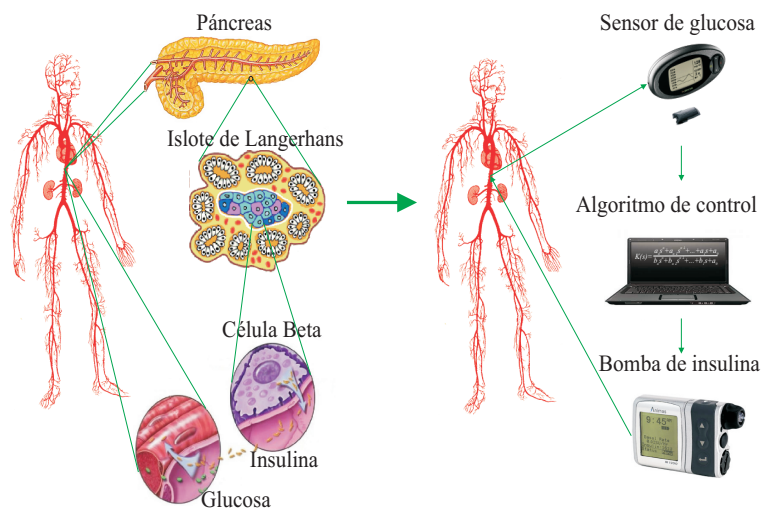


Figura 4.1: Esquema comparativo entre los elementos fisiológicos relacionados en la homeostasis de glucosa (a la izquierda) y las herramientas tecnológicas útiles para el restablecimiento artificial de la homeostasis de glucosa en individuos con DMT1 (a la derecha).

Con este fin, primero se presenta una breve descripción del modelo matemático usado para representar el metabolismo de la glucosa en una persona con DMT1. Después se exponen algunas propiedades dinámicas del modelo que son de utilidad en el diseño de los controladores de glucosa. En seguida se presenta el diseño de tres controladores H_∞ para el manejo de glucemia en DMT1. Finalmente se expone una discusión sobre el desempeño de los controladores de glucosa cuando son implementados en el modelo matemático del metabolismo de glucosa.

4.1 Modelo del metabolismo de glucosa en DMT1

El modelo que es utilizado en esta tesis para representar el metabolismo de la glucosa en una persona con DMT1 es el propuesto por Sorensen en 1985 [43]. Este modelo es un sistema de EDOs alineales de primer orden divididas en tres subsistemas: un subsistema que contiene las ecuaciones de balance de materia de la glucosa en cada uno de los órganos en donde la dinámica de la glucosa toma importancia, así como otros dos con las ecuaciones de balance de materia de la insulina y el glucagon. Los aspectos generales del modelo de Sorensen ya fueron comentados en la Sección 1.5; y por lo tanto, esta sección sólo trata sobre la definición de los tres subsistemas del modelo, además de la definición de las rutas metabólicas relacionadas.

4.1.1 Subsistema de la glucosa

En la Figura 4.2 se muestra la representación esquemática realizada por Sorensen para el modelo de glucosa. En ella se muestra que el cuerpo fue dividido en seis compartimentos fisiológicos: 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) periferia, representa el músculo 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; y 6) el riñón, cuya principal función es la limpieza y el equilibrio químico de la sangre. El balance de masa para el modelo de glucosa da como resultado el siguiente conjunto de ecuaciones¹.

Cerebro (tejido vascular):

$$\dot{G}_{BV}(t) = \frac{Q_B^G}{V_{BV}^G} (G_H - G_{BV}) - \frac{V_{BI}}{V_{BV}^G T_B} (G_{BV} - G_{BI}). \quad (4.1)$$

Cerebro (tejido intersticial):

$$\dot{G}_{BI}(t) = \frac{1}{T_B} (G_{BV} - G_{BI}) - \frac{\Gamma_{BGU}}{V_{BI}}. \quad (4.2)$$

Corazón y pulmones:

¹La nomenclatura utilizada en el modelo de Sorensen se muestra al final de esta sección.

Modelo de Glucosa

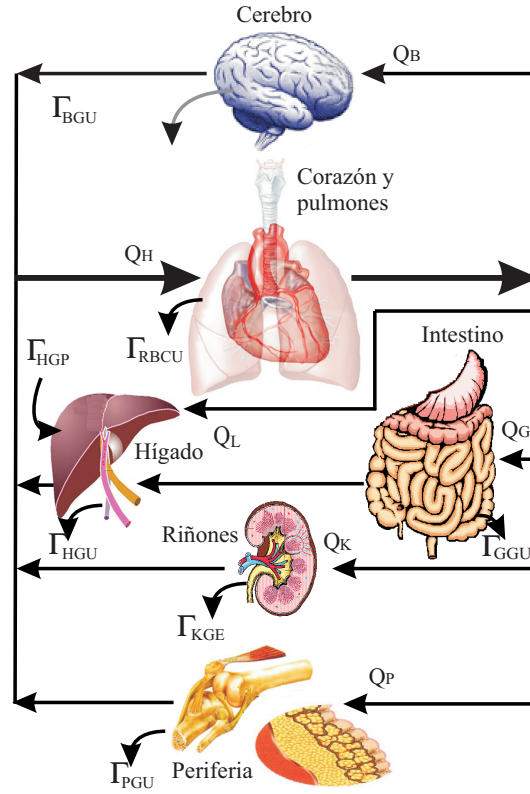


Figura 4.2: Modelo fisiológico por compartimentos del metabolismo de glucosa.

$$\dot{G}_H(t) = \frac{1}{V_H^G} \left(Q_B^G G_{BV} + Q_L^G G_L + Q_K^G G_K + Q_P^G G_{PV} - Q_H^G G_H - \Gamma_{RBCU} \right). \quad (4.3)$$

Hígado:

$$\dot{G}_L(t) = \frac{1}{V_L^G} \left(Q_H^G G_H + Q_G^G G_G - Q_L^G G_L + \Gamma_{HGP} - \Gamma_{HGU} \right). \quad (4.4)$$

Riñones:

$$\dot{G}_K(t) = \frac{Q_K^G}{V_K^G} (G_H - G_K) - \frac{\Gamma_{KGE}}{V_K^G}. \quad (4.5)$$

Periferia (tejido vascular):

$$\dot{G}_{PV}(t) = \frac{Q_P^G}{V_{PV}^G} (G_H - G_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{PV}^G} (G_{PV} - G_{PI}). \quad (4.6)$$

Intestino:

$$\dot{G}_G(t) = \frac{Q_G^G}{V_G^G} (G_H - G_G) + \frac{\Gamma_{GGU}}{V_G^G}. \quad (4.7)$$

Periferia (tejido intersticial):

$$\dot{G}_{PI}(t) = \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{PI}} (G_{PV} - G_{PI}) + \frac{\Gamma_{PGU}}{V_{PI}}. \quad (4.8)$$

4.1.2 Subsistema de insulina

Al igual que con el subsistema de glucosa, la dinámica de la insulina ha sido estudiada en los compartimentos mostrados en la Figura 4.2, sólo que no se considera el acceso a los espacios de tejido extravascular en los compartimentos de cerebro. El siguiente conjunto de ecuaciones define el subsistema de insulina.

Cerebro:

$$\dot{I}_H(t) = \frac{Q_B^I}{V_B^I} (I_H - I_B). \quad (4.9)$$

Corazón y pulmones:

$$\dot{I}_H(t) = \frac{1}{V_H^I} (Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H). \quad (4.10)$$

Intestino:

$$\dot{I}_G(t) = \frac{Q_G^I}{V_G^I} (I_H - I_G). \quad (4.11)$$

Hígado:

$$\dot{I}_L(t) = \frac{1}{V_L^I} (Q_H^I I_H + Q_G^I I_G - Q_L^I I_L + \Gamma_{PIR} - \Gamma_{LIC}). \quad (4.12)$$

Riñones:

$$\dot{I}_K(t) = \frac{Q_K^I}{V_K^I} (I_H - I_K) - \frac{\Gamma_{KIC}}{V_K^I}. \quad (4.13)$$

Periferia (tejido vascular):

$$\dot{I}_{PV}(t) = \frac{Q_P^I}{V_{PV}^I} (I_H - I_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I} I_{PV} + \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I} I_{PI}. \quad (4.14)$$

Periferia (tejido intersticial):

$$\dot{I}_{PI}(t) = \frac{1}{T_P^I} (I_{PV} - I_{PI}) + \frac{\Gamma_{PIC}}{V_{PI}}. \quad (4.15)$$

4.1.3 Subsistema de glucagon

Para obtener el modelo del glucagon se utilizó 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 alineal de las concentraciones arteriales de glucosa e insulina. La ecuación del balance de masa para el modelo del glucagon es la siguiente:

$$\dot{G}_C(t) = \frac{1}{V_{GC}} (\Gamma_{PIR} - \Gamma_{PGC}). \quad (4.16)$$

4.1.4 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 [43].

Rutas metabólicas de la glucosa

Ruta de toma de glucosa por el cerebro:

$$\Gamma_{BGU} = 70 \text{ mg/dl } (\text{constante}).$$

Ruta de toma de glucosa por los glóbulos rojos:

$$\Gamma_{RBGU} = 10 \text{ mg/dl } (\text{constante}).$$

Ruta de toma de glucosa por los intestinos:

$$\Gamma_{GGU} = 20 \text{ mg/dl } (\text{constante}).$$

Ruta de toma de glucosa por la periferia:

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

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

Ruta de producción de glucosa hepática:

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

$$\frac{d}{dt} [M_{HGP}^I] = \frac{1}{\tau_I} [M_{HGP}^{I\infty} - M_{HGP}^I], \quad (4.17)$$

donde: $r_{HGP}^B = 155 \text{ mg/min}$, $\tau_I = 25 \text{ min}$, $M_{HGP}^{I\infty} = 1.21 - 1.14 \tanh [1.66 (I_L^N - 0.89)]$, $M_{HGP}^{GC} = M_{HGP}^{GC_0} - f_2$ y $M_{HGP}^{GC_0} = 2.7 \tanh [0.39 G_C^N]$.

$$\frac{d}{dt}[f_2(t)] = \frac{1}{\tau_{GC}} \left[\frac{M_{HGP}^{GC_0} - 1}{2} - f_2 \right], \quad (4.18)$$

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:

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

$$\frac{d}{dt} [M_{HGU}^I(t)] = \frac{1}{\tau_i} [M_{HGU}^{I_\infty} - M_{HGU}^I], \quad (4.19)$$

donde: $r_{HGU}^B = 20 \text{ mg/min}$, $M_{HGU}^{I_\infty} = 2 \tanh [0.55 I_L^N]$ y $M_{HGU}^G = 5.66 + 5.66 \tanh [2.44 (G_L^N - 1.48)]$.

Secreción de glucosa por el riñón:

$$\Gamma_{KGE} = 71 + 71 \tanh [0.11 (G_K - 460)],$$

para $0 < G_K < 460 \text{ mg/min}$.

$$\Gamma_{KGE} = -330 + 0.872 G_K,$$

para $G_K > 460 \text{ mg/min}$.

Rutas metabólicas de la insulina

Ruta de remoción de insulina por el hígado:

$$\Gamma_{LIC} = F_{LIC} [Q_A^I I_H + Q_G^I I_G + \Gamma_{PIR}],$$

donde: $F_{LIC} = 0.40$.

Ruta de remoción de insulina por el riñón:

$$\Gamma_{KIC} = F_{KIC} [Q_K^I I_K]$$

donde: $F_{KIC} = 0.30$.

Ruta de remoción de insulina por la periferia:

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

donde: $F_{PIC} = 0.15$.

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 de glucagon:

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

con $M_{PGR}^G = 2.93 - 2.1 \tanh [4.18 (G_H^N - 0.61)]$ y $M_{PGR}^I = 1.31 - 0.61 \tanh [1.06 (I_H^N - 0.47)]$.

Los parámetros utilizados en los modelos de la glucosa, insulina y glucagon son llamados, por su naturaleza, parámetros hemodinámicos; mientras que los parámetros relacionados a las rutas metabólicas son llamados parámetros metabólicos. La definición de ambos conjuntos de parámetros se presenta al final de esta sección. Las ecuaciones (4.1)-(4.19) forman el sistema de EDOs (o bien, una ecuación diferencial vectorial ordinaria de dimensión 19) que representa el metabolismo de la glucosa en una persona con DMT1.

4.1.5 Nomenclatura y parámetros nominales del Modelo de Sorensen

Nomenclatura

Variables

G = Concentración de glucosa (mg/dl).

I = Concentración de insulina (mg/dl).

Q = Flujo sanguíneo vascular (dl/min).

Γ = Tasa metabólica.

T = Tiempo de difusión transcápilar (min).

V = Volumen (dl).

t = Tiempo (min).

f_2 = Variable auxiliar del efecto del glucagon en la PHG.

Primer subíndice (compartimento fisiológico):

B = Cerebro.

H = Corazón y pulmones.

L = Hígado.

G = Intestino.

K = Riñones.

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.

GGU = Utilización de glucosa en el intestino.

HGP = Producción hepática de glucosa.

HGU = Absorción hepática de glucosa.
 KGE = Excreción de glucosa en los riñones.
 PGU = Absorción de glucosa en el tejido periférico.
 $RBCU$ = Absorción de glucosa en las células rojas del la sangre.
 PIR = Liberación de insulina periférica.
 LIC = Utilización de insulina en el hígado.
 KIC = Utilización de insulina en el riñón.
Primer supraíndice:
 G = Modelo de glucosa.
 I = Insulina.
 Γ = Glucagon.
 B = Valor basal.
 N = Valor nominal.
Segundo supraíndice:
 0 = Valor inicial.

Definición de parámetros hemodinámicos nominales

$\pi_{1,0} = \frac{Q_{BG}}{V_{BV}^G} = 1.6$ (1/min)	$\pi_{26,0} = 0.02$
$\pi_{2,0} = \frac{V_{BL}}{V_{BV}^G T_B} = 0.6$	$\pi_{27,0} = 0.3$
$\pi_{3,0} = \frac{1}{T_B} = 0.4$ (1/min)	$\pi_{28,0} = 0.007$
$\pi_{4,0} = V_{BL} = 4.5$ (dl)	$\pi_{29,0} = 0.01$
$\pi_{5,0} = Q_B^G = 5.9$ (dl/min)	$\pi_{30,0} = 0.08$
$\pi_{6,0} = Q_L^G = 12.6$ (dl/min)	$\pi_{31,0} = 0.02$
$\pi_{7,0} = Q_K^G = 10.1$ (dl/min)	$\pi_{32,0} = \frac{Q_B^I}{V_{BV}^I} = 1.7$ (1/min)
$\pi_{8,0} = Q_P^G = 15.1$ (dl/min)	$\pi_{33,0} = Q_B^I = 0.4$ (dl/min)
$\pi_{9,0} = Q_H^G = 43.7$ (dl/min)	$\pi_{34,0} = Q_L^I = 0.9$ (dl/min)
$\pi_{10,0} = \frac{1}{V_{BV}^H} = 0.07$ (1/dl)	$\pi_{35,0} = Q_K^I = 0.72$ (dl/min)
$\pi_{11,0} = \frac{Q_H^G}{V_{BV}^G} = 0.9$ (1/min)	$\pi_{36,0} = Q_P^I = 1.05$ (dl/min)
$\pi_{12,0} = V_{BV}^G = 11.2$ (dl)	$\pi_{37,0} = Q_H^I = 3.12$ (dl/min)
$\pi_{13,0} = Q_A^G = 2.5$ (dl/min)	$\pi_{38,0} = \frac{1}{V_{BV}^I} = 1.01$ (1/dl)
$\pi_{14,0} = Q_G^G = 10.1$ (dl/min)	$\pi_{39,0} = \frac{Q_{GI}^I}{V_{BV}^G} = 0.7$ (1/min)
$\pi_{15,0} = \frac{1}{V_{BV}^I} = 0.0398$ 1/dl	$\pi_{40,0} = Q_A^I = 0.18$ (dl/min)
$\pi_{16,0} = \frac{1}{V_{BV}^K} = 0.15151$ 1/dl	$\pi_{41,0} = Q_G^I = 0.72$ (dl/min)
$\pi_{17,0} = \frac{Q_P^G}{V_{BV}^G} = 1.4$ (1/min)	$\pi_{42,0} = \frac{1}{V_{BV}^I} = 0.8$ (1/dl)
$\pi_{18,0} = \frac{V_{PI}}{T_B^G V_{PV}^G} = 1.2$ (1/min)	$\pi_{43,0} = \frac{Q_K^I}{V_{BV}^K} = 1.4$ (1/min)
$\pi_{19,0} = \frac{1}{T_P^G} = 0.2$ (1/min)	$\pi_{44,0} = \frac{1}{V_{BV}^K} = 1.9$ (1/dl)
$\pi_{20,0} = \frac{1}{V_{PI}} = 0.01$ (1/dl)	$\pi_{45,0} = \frac{Q_P^I}{V_{PV}^I} = 1.4$ (1/min)
$\pi_{21,0} = 0.04$	$\pi_{46,0} = \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I} = 0.4$ (1/min)
$\pi_{22,0} = 0.04$	$\pi_{47,0} = \frac{1}{T_P^I} = 0.05$ (1/min)
$\pi_{23,0} = 0.07$	$\pi_{48,0} = \frac{1}{V_{PI}} = 0.1$ (1/dl)
$\pi_{24,0} = 1.4$	$\pi_{49,0} = \frac{1}{V_{GC}^I} = 0.008$ (1/dl)
$\pi_{25,0} = 0.04$	$\pi_{50,0} = 0.4$

Definición de parámetros metabólicos nominales

$\eta_{1,0} = 155$	$\eta_{8,0} = 5.6$	$\eta_{15,0} = 35$	$\eta_{22,0} = 10$	$\eta_{29,0} = 0.6$
$\eta_{2,0} = 2.7$	$\eta_{9,0} = 2.4$	$\eta_{16,0} = 0.009$	$\eta_{23,0} = 20$	$\eta_{30,0} = 1.06$
$\eta_{3,0} = 0.3$	$\eta_{10,0} = 1.4$	$\eta_{17,0} = 7.03$	$\eta_{24,0} = 2.9$	$\eta_{31,0} = 0.4$
$\eta_{4,0} = 1.4$	$\eta_{11,0} = 20$	$\eta_{18,0} = 6.5$	$\eta_{25,0} = 2.1$	$\eta_{32,0} = 9.1$
$\eta_{5,0} = 1.4$	$\eta_{12,0} = 71$	$\eta_{19,0} = 0.3$	$\eta_{26,0} = 4.1$	$\eta_{33,0} = 9.1$
$\eta_{6,0} = 0.6$	$\eta_{13,0} = 0.1$	$\eta_{20,0} = 5.8$	$\eta_{27,0} = 2.5$	
$\eta_{7,0} = 0.4$	$\eta_{14,0} = 460$	$\eta_{21,0} = 70$	$\eta_{28,0} = 1.31$	

Cabe mencionar que los parámetros que no tienen indicadas unidades es porque son adimensionales).

4.2 Equilibrio y sensibilidad paramétrica del modelo de Sorensen

En esta sección se presenta el análisis del punto de equilibrio y de la sensibilidad paramétrica del modelo de Sorensen. El estudio de las propiedades del modelo son de utilidad en el diseño de los controladores de glucosa que se proponen más adelante. Para iniciar con el estudio, primero se presenta el modelo de Sorensen en espacio de estados, considerando la siguiente definición de variables de estado: $x_1 := G_{BV}$, $x_2 := G_{BI}$, $x_3 := G_H$, $x_4 := G_L$, $x_5 := G_K$, $x_6 := G_{PV}$, $x_7 := G_G$, $x_8 := G_{PI}$, $x_9 := I_B$, $x_{10} := I_H$, $x_{11} := I_L$, $x_{12} := I_K$, $x_{13} := I_{PV}$, $x_{14} := I_G$, $x_{15} := I_{PI}$, $x_{16} := G_C$, $x_{17} := M_{HGP}^I$, $x_{18} := f_2$, $x_{19} := M_{HGU}^I$.

Con la definición anterior, el modelo de Sorensen puede ser representado por medio de la siguiente ecuación diferencial vectorial de orden 19:

$$\dot{x} = f(x; \pi_0, \eta_0), \quad x(t_0) = x_0, \quad (4.20)$$

donde $x \in D$ y D es algún subconjunto de R_+^{19} (a lo largo del documento se supone la existencia del subconjunto D) donde están definidas las variables de estado. La variable f es el campo vectorial del modelo de Sorensen y $x_0 \in D$ es la condición inicial. El vector $\pi_0 = (\pi_{1,0}, \pi_{2,0}, \dots, \pi_{50,0}) \in \Pi$ contiene los parámetros hemodinámicos nominales (presentados en la Subsección 4.1.5), y Π es algún subconjunto de R_+^{50} donde están definidos los parámetros hemodinámicos y que incluye a π_0 . $\eta_0 = (\eta_{1,0}, \eta_{2,0}, \dots, \eta_{33,0}) \in H$ son los parámetros metabólicos nominales (Subsección 4.1.5) y H es un subconjunto de R_+^{33} donde están definidos los parámetros metabólicos y que también incluye a η_0 . Al igual que el subconjunto D , en esta tesis se supone la existencia de los subconjuntos Π y H . Considerando los valores nominales de parámetros y la definición de estados, las 19 componentes de la parte derecha de (4.20) son:

$$\begin{aligned} f_1(x) &= 1.685x_3 - 2.297x_1 + 0.612x_2 \\ f_2(x) &= 0.476x_1 - 0.476x_2 - 15.555 \\ f_3(x) &= 0.427x_1 - 3.166x_3 + 0.913x_5 + 0.731x_6 + 1.094x_7 - 0.724 \\ f_4(x) &= 0.901x_3 - 0.901x_4 - 1.785 \\ f_5(x) &= 0.099x_3 + 0.402x_4 - 0.501x_5 + 6.175x_{16}(2.7 \tanh(0.389x_{19}) \\ &\quad - x_{18})(1.42 - 1.41 \tanh(0.006x_5 - 0.308)) - \\ &\quad 4.505x_{17}(1 + \tanh(0.024x_5 - 3.611)) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
f_6(x) &= 1.53x_3 - 1.53x_6 - 10.721 \tanh(0.11x_6 - 50.60) - 10.721 \\
f_7(x) &= 1.451x_3 - 2.748x_7 + 1.296x_8 \\
f_8(x) &= 0.2x_7 - 0.2x_8 - 0.005x_8(7.03 + 6.52 \tanh(0.015x_{15} - 1.967)) \\
f_9(x) &= 1.73x_{10} - 1.73x_9 \\
f_{10}(x) &= 0.454x_9 + 0.909x_{12} + 0.727x_{13} + 1.06x_{14} - 3.151x_{10} \\
f_{11}(x) &= 0.765x_{10} - 0.765x_{11} \\
f_{12}(x) &= 0.094x_{10} + 0.378x_{11} - 0.789x_{12} \\
f_{13}(x) &= 1.411x_{10} - 1.835x_{13} \\
f_{14}(x) &= 1.418x_{10} - 1.874x_{14} + 0.455x_{15} \\
f_{15}(x) &= 0.05x_{14} - 0.111x_{15} \\
f_{16}(x) &= 0.048 - 0.045 \tanh(0.077x_{12} - 1.477) - 0.04x_{16} \\
f_{17}(x) &= 0.08 \tanh(0.025x_{12}) - 0.04x_{17} \\
f_{18}(x) &= 0.02 \tanh(0.389x_{19}) - 0.015x_{18} - 0.007 \\
f_{19}(x) &= (2.93 - 2.10 \tanh(0.041x_3 - 2.5498))(0.105 - \\
&\quad 0.049 \tanh(0.049x_{10} - .4982)) - 0.08x_{19}
\end{aligned}$$

Para obtener el punto de equilibrio del modelo de Sorensen considere los valores nominales de los parámetros, esto es π_0 y η_0 . El punto de equilibrio de (4.20) es un único $x^* \in D$ tal que $f(x^*; \pi_0, \eta_0) = 0$. Realizando las operaciones algebraicas necesarias se obtienen las coordenadas del x^* , estas son:

$$\begin{aligned}
x_1^* &= 185.23 \text{ mg/dl}, x_2^* = 152.55 \text{ mg/dl}, x_3^* = 197.10 \text{ mg/dl}, x_4^* = 207.77 \text{ mg/dl}, x_5^* = 197.1 \\
&\text{mg/dl}, x_6^* = 193.62 \text{ mg/dl}, x_7^* = 195.12 \text{ mg/dl}, x_8^* = 189.92 \text{ mg/dl}, x_9^* = 0, x_{10} = 0, x_{11}^* = 0, \\
x_{12}^* &= 0, x_{13}^* = 0, x_{14}^* = 0, x_{15}^* = 0, x_{16}^* = 1.31 \text{ mg/dl}, x_{17}^* = 2.23 \text{ mg/min}, x_{18}^* = 0.113 \text{ mg/min}, \\
x_{19}^* &= 0.
\end{aligned}$$

4.2.1 Sensibilidad de soluciones ante parámetros metabólicos

En esta parte se hace un estudio de la sensibilidad paramétrica del modelo de Sorensen. La finalidad de este estudio es conocer los parámetros que modifican a su solución nominal y saber en qué medida la solución es sensible a la modificación del valor nominal de dichos parámetros. En seguida se describirá brevemente una metodología general del análisis de sensibilidad paramétrica, para después aplicarlo en el modelo de Sorensen.

Sensibilidad paramétrica

Sea $f(t, x, \varepsilon)$ una función continua en (t, x, ε) con $x \in R^n$ y $\varepsilon \in R^p$ y considere que f tiene primera derivada con respecto a x y ε para todo $(t, x, \varepsilon) \in [t_0, t_1] \times R^n \times R^p$. Sea ε_0 el valor nominal de ε y suponga que la ecuación de espacios nominal

$$\dot{x} = f(t, x, \varepsilon_0), \quad x(t_0) = x_0 \quad (4.21)$$

tiene solución única $x(t, \varepsilon_0)$ sobre el intervalo $[t_0, t_1]$. Ahora bien, suponga que f es continuamente diferenciable con respecto a x y ε y considere un ε cercano a ε_0 , tal que $\|\varepsilon - \varepsilon_0\|$ es suficientemente pequeño, entonces, la ecuación de estados

$$\dot{x} = f(t, x, \varepsilon), \quad x(t_0) = x_0 \quad (4.22)$$

tiene *solución*² única $x(t, \varepsilon)$ sobre $[t_0, t_1]$ y es cercana a la solución nominal $x(t, \varepsilon)$ (ver Teorema 2.6 en [67]). La diferenciabilidad continua de f con respecto a x y ε permite que la solución $x(t, \varepsilon)$ de (4.22) sea diferenciable con respecto a ε cercano a ε_0 . Por tanto, si

$$x(t, \varepsilon) = x_0 + \int_{t_0}^t f(s, x(s, \varepsilon), \varepsilon) ds \quad (4.23)$$

es posible derivar la ecuación anterior con respecto a ε , esto es:

$$x_\varepsilon(t, \varepsilon) = \int_{t_0}^t \left[\frac{\partial f}{\partial x}(s, x(s, \varepsilon), \varepsilon) x_\varepsilon(t, \varepsilon) + \frac{\partial f}{\partial \varepsilon}(s, x(s, \varepsilon), \varepsilon) \right] ds, \quad (4.24)$$

donde $x_\varepsilon(t, \varepsilon) = \left[\frac{\partial x(t, \varepsilon)}{\partial \varepsilon} \right]$ y $\left[\frac{\partial x_0}{\partial \varepsilon} \right] = 0$, dado que x_0 es independiente de ε . Diferenciando $x_\varepsilon(t, \varepsilon)$ con respecto a t , es posible comprobar que $x_\varepsilon(t, \varepsilon)$ satisface la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{\partial}{\partial t} x_\varepsilon(t, \varepsilon) = A(t, x, \varepsilon) x_\varepsilon(t, \varepsilon) + B(t, x, \varepsilon), \quad x_\varepsilon(t_0, \varepsilon) = 0, \quad (4.25)$$

donde $A(t, x, \varepsilon) = \left[\frac{\partial f(t, x, \varepsilon)}{\partial x} \right]_{x=x(t, \varepsilon)}$ y $B(t, x, \varepsilon) = \left[\frac{\partial f(t, x, \varepsilon)}{\partial \varepsilon} \right]_{x=x(t, \varepsilon)}$ y para ε suficientemente cercano a ε_0 , las matrices $A(t, x, \varepsilon)$ y $B(t, x, \varepsilon)$ están definidas sobre $[t_0, t_1]$. Sea $S(t) = x_\varepsilon(t, \varepsilon)$, $S(t)$ es la única solución de la ecuación

$$\dot{S}(t) = A(t, \varepsilon_0) S(t) + B(t, \varepsilon_0), \quad S(t_0) = 0. \quad (4.26)$$

A la función $S(t)$ se le llama *función de sensibilidad* y (4.26) es llamada *ecuación de sensibilidad* [67].

Sensibilidad del modelo de Sorensen

Debido a que las rutas metabólicas del modelo de Sorensen representan fenómenos fisiológicos de especial importancia en el metabolismo de glucosa, se seleccionó hacer el estudio de sensibilidad respecto a los parámetros metabólicos, los cuales fueron definidos en la Subsección 4.1.5. Por lo anterior, se redefine (4.20) como:

$$\dot{x} = f(x, \eta), \quad x(t_0) = x_0, \quad (4.27)$$

donde los parámetros hemodinámicos fueron considerados constantes.

Para hacer el análisis de sensibilidad paramétrica a partir de (4.27), primero se calculan las matrices Jacobianas del campo vectorial del modelo de Sorensen con respecto a los estados $x \in D \subset R_+^{19}$ y con respecto a los parámetros $\eta \in H \subset R_+^{33}$, esto es, $A_s(x, \eta) =$

²Una solución de (4.22) es una función continua definida sobre el intervalo $[t_0, t_1]$, tal que $x : [t_0, t_1] \rightarrow R^n$, $\dot{x}(t)$ este definida y $\dot{x}(t) = f(x(t))$ para todo $t \in [t_0, t_1]$ [67].

$\left[\frac{\partial f(x,\eta)}{\partial x}\right]_{(x^*,\eta_0)}$ y $B_s(x,\eta) = \left[\frac{\partial f(x,\eta)}{\partial \eta}\right]_{(x^*,\eta_0)}$, respectivamente; donde $A_s(x,\eta) \in R^{19 \times 19}$ y $B_s(x,\eta) \in R^{19 \times 33}$. En seguida se obtiene la función de sensibilidad $S_s(t) \in R^{19 \times 33}$ que define el cambio de cada una de las componentes de la solución de (4.27) con respecto a los parámetros metabólicos, esto es:

$$S_s(t) = \begin{bmatrix} \frac{\partial x_1}{\partial \eta_1} & \cdots & \frac{\partial x_1}{\partial \eta_{33}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial x_{19}}{\partial \eta_1} & \cdots & \frac{\partial x_{19}}{\partial \eta_{33}} \end{bmatrix}. \quad (4.28)$$

Con las matrices anteriores se obtiene la correspondiente ecuación de sensibilidad:

$$\dot{S}_s(t) = A_s(x,\eta)S_s(t) + B_s(x,\eta). \quad (4.29)$$

La solución de (4.29) proporciona la evolución temporal del cambio de la solución del modelo de Sorensen con respecto a los parámetros η . La solución numérica de (4.29) se realizó utilizando la instrucción *ode45* de *MatLab*[®]. En la Figura 4.3 se muestra la sensibilidad de la componente x_3 de la solución del modelo de Sorensen (correspondiente a la concentración de glucosa arterial, G_H), en ella se puede observar que x_3 es más sensible a cambios en los parámetros η_3 y η_4 (cuando hay un aumento en el valor nominal del parámetro) y a los parámetros η_5 y η_6 (cuando hay una disminución del valor nominal del parámetro). A estos cuatro parámetros se le llama de aquí en adelante *parámetros sensibles*. Cabe mencionar que todas las demás componentes obedecen al mismo patrón de sensibilidad que x_3 .

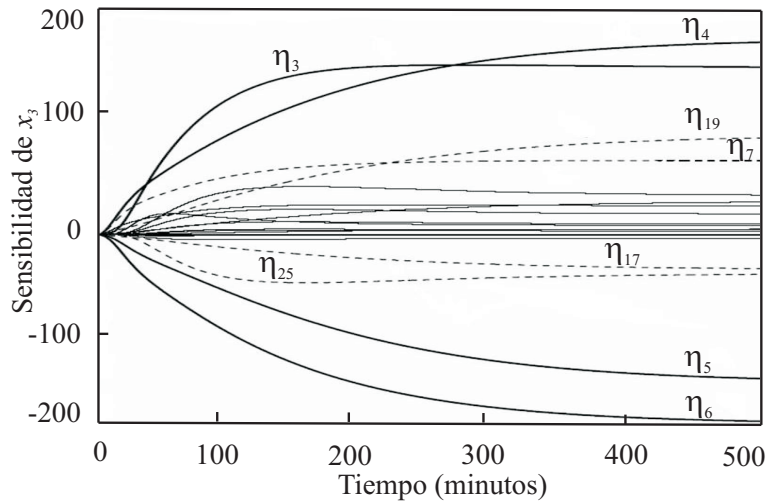


Figura 4.3: Solución de la ecuación de sensibilidad (4.29) con respecto a la componente x_3 .

Los parámetros sensibles están relacionados con la ruta metabólica de la producción hepática de glucosa, η_3 con el efecto del glucagon en la producción hepática de glucosa, mientras que η_4 , η_5 y η_6 con el efecto de la glucosa en la producción hepática de glucosa. Dichas ecuaciones se repiten en esta parte:

$$M_{HGP}^{GC_0} = \eta_2 \tanh[\eta_3 G_C^N] \quad (4.30)$$

$$M_{HGP}^G = \eta_4 + \eta_5 \tanh[\eta_6(G_L^N - \eta_7)] \quad (4.31)$$

Para observar la forma en la que cambia la solución del modelo de Sorensen cuando existen cambios en los valores nominales de los parámetros sensibles, se realizó una simulación numérica donde se muestra la respuesta del modelo de Sorensen (evolución temporal de la componente x_3 de la solución) considerando ingestas de carbohidratos (CH) (las tres comidas y un alimento extra) y variaciones en η_3 , η_4 y η_6 . En la Figura 4.4 se muestran los resultados de dichas simulaciones numéricas.

El análisis de sensibilidad paramétrica realizado es de utilidad para modificar los parámetros del modelo de Sorensen de tal manera que éste represente a una persona con DMT1 en estado basal, de hiperglucemia, de ejercicio e hipoglucemia. Esto permitirá probar el funcionamiento de los controladores de glucosa en un modelo modificado de acuerdo a un escenario específico y verificar si son capaces de realizar el control de glucemia en dichos escenarios.

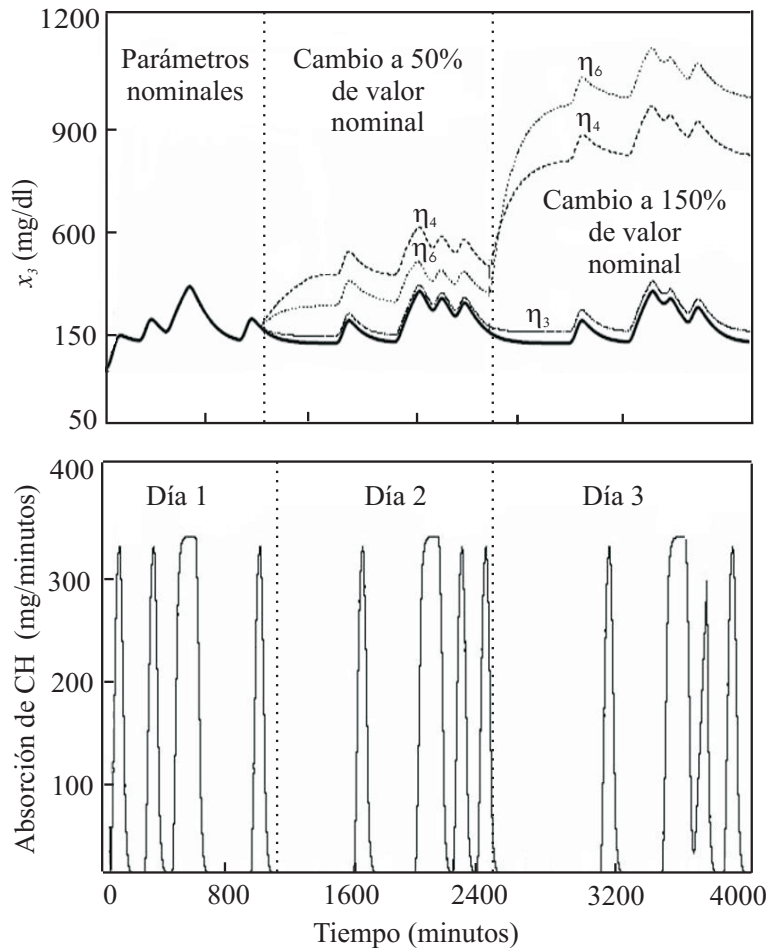


Figura 4.4: Evolución de la concentración de glucosa arterial x_3 durante tres días, cuando hay ingesta de carbohidratos y variaciones de 50% y 150% del valor nominal de los parámetros η_3 , η_4 y η_6 .

De lo anterior se establece que el modelo de Sorensen es utilizado en esta tesis para representar el metabolismo de glucosa de una persona en estado basal y en los escenarios metabólicos seleccionados. Del análisis de sensibilidad paramétrica se observa que las variaciones en los parámetros de interés abre la posibilidad de que el modelo de Sorensen sea viable para dicha representación. En la siguiente sección se expone el diseño de tres controladores de glucosa, la teoría en la que se fundamenta la síntesis de éstos es la teoría de control robusto H_∞ . La selección de esta técnica de control está relacionada con dos principales eventos que los controladores deben de ser capaces de manejar: las *variaciones paramétricas del modelo* de Sorensen y el *rechazo a perturbaciones* representadas por la ingesta de alimentos. En seguida se discuten algunos conceptos preliminares de la teoría de control robusto H_∞ , después se muestra el diseño de los tres controladores diseñados y finalmente se expone una discusión sobre el desempeño de los mismos.

4.3 Preliminares de diseño de controladores H_∞

Los conceptos mostrados en esta sección fueron tomados de [91] y [64]. Para profundizar en los temas puede consultar directamente la referencias originales. La teoría de control robusto y H_∞ nos proporciona los fundamentos matemáticos para el diseño de controladores que sean capaces de controlar un proceso específico aún y cuando existan señales externas al sistema que induzcan perturbaciones, señales de ruido o incertidumbres en los parámetros de los componentes del sistema. Esta idea general se puede representar en una estructura general llamada Transformación Lineal Fraccional (LFT, por las siglas en Inglés de *Linear Fractional Transformation* [91]) cuyo esquema se puede ver en la Figura 4.5. A este tipo de sistema se le llama también *sistema interconectado*.

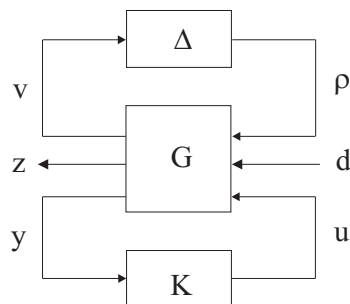


Figura 4.5: Esquema general de un sistema interconectado con enfoque de LFT.

Los elementos del sistema interconectado son los siguientes: G es la llamada *matriz de interconexión* y está formada por las funciones de transferencias en lazo abierto entre cada una de las entradas y salidas del sistema, también se le llama *planta generalizada*; K es el controlador; Δ es el conjunto de todas las incertidumbres del sistema; d es un vector que incluye las señales de ruido, perturbaciones o señales de referencia; z es el vector de las señales controladas y errores de seguimiento; u es la señal de control; y es la señal de salida del sistema y finalmente v y ρ son señales auxiliares del efecto de las incertidumbres en el sistema. Con lo anterior se forma la ecuación general del sistema interconectado :

$$\begin{bmatrix} v \\ z \\ y \end{bmatrix} = G \begin{bmatrix} \rho \\ d \\ u \end{bmatrix} \quad (4.32)$$

$$\rho = \Delta v$$

$$u = Ky$$

De (4.32) se observa que es posible conocer la relación entre el vector que contiene las señales que perturban al sistema, esto es d , y el vector z de las señales controladas. Esta relación se obtiene mediante la *matriz de transferencia* de d a z , la cual es denotada por T_{zd} . Para definir la matriz de transferencia se supone que todas las incertidumbres admisibles Δ satisfacen $\bar{\sigma}(\Delta) < \gamma_u$ para algún $\gamma_u > 0$; donde $\bar{\sigma}(\cdot)$ es el máximo de los valores singulares de una matriz dada.

Dado que en esta tesis se abordará el llamado *problema de control H_∞* , se considera $\Delta = 0$ en el diagrama de la Figura 4.5 y en la ecuación (4.32). Por lo tanto, el controlador H_∞ diseñado bajo esta consideración anterior debe de ser tal que:

$$\|T_{zd}\|_\infty < \gamma_p, \quad (4.33)$$

para algún $\gamma_p > 0$. El problema ahora es encontrar un controlador K que satisfaga la ecuación (4.33). Debido a que la teoría de control robusto H_∞ que se utiliza en esta tesis proporciona herramientas para diseñar controladores de sistemas lineales invariantes en el tiempo, es común que la estructura general del controlador H_∞ encontrado sea una función de transferencia:

$$K(s) = \frac{N_K(s)}{D_K(s)}, \quad (4.34)$$

donde $N_K(s)$ y $D_K(s)$ son polinomios de s y cuyo orden y parámetros son los adecuados para resolver el problema de control planteado. Al problema de seleccionar, tanto del orden como de los parámetros de los polinomios de $K(s)$, se le conoce como *parametrización* de un controlador H_∞ . A continuación se definirán algunos conceptos que serán de utilidad para la parametrización de un controlador H_∞ .

4.3.1 Condiciones de controlabilidad, observabilidad, estabilizabilidad y detectabilidad

Sea un sistema lineal invariante en el tiempo representado por la siguiente ecuación en espacio de estados:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax + Bu, & x(t_0) &= x_0 \\ y &= Cx + Du \end{aligned} \quad (4.35)$$

donde $x \in R^n$ es el vector de estados, $x_0 \in R^n$ es la condición inicial, $u \in R^m$ es la entrada del sistema, $y \in R^p$ es la salida del sistema y las matrices son tales que $A \in R^{n \times n}$, $B \in R^{n \times m}$, $C \in R^{p \times n}$ y $D \in R^m$. Ahora se consideran las siguientes condiciones:

- **Condición de controlabilidad.** Si el par (A, B) es controlable, entonces la matriz de controlabilidad:

$$C = [B \quad AB \quad A^2B \quad \dots \quad A^{n-1}B] \quad (4.36)$$

es de rango completo.

- **Condición de observabilidad.** Si el par (C, A) es observable, entonces la matriz de observabilidad:

$$O = \begin{bmatrix} C \\ CA \\ CA^2 \\ \vdots \\ CA^{n-1} \end{bmatrix} \quad (4.37)$$

es de rango completo.

- **Condición de estabilizabilidad.** Si el par (A, B) es estabilizable, entonces la matriz $[A - \lambda I \quad B]$ es de rango completo para todo $Re(\lambda) \geq 0$; donde λ es un valor propio de la matriz A .
- **Condición de detectabilidad.** Si el par (C, A) es detectable, entonces la matriz $\begin{bmatrix} A - \lambda I \\ C \end{bmatrix}$ es de rango completo para todo $Re(\lambda) \geq 0$.

4.3.2 Ecuaciones algebraicas de Riccati

Sean A , Q y L matrices definidas en $R^{n \times n}$, donde Q y L son simétricas. Entonces una *ecuación algebraica de Riccati* está definida por la siguiente ecuación matricial:

$$A^T X + XA + XLX + Q = 0 \quad (4.38)$$

Se define ahora la siguiente matriz $2n \times 2n$ asociada a la ecuación de Riccati:

$$H := \begin{bmatrix} A & L \\ -Q & -A^* \end{bmatrix}. \quad (4.39)$$

donde $H : R^{2n \times 2n} \rightarrow R^{2n \times 2n}$ es una *matriz hamiltoniana*³ y es usada para obtener las soluciones de la Ecuación (4.38). A fin de encontrar una *solución estabilizante* de la ecuación (4.38)

³Una matriz hamiltoniana $A \in R^{2n \times 2n}$ es aquella que satisface la condición de simetría de la matriz KA , donde $K = \begin{bmatrix} 0 & I_n \\ -I_n & 0 \end{bmatrix}$ y $I_n \in R^{n \times n}$ es la matriz identidad [68].

se hacen las siguientes suposiciones: i) H no tiene valores propios en el eje imaginario y ii) H tiene n valores propios con $Re(s) < 0$ y n con $Re(s) > 0$. Ahora, se considera un *subespacio espectral*⁴ invariante de dimensión n $\chi_-(H)$ el cual es construido a partir de los valores propios de H con $Re(s) < 0$. Encontrando una base para $\chi_-(H)$ y acomodando los vectores de la base se obtiene una matriz particionada de la siguiente forma:

$$\chi_-(H) = Im \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \end{bmatrix} \quad (4.40)$$

donde X_1 y X_2 son elementos de $R^{n \times n}$. Si X_1 no es singular, lo que equivale a que los dos siguientes subespacios:

$$\chi_-(H), \quad Im \begin{bmatrix} 0 \\ I \end{bmatrix} \quad (4.41)$$

son complementarios. Entonces, se puede establecer la solución estabilizante de (4.38) como $X := X_2 X_1^{-1}$. Por lo tanto, X está determinada exclusivamente por H . Esto es, $H \rightarrow X$ es una función denotada como *Ric* cuyo dominio, denotado por $dom(Ric)$, contiene a todas las matrices hamiltonianas H con las siguientes dos propiedades:

- **Propiedad de estabilidad.** H no tiene valores propios en el eje imaginario.
- **Propiedad de complementariedad.** Los dos subespacios definidos en (4.41) son complementarios.

A la solución X de 4.38 se le llama *solución estabilizante* y por tanto $X = Ric(H)$ y

$$Ric : \quad dom(Ric) \subset R^{2n \times 2n} \mapsto R^{n \times n} \quad (4.42)$$

4.3.3 Existencia de un control H_∞ admisible

Ahora considere un sistema interconectado como en la Figura 4.5. Analizando las relaciones de todas las señales de entrada con todas las señales de salida del sistema, es posible obtener la planta generalizada $G(s)$ la cual, para fines de la parametrización de un controlador admisible, puede ser representada por la siguiente realización de estados:

$$G(s) = \left[\begin{array}{cc|c} A & B_1 & B_2 \\ \hline C_1 & 0 & D_{12} \\ C_2 & D_{21} & 0 \end{array} \right] \quad (4.43)$$

donde A , B_1 , B_2 , C_1 , C_2 , D_{21} y D_{12} son matrices de dimensiones dadas y congruentes con la realización del sistema. A continuación se hacen las siguientes suposiciones sobre $G(s)$:

(C4.1) El par (A, B_1) es controlable y el par (C_1, A) es observable;

(C4.2) El par (A, B_2) es estabilizable y el par (C_2, A) es detectable;

⁴Sea $A \in R^{n \times n}$ y sean $\lambda_1, \dots, \lambda_p$ distintos valores propios de A . La suma de todos los eigenspacios generalizados, $T_{\lambda_1} + \dots + T_{\lambda_p}$, es también un espacio invariante en A , llamado subespacio espectral de A [69].

$$(C4.3) D_{12}^T [C_1 \quad D_{12}] = [0 \quad I];$$

$$(C4.4) \begin{bmatrix} B_1 \\ D_{21} \end{bmatrix} D_{21}^T = \begin{bmatrix} 0 \\ I \end{bmatrix}.$$

La solución del problema de control H_∞ requiere, además, de la definición de las siguientes matrices hamiltonianas auxiliares (las cuales son necesarias para obtener las soluciones de las ecuaciones de Riccati provenientes del algoritmo para la obtención del controlador):

$$H_\infty := \begin{bmatrix} A & \gamma^{-2} B_1 B_1^T - B_2 B_2^T \\ -C_1^T C_1 & -A^T \end{bmatrix} \quad (4.44)$$

$$J_\infty := \begin{bmatrix} A^T & \gamma^{-2} C_1^T C_1 - C_2^T C_2 \\ -B_1 B_1^T & -A \end{bmatrix} \quad (4.45)$$

Con las suposiciones anteriores sobre $G(s)$ y el establecimiento de las matrices (4.44)-(4.45), ahora que se transcribe el *Teorema 14.1* de [91] que define la existencia de un controlador H_∞ admisible:

Teorema 4.1 [91]. Existe un controlador admisible tal que $\|T_{zd}\|_\infty < \gamma$ si y sólo si las siguientes tres condiciones se cumplen:

- i) $H_\infty \in \text{dom}(\text{Ric})$ y $X_\infty := \text{Ric}(H_\infty) > 0$;
- ii) $J_\infty \in \text{dom}(\text{Ric})$ y $Y_\infty := \text{Ric}(J_\infty)$;
- iii) $\rho(X_\infty Y_\infty) < \gamma^2$.

Además, cuando dichas condiciones prevalecen, tal controlador tiene la forma:

$$K_{sub}(s) := \left[\begin{array}{c|c} \hat{A}_\infty & -Z_\infty L_\infty \\ \hline F_\infty & 0 \end{array} \right] \quad (4.46)$$

donde $\hat{A}_\infty := A + \gamma^{-2} B_1 B_1^* X_\infty + B_2 F_\infty + Z_\infty L_\infty C_2$ y $F_\infty := -B_2^* X_\infty$, $L_\infty := -Y_\infty C_2^*$ y $Z_\infty := (I - \gamma^{-2} Y_\infty X_\infty)^{-1}$. Mas aún, el conjunto de todos los controles admisibles tal que $\|T_{zd}\|_\infty < \gamma$ es igual al de todas las matrices de transferencia de y a u en el esquema auxiliar de la siguiente figura 4.6. Tal que

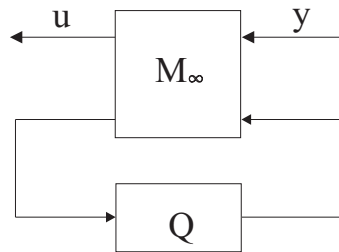


Figura 4.6: Sistema interconectado auxiliar.

$$M_\infty := \left[\begin{array}{c|cc} \hat{A}_\infty & -Z_\infty L_\infty & Z_\infty B_{2pe} \\ \hline F_\infty & I & 0 \\ -C_{2pe} & 0 & I \end{array} \right] \quad (4.47)$$

donde $Q \in RH_\infty$ y $\|Q\|_\infty < \gamma$.

La prueba del Teorema 4.1 es la base para la síntesis controladores H_∞ que cumpla con la estabilidad del sistema en lazo cerrado, tales como los controladores de glucosa que se muestran en la siguiente sección.

4.4 Diseño de tres controladores H_∞ para el control de glucosa

Un sistema de control retroalimentado básico para el manejo de la glucemia en DMT1 puede ser representado en forma general con el esquema de la Figura 4.7, como se ve a continuación:

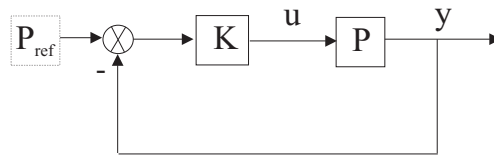


Figura 4.7: Sistema básico de control de glucosa en DMT1.

donde P (planta del sistema) es un modelo matemático lineal del metabolismo de la glucosa en una persona con DMT1, K es un controlador que calcula la cantidad de insulina u (señal de control) para que la salida de la planta y (concentración de glucosa en sangre) siga a la señal de referencia r (concentración de glucosa en sangre de una persona sana).

Al esquema básico en la Figura 4.7 se van a ir integrando bloques para el diseño de cada uno de los controladores de glucosa que se proponen en este trabajo. Los elementos que permanecen son los siguientes:

- **Planta del sistema (P):** Linealización del modelo de Sorensen descrito en la Sección 4.1.
- **Señal de salida (y):** Concentración de glucosa en la sangre (variable de estado x_3 en el modelo de Sorensen).
- **Señal de control (u):** Suministro exógeno intravenoso de insulina. Éste se incluye como un término aditivo en la ecuación diferencial de la concentración de insulina arterial. Como se muestra a continuación:

$$\dot{I}_H = \frac{1}{V_H^I} (Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H + u) \quad (4.48)$$

- **Referencia (P_{ref}):** Como referencia se considera el modelo en Ruiz-Velázquez *et al.* [38] sobre respuesta de la concentración de glucosa en sangre a una ingesta de glucosa. Dicho modelo fue validado con pruebas de tolerancia a la glucosa en personas sanas y se representa por la siguiente función de transferencia:

$$P_{ref}(s) = \frac{3.51}{s^2 + 0.042s + 9(10^{-4})} \quad (4.49)$$

Con estos elementos de base, se muestra ahora la síntesis H_∞ de tres controladores de glucosa denotados por K , K_{pe} y K_{bio} .

4.4.1 Controlador K

En 2004, Ruiz-Velázquez *et al.* [38] propusieron un controlador robusto de glucosa para manejo de glucemia en DMT1 que resolviera el problema de seguimiento de trayectoria. Esto es, la CGS del modelo de diabético debería de seguir a la CGS del modelo de referencia. Resolvía además el problema de rechazo a perturbaciones debidas a la ingesta de una carga de carbohidratos y fue diseñado para que fuera robusto a variaciones de algunos parámetros de la planta. El esquema general para el diseño de dicho controlador se muestra en la Figura 4.8.

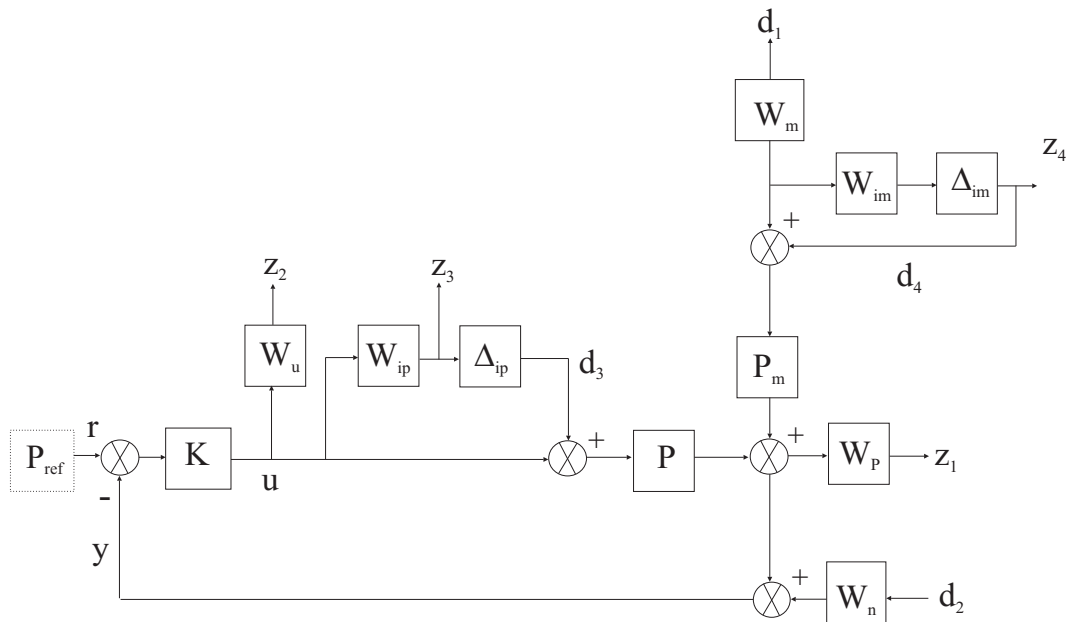


Figura 4.8: Diagrama de bloques para el diseño del controlador robusto H_∞ propuesto en [38] y retomado para el diseño del controlador K .

A continuación se explican cada uno de las bloques que lo integran:

- **Linealización del modelo de Sorensen (P).** Para obtener el modelo lineal de la planta es necesario encontrar un sistema en espacio de estados de la forma:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= Ax + B_1 u + B_2 w, \\ y &= Cx + Du\end{aligned}\quad (4.50)$$

donde $x \in R_+^{19}$ es el estado del modelo de Sorensen; $A \in R^{19 \times 19}$ es la matriz Jacobiana del campo vectorial de la ecuación (4.20) evaluada en el punto $\tilde{x} \in D$ en donde $\tilde{x} = (71.7, 37.1, 83.6, 81.6, 93.9, 83.6, 80.3, 76.4, 28, 28, 28, 15, 21, 23, 7, 0.9, 1.1, 0.09, 0.7)$, tal que $A = \frac{\partial f(x, \eta, \pi)}{\partial x}(\tilde{x}, \eta_0, \pi_0)$; u es la señal de control; $B_1, B_2 \in R^{19}$, donde $B_1 = \frac{\partial f(x, \eta, \pi)}{\partial x}(\tilde{x}, u)$, w es la señal de perturbación debida a la ingesta y $B_2 = \frac{\partial f(x, \eta, \pi)}{\partial x}(\tilde{x}, w)$; $y \in R$ es la salida (x_3); $C \in R^{1 \times 19}$ es el vector de salida, tal que $c_3 = 1$ y $c_j = 0$ para $j \in \{1, 2, 4, \dots, 19\}$; $D \in R$ es el vector de control en la salida tal que $D = 0$.

Aplicando la transformada de Laplace al sistema (4.50) se obtiene la función de transferencia para la planta $P(s) = Y(s)/U(s)$:

$$P(s) = \frac{1.37 \times 10^{-4}s^4 - 3.25 \times 10^{-4}s^3 - 3.9 \times 10^{-4}s^2 - 6.58 \times 10^{-5}s - 9.12 \times 10^{-7}}{s^5 + 0.3s^4 + 0.0037s^3 + 0.002s^2 + 4.34 \times 10^{-5}s + 2.75 \times 10^{-7}} \quad (4.51)$$

- **Modelo de la ingesta (P_m).** Este modelo se obtiene también a partir de la transformada de Laplace del sistema (4.50), pero ahora para la relación $Y(s)/W(s)$ y está dado por la siguiente función de transferencia:

$$P_m(s) = \frac{-8.16 \times 10^{-4}s^4 + 7.3 \times 10^{-4}s^3 + 1.27 \times 10^{-4}s^2 + 5.5 \times 10^{-6}s - 5.8 \times 10^{-8}}{s^5 + 0.3s^4 + 0.0037s^3 + 0.002s^2 + 4.34 \times 10^{-5}s + 2.75 \times 10^{-7}} \quad (4.52)$$

- **Funciones de peso.** Las funciones W en la Figura 4.8 determinan la ponderación de las señales a las que están asociadas. De esta forma, W_u está asociada a la señal de control u y para el controlador propuesto en [38], esta función tiene el siguiente valor:

$$W_u = 1.5, \quad (4.53)$$

el cual representa un valor fijo de saturación de la señal de control. La función W_n está asociada a la salida del sistema y representa el ruido de medición:

$$W_n = \frac{1}{10000} \quad (4.54)$$

Por su parte W_m y W_p son las funciones de peso de la ingesta y la salida de la planta, respectivamente y pueden ser seleccionadas de tal forma que la estabilidad interna del sistema en

lazo cerrado se preserve; en el caso del diseño de Ruiz-Velázquez *et al.* [38] éstas fueron las siguientes:

$$W_m(s) = \frac{1}{3s+1} \quad (4.55)$$

$$W_p(s) = \frac{0.8s+0.01}{s+0.001} \quad (4.56)$$

- **Incertidumbres.** Las funciones de peso de las incertidumbres paramétricas no estructuradas tanto de P como de P_m son W_{ip} y W_{im} , respectivamente. Dado que el análisis de sensibilidad paramétrica del modelo de Sorensen, expuesto en la Sección 4.2, muestra cómo el cambio en algún parámetro puede representarse como un aumento o disminución de un porcentaje de su valor nominal, para el diseño del controlador K se consideran incertidumbres de tipo multiplicativo [91] de la forma $\hat{P} = (I + W_{ip}\Delta)P$, donde $\|\Delta\|_\infty \leq 1$ y P es la planta nominal. W_{ip} y W_{im} fueron calculadas considerando la máxima respuesta en la frecuencia de un conjunto incertidumbres multiplicativas en la planta, esto es:

$$W_{ip}(j\omega) = \max_{\omega} \left| \frac{\hat{P}(j\omega) - P(j\omega)}{P(j\omega)} \right| \quad (4.57)$$

$$W_{im}(j\omega) = \max_{\omega} \left| \frac{\hat{P}_m(j\omega) - P_m(j\omega)}{P_m(j\omega)} \right| \quad (4.58)$$

Síntesis del controlador K

Tomando como base el planteamiento en [38], ahora se trata de responder una de las preguntas motivadoras de este trabajo: *¿qué implicaciones habría en la respuesta de un controlador de glucosa si en su diseño se considera información sobre la secreción bifásica de insulina de un páncreas sano en forma de una restricción en la señal de control?* La opción que plantea esta tesis para responder la pregunta anterior es añadir una función de peso a la señal de control u de tal manera que actúe como una restricción en la frecuencia de u . Por lo tanto, en el esquema de la Figura (4.8) cambiamos el valor constante de W_u de la ecuación 4.54 por la función de transferencia de la relación entre la glucosa y la insulina, $W_u(s)$ en la ecuación (3.37), que se reescribe a continuación:

$$W_u(s) = \frac{2.38s^3 - 2.05s^2 + 4.71s - 4.09}{s^4 + 0.39s^3 + 4.27s^2 + 0.98s + 4.3} \quad (4.59)$$

Esta función tiene como objetivo el restringir las componentes en la frecuencia que calcula el controlador. Para obtener el controlador K , primero se obtiene la planta generalizada G_K correspondiente al sistema de la Figura 4.8 pero con W_u de la ecuación (4.58), tal que $z = G_K d$, donde $z = [z_1 \ z_2 \ z_3 \ z_4 \ y]^T$, $d = [d_1 \ d_2 \ d_3 \ d_4 \ u]^T$ y G_K es como sigue:

$$G_K(s) = \left[\begin{array}{cccc|c} W_p P_m W_m & 0 & W_p P & P_m W_p & W_p P \\ 0 & 0 & 0 & 0 & W_u \\ 0 & 0 & 0 & 0 & W_{ip} \\ W_m W_{im} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \hline -P_m W_m & -W_n & -P & -P_m & -P \end{array} \right] \quad (4.60)$$

Ahora se calcula la realización de $G_K(s)$ y queda de la siguiente forma:

$$G_{realK}(s) = \left[\begin{array}{c|cc} A_K & B_{K1} & B_{K2} \\ \hline C_{K1} & 0 & D_{K12} \\ C_{K2} & D_{K21} & 0 \end{array} \right] \quad (4.61)$$

en donde $A_K \in R^{10 \times 10}$, $B_{K1} \in R^{10 \times 2}$, $B_{K2} \in R^{10}$, $C_{K1} \in R^{2 \times 10}$, $C_{K2} \in R^{1 \times 10}$, $D_{K12} \in R^2$ y $D_{K21} \in R^{1 \times 2}$ verificándose las condiciones (C4.1)-(C4.4) sobre la controlabilidad del par (A_K, B_{K1}) , la observabilidad de (C_{K1}, A_K) , la estabilizabilidad de (A_K, B_{K2}) y la detectabilidad de (C_{K2}, A_K) . Se obtuvo el controlador K , tal que las condiciones del Teorema 4.1 se cumplen para un valor de $\gamma = 0.7683$. La función de transferencia del controlador es:

$$K(s) = \frac{N_K(s)}{D_K(s)} \quad (4.62)$$

donde $N_K(s) = -6.15 \times 10^7 s^8 - 2.43 \times 10^8 s^7 - 3.75 \times 10^8 s^6 - 1.01 \times 10^9 s^5 - 5.91 \times 10^8 s^4 - 9.81 \times 10^8 s^3 - 1.06 \times 10^8 s^2 - 1.45 \times 10^7 s - 72220$ y $D_K(s) = s^9 + 4931s^8 + 96610s^7 + 5.689 \times 10^5 s^6 + 1.59 \times 10^6 s^5 + 3.004 \times 10^6 s^4 + 4.22 \times 10^6 s^3 + 3.63 \times 10^6 s^2 + 2.65 \times 10^6 s + 1984$.

Implementación y evaluación del controlador K

La implementación numérica del sistema retroalimentado para el control de glucosa en DMT1 considerando restricción en la frecuencia de las señal de control fue realizada utilizando la herramienta *Simulink* de MatLab®, tal como se muestra en la Figura 4.9, donde el bloque denotado como *diabético1* contiene las ecuaciones diferenciales alineales del modelo para DMT1, la función de transferencia del controlador con restricción en la frecuencia se encuentra en el bloque K y con una perturbación debida a la ingesta de carbohidratos (bloque *ingesta* para la carga directa en el modelo de Sorensen) y bloque morado *ingesta1* genera la señal de referencia. También se muestra un bloque de saturación de la señal de control y los valores basales tanto de glucosa como insulina, 80.4 mg/dl y 22 mUI, respectivamente.

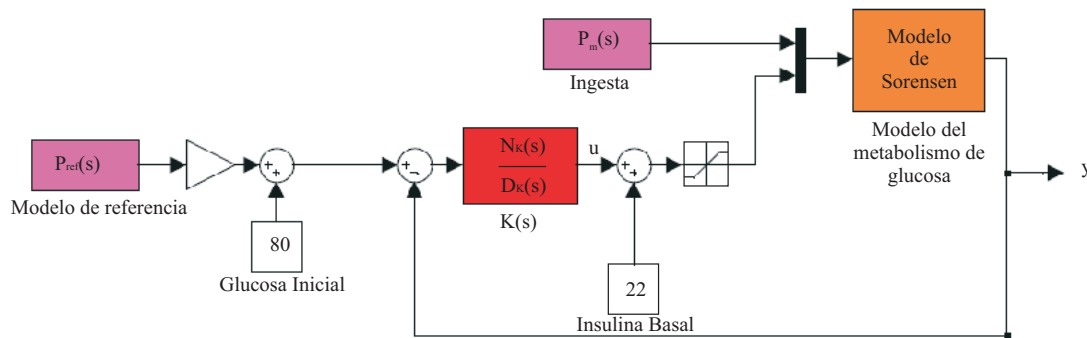


Figura 4.9: Implementación numérica de K .

Se evalúa el comportamiento del sistema retroalimentado mediante la siguiente simulación numérica: se simula la ingesta de 100 gramos de carbohidratos en el bloque *ingesta* y el controlador K debe generar la señal de control u tal que el paciente muestre una CGS semejante a la señal de referencia. Los resultados de esta simulación se comparan con otras tres más del mismo tipo pero utilizando los controladores propuestos en [37] y [38]. La señal de control se muestra en la Figura 4.10 y la señal de salida (CGS) se muestra en la Figura 4.10.

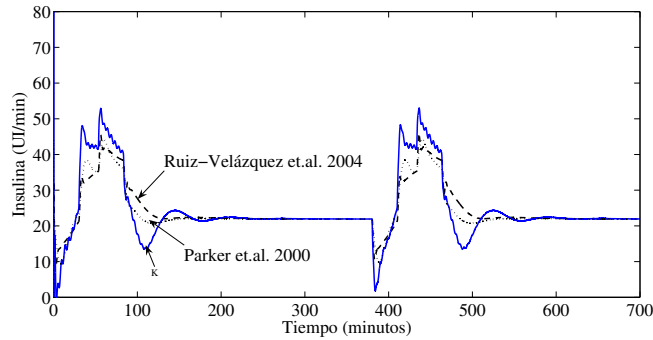


Figura 4.10: Señal de control generada por el controlador K (línea continua azul), comparada con aquellas generadas por los controladores de Parker *et al.* [37] (línea de puntos); Ruiz-Velázquez *et al.* [38] (línea de guiones) y la señal de referencia (línea sólida negra).

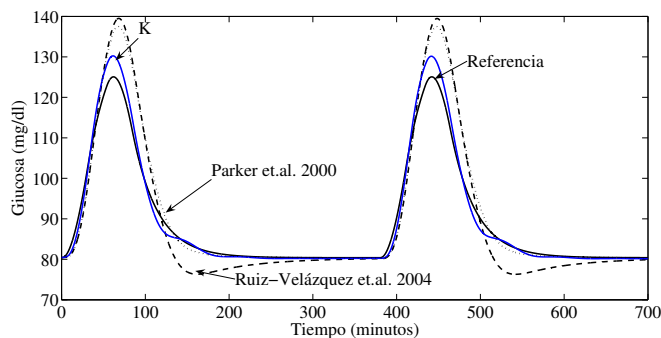


Figura 4.11: Concentración de glucosa en sangre en respuesta a la acción del K (línea continua azul); comparada con las respuestas de los controladores de Parker *et al.* [37] (línea de puntos); Ruiz-Velázquez *et al.* [38] (línea de guiones) y la señal de referencia (línea sólida negra).

4.4.2 Controlador K_{pe}

Como se discutió en la Sección 4.4.1, la planta P utilizada para el diseño del controlador K se obtuvo considerando $A = \frac{\partial f(x,\eta,\pi)}{\partial x}(\bar{x},\eta_0,\pi_0)$ para algún punto arbitrario \bar{x} perteneciente al espacio de estados y dentro del intervalo euglicémico. Ahora bien, también se mostró, en la Sección 4.2.1, la obtención del punto de equilibrio del modelo de Sorensen x^* y se muestra el valor de cada una de sus coordenadas considerando valores nominales de los parámetros hemodinámicos y metabólicos. Por lo tanto, como ya conocemos el punto de equilibrio se calculó una nueva planta $P_e(s)$ (siguiendo la

misma metodología de la Sección 4.4.1), pero ahora considerando la matriz Jacobiana del campo vectorial con respecto a los estados y evaluada en el punto de equilibrio. Esto es, $A_{pe} = \frac{\partial f(x,\eta,\pi)}{\partial x} (x^*, \eta_0, \pi_0)$. Con estas consideraciones se obtuvo una nueva planta $P_{pe}(s)$ para la relación $\frac{Y(s)}{U(s)}$ y $P_{mpe}(s)$ para la relación $\frac{Y(s)}{W(s)}$, las cuales se muestran en las siguientes ecuaciones:

$$P_{pe}(s) = \frac{s^6 + 1.022s^5 + 0.339s^4 + 0.03743s^3 + 0.0004575s^2 - 6.44e - 005s - 9.381 \times 10^{-7}}{s^6 + 1.022s^5 + 0.3391s^4 + 0.03847s^3 + 0.001647s^2 + 2.728 \times 10^{-5}s + 1.511 \times 10^{-7}} \quad (4.63)$$

$$P_{mpe}(s) = \frac{-0.001403s^5 + 0.007813s^4 + 0.002532s^3 + 0.0002393s^2 + 7.948 \times 10^{-6}s + 7.729 \times 10^{-8}}{s^6 + 1.022s^5 + 0.3391s^4 + 0.03847s^3 + 0.001647s^2 + 2.728 \times 10^{-5}s + 1.511 \times 10^{-7}} \quad (4.64)$$

Síntesis del controlador K_{pe}

A partir del diagrama de bloques de la Figura 4.12, se considera el siguiente esquema para el diseño del control H_∞ nominal con restricción en la frecuencia en la señal de control y considerando una linealización del modelo de Sorensen en el punto de equilibrio.

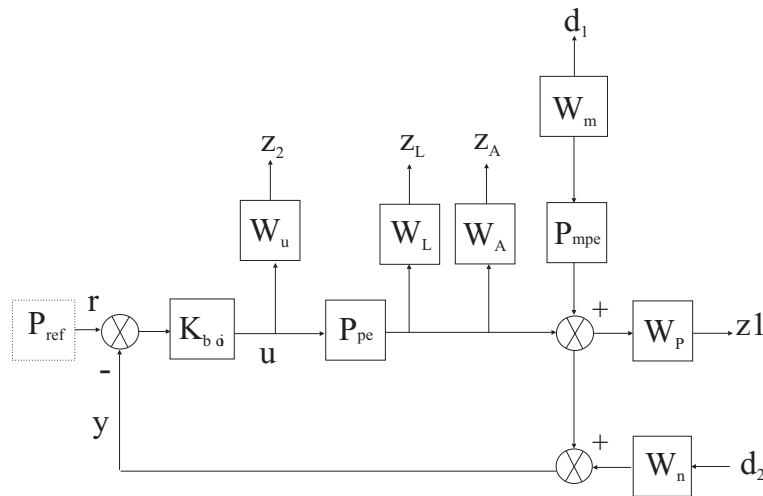


Figura 4.12: Diagrama de bloques de un sistema de control de glucosa en DMT1 con restricción en la frecuencia de la señal de control.

De acuerdo con la Figura 4.12, la correspondiente planta generalizada se obtiene el sistema interconectado, tal que $z = G_{pe}(s)d$, donde $z = [z_1 \ z_2 \ y]^T$, $d = [d_1 \ d_2 \ u]^T$ y la planta generalizada $G_{pe}(s)$ es como sigue:

$$G_{pe}(s) = \left[\begin{array}{cc|c} W_p P_{mpe} W_m & 0 & W_p P_{pe} \\ 0 & 0 & W_u \\ -P_m W_m & -W_n & -P_{pe} \end{array} \right]. \quad (4.65)$$

Ahora se calcula la realización de $G_{pe}(s)$ y queda de la siguiente forma:

$$G_{realpe}(s) = \left[\begin{array}{c|cc} A_{pe} & B_{pe1} & B_{pe2} \\ \hline C_{pe1} & 0 & D_{pe12} \\ C_{pe2} & D_{pe21} & 0 \end{array} \right], \quad (4.66)$$

en donde $A_{pe} \in R^{12 \times 12}$, $B_{pe1} \in R^{12 \times 2}$, $B_{pe2} \in R^{12}$, $C_{pe1} \in R^{2 \times 12}$, $C_{pe2} \in R^{1 \times 12}$, $D_{pe12} \in R^2$ y $D_{pe21} \in R^{1 \times 2}$. Las matrices anteriores permiten que las condiciones (C4.1)-(C4.4) sobre la controlabilidad de (A_{pe}, B_{pe1}) , la observabilidad de (C_{pe1}, A_{pe}) , la estabilizabilidad de (A_{pe}, B_{pe2}) y la detectabilidad de (C_{pe2}, A_{pe}) se verifiquen. Se obtuvo el controlador $K_{pe}(s)$, tal que las condiciones del Teorema 4.1 se cumplen para un valor de $\gamma = 0.625$. La función de transferencia del controlador es:

$$K_{pe}(s) = \frac{N_{K_{pe}}(s)}{D_{K_{pe}}(s)} \quad (4.67)$$

con $N_{K_{pe}}(s) = -42.9s^{11} - 72.3s^{10} - 225s^9 - 291.4s^8 - 326.3s^7 - 276s^6 - 91.4s^5 - 17.5s^4 - 1.6s^3 - 0.06s^2 - 1 \times 10^{-3}s - 5.6 \times 10^{-6}$ y $D_{K_{pe}}(s) = s^{12} + 52.3s^{11} + 116.6s^{10} + 355.3s^9 + 544.3s^8 + 680.2s^7 + 643s^6 + 349.5s^5 + 86.2s^4 + 9.5s^3 + 0.4s^2 + 6 \times 10^{-3} + 3.5 \times 10^{-5}$.

Implementación y evaluación de controlador K_{pe}

La simulación numérica se realizó bajo las mismas condiciones que la evaluación del controlador K , sólo cambiando el controlador por K_{pe} , tal como se muestra en el diagrama de la Figura 4.13. Tanto la señal de control proporcionada por el controlador k_{pe} como la respuesta de la concentración de glucosa en sangre se muestran en las Figuras 4.14 y 4.15, respectivamente.

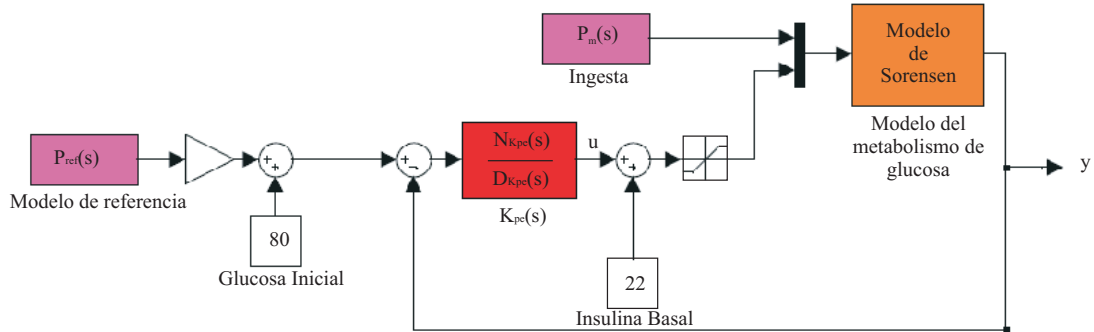


Figura 4.13: Implementación numérica de K_{pe} .

4.4.3 Controlador K_{bio}

En esta sección se diseña un controlador H_∞ que considere información sobre las relaciones glucosa-lactato y glucosa-adrenalina para estudiar que implicaciones tiene la inclusión cuando se simulan escenarios de ejercicio e hipoglucemia.

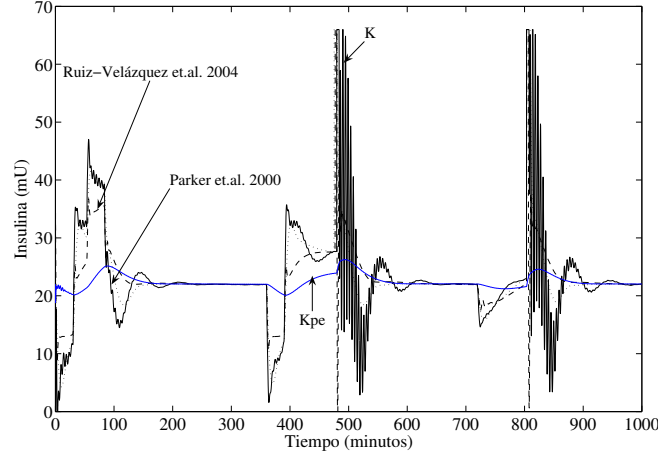


Figura 4.14: Señal de control generada por el controlador K_{pe} (línea continua azul); comparada con aquellas generadas por los controladores de Parker *et al.* [37] (línea de guiones); Ruiz-Velázquez *et al.* [38] (línea continua negra) y el controlador K [41] (línea de puntos).

Síntesis del controlador K_{bio}

Para el diseño del controlador H_∞ con bioseñales, se toma como base el diagrama de bloques de la sección anterior (Figura 4.12). Ahora bien, dado que los efectos tanto de un escenario de ejercicio como de uno de hipoglucemia afectan directamente el nivel de CGS, las funciones de transferencia identificadas en el capítulo anterior sobre las relaciones glucosa-lactato y glucosa-adrenalina se conectan directamente en la señal de salida (CGS). Para facilidad de lectura, dichas ecuaciones son re-escritas a continuación:

$$W_L(s) = \frac{-4.7(10^{-3})s^3 + 0.06s^2 + 0.058s + 5.1(10^{-4})}{s^4 + 1.632s^3 + 1.724s^2 + 0.1942s + 8.36(10^{-3})} \quad (4.68)$$

$$W_A(s) = \frac{0.0778s + 0.432}{s^2 + 0.7322s} \quad (4.69)$$

El diagrama de bloque, ya con estas funciones de transferencia se muestra en la Figura 4.16.

Como puede apreciarse, al igual que en la sección anterior, se consideró la linealización del modelo de Sorensen evaluado en el punto de equilibrio x^* como planta del sistema P_{pe} . Además se mantienen las mismas consideraciones sobre la señal de entrada u (inyección arterial de insulina) y la señal de salida y (CGS). Con lo anterior, se tiene que para este caso, la planta generalizada es $z = G_{bio}d$, donde $z = [z_1 \ z_2 \ z_L \ z_A \ y]$, $d = [d_1 \ d_2 \ u]$ y G_{bio} es como sigue:

$$G_{bio}(s) = \left[\begin{array}{cc|c} W_p P_m W_m & 0 & W_p P_{pe} \\ 0 & 0 & W_u \\ 0 & 0 & W_L P_{pe} \\ 0 & 0 & W_A P_{pe} \\ \hline -P_m W_m & -W_n & -P_{pe} \end{array} \right], \quad (4.70)$$

De igual manera que para los controladores anteriores, se calcula la realización de $G_{bio}(s)$ y queda de la siguiente forma:

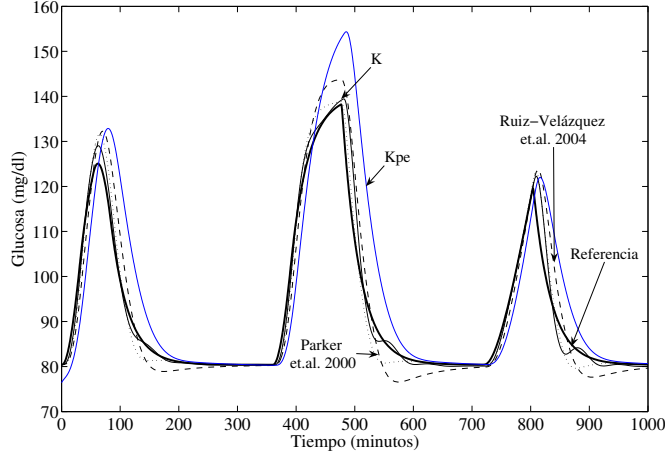


Figura 4.15: Señal de salida (CGS) ante una perturbación por ingesta de carbohidratos. En la figura se muestra el seguimiento de la CGS en un paciente con DMT1 bajo el control K_{pe} (línea continua azul) con respecto a la señal de referencia de una persona sana (línea continua negra gruesa) y comparada con las respectivas señales de salida bajo los controladores en [37] (línea de guiones), en [38] (línea continua negra) y K [41] (línea de puntos).

$$G_{realbio}(s) = \left[\begin{array}{c|cc} A_{bio} & B_{1bio} & B_{2bio} \\ \hline C_{1bio} & 0 & D_{12bio} \\ C_{2bio} & D_{21bio} & 0 \end{array} \right], \quad (4.71)$$

en donde $A_{bio} \in \mathbb{R}^{23 \times 23}$, $B_{1bio} \in \mathbb{R}^{23 \times 2}$, $B_{2bio} \in \mathbb{R}^{23}$, $C_{1bio} \in \mathbb{R}^{4 \times 23}$, $C_{2bio} \in \mathbb{R}^{1 \times 23}$, $D_{12bio} \in \mathbb{R}^{4 \times 1}$ y $D_{21bio} \in \mathbb{R}^{1 \times 2}$ verificándose las condiciones **C4.1-C4.4** (debido a las dimensiones de las matrices, éstas no son incluidas en el texto). Se obtuvo el controlador K_{bio} , tal que las condiciones del Teorema 4.1 se cumplen para un valor de $\gamma = 0.6$. La función de transferencia del controlador es:

$$K_{bio}(s) = \frac{N_{Kbio}(s)}{D_{Kbio}(s)} \quad (4.72)$$

Donde $N_{Kbio}(s) = -38.97s^9 - 55.96s^8 - 192.8s^7 - 217.9s^6 - 252.9s^5 - 192.2s^4 - 46.72s^3 - 6.688s^2 - 0.2035s - 1.298(10^{-7})$ y $D_{Kbio}(s) = s^{10} + 48.14s^9 + 98.35s^8 + 314.8s^7 + 447.6s^6 + 565.4s^5 + 505s^4 + 251.2s^3 + 45.79s^2 + 2.072s + 1.313(10^{-6})$.

La implementación numérica del controlador K_{bio} se hizo usando *Simulink* de MatLab[®], tal como se muestra en la Figura 4.17. A continuación se evaluará el comportamiento del sistema retroalimentado con información de bioseñales en escenarios de ejercicio e hipoglucemia.

Evaluación de controlador K_{bio} en ejercicio

Tal como se discutió en la Sección 3.3, cuando hay un escenario de ejercicio moderado se promueve el aumento de concentración de lactato en la sangre debido a la utilización del glucógeno almacenado en el músculo esquelético. Dicho aumento del lactato en la sangre promueve la producción hepática de glucosa y, por lo tanto, hay un aumento en la concentración de glucosa en la sangre. Con la finalidad de emular los aumentos en las concentraciones de glucosa, se hizo uso de los

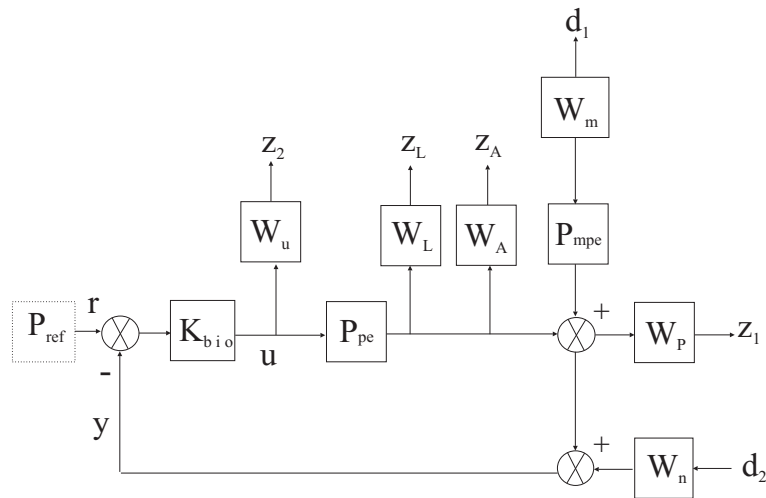


Figura 4.16: Diagrama de bloques del sistema retroalimentado para el control de glucosa en DMT1 incluyendo información de bioseñales de lactato y adrenalina.

resultados sensibilidad paramétrica mostrados brevemente en la Sección 4.3.2. Ahí se expone que el parámetro más sensible para incrementar la concentración de glucosa es el parámetro metabólico η_4 , el cual se encuentra en la ecuación de concentración hepática de glucosa, específicamente en la ruta metabólica de producción hepática de glucosa, y está relacionada directamente con la amplitud de la tangente hiperbólica que define dicha función.

Por lo tanto para probar el desempeño del sistema retroalimentado con el controlador K_{bio} en ejercicio, se realizó una simulación numérica variando el valor de η_4 . Primero considerando el valor nominal del mismo (η_{40}), después con dos variaciones, la primera considerando un incremento del 50% de su valor nominal y la otra para un incremento del 100%. Dichas variaciones fueron además impuestas bajo el sistema retroalimentado, pero utilizando los controladores de Parker y colaboradores ([37]), Ruiz-Velázquez y colaboradores [38] y K . En la siguientes figuras se muestran la señal de salida, concentración arterial de glucosa, Figura 4.18, y la señal de control, concentración arterial de insulina en la Figura 4.19):

Evaluación de controlador K_{bio} en hipoglucemia

A partir de los resultados de sensibilidad paramétrica, en esta parte se considera la variación del parámetro η_6 (perteneciente también a la ecuación de concentración hepática de glucosa en el modelo de Sorensen, pero ubicado en la parte de la frecuencia de la función tangente hiperbólica que define a la producción hepática de glucosa). De igual manera que el experimento numérico anterior, se considera el comportamiento del sistema retroalimentado considerando el controlador K_{bio} (comparado con los de [37], [38] y el controlador K [41]), bajo el valor nominal de η_6 , y un incremento de 50% y 100%. La Figura 4.21 la concentración de insulina a ser inyectada y la Figura 4.21 muestra la concentración arterial de glucosa (señal de salida). Se considera la misma nomenclatura de colores y textura que en las figuras de la subsección anterior.

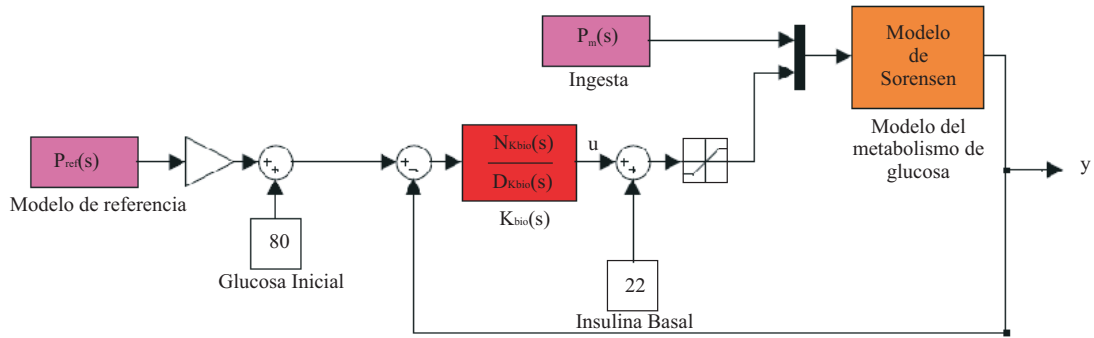


Figura 4.17: Implementación numérica de K_{bio} .

4.5 Discusión sobre K , K_{pe} y K_{bio}

- Sobre la implementación del controlador K :** El diseño del controlador tuvo como principal motivación ver la respuesta del controlador robusto de glucosa cuando la señal de control estaba restringida por una función de peso que incluye el contenido en frecuencia de la relación entre la glucosa y la insulina, en lugar de sólo tener un valor real fijo de saturación en su implementación numérica se puede observar principalmente dos cosas: i) El problema de seguimiento es mejor si se compara su funcionamiento con el seguimiento de los controladores propuestos en [36] y [38]. ii) La señal de control sigue en esencia el mismo patrón que las dos contribuciones anteriormente mencionadas. De lo anterior resulta que para tener un mejor seguimiento de un perfil de glucosa, el uso del controlador K para el cálculo de las dosis de insulina es el más recomendable.
- Sobre la implementación del controlador K_{pe} :** La implementación y las simulaciones numéricas del funcionamiento de K_{pe} propuestos muestran que: i) respecto al problema de seguimiento de la trayectoria de la concentración de glucosa en sangre de un individuo sano cuando tiene una ingesta de carbohidratos es aceptable, no obstante, los esquemas propuestos en trabajos previos ([37], [38] y K) muestran un mejor seguimiento (ver Figura 4.15). ii) En contraste, la señal de control u (inyección arterial de insulina) muestra un patrón de suministro con una forma más cercana a la respuesta bifásica discutida en la Sección 2.3. Se puede observar en la Figura 4.14 una mejora de la señal de control calculada por K_{pe} , respecto a las computadas por los controladores en [37], [38] y K . Un valor extra del tipo de señal calculada por K_{pe} es que este tipo de señal (suave, sin pendientes pronunciadas ni componentes de alta frecuencia) puede ser más fácilmente suministrada por una bomba de insulina.
- Sobre la implementación del controlador K_{bio} :** El objeto de diseñar un controlador que contuviera información sobre la relación glucosa-lactado y glucosa-adrenalina, fue tratar de controlar el nivel de glucosa en la sangre en un paciente con DMT1, en un escenario de ejercicio o hipoglucemia. La inducción de un incremento en la concentración de glucosa arterial debida a la promoción de producción hepática de glucosa debida al lactato liberado durante el ejercicio, se realizó mediante modificaciones del parámetro η_4 en la ruta metabólica de la producción

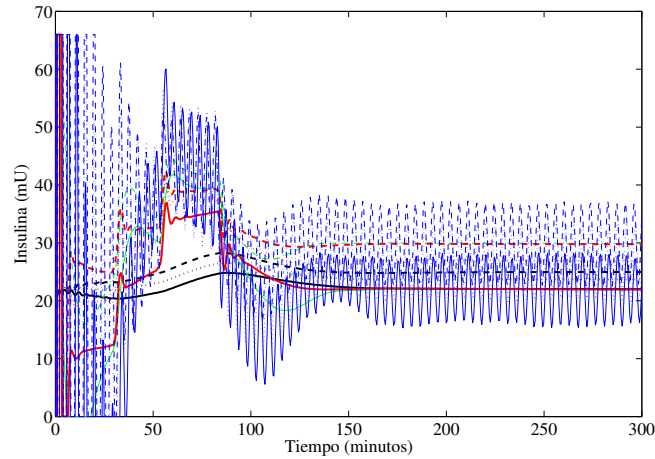


Figura 4.18: Señal de control u considerando modificaciones paramétricas en la PHG (atribuida a un escenario de ejercicio), considerando el valor nominal de η_4 (línea continua), un aumento del 50% y 100% de η_4 (línea a puntos y guiones, respectivamente). Además se muestra la señal de control correspondiente a los controladores propuestos en [37] (líneas verdes), [38] (líneas rojas) y el controlador K [41] (líneas azules).

hepática de glucosa en el modelo de Sorensen. En la Figura 4.19 es posible observar que el controlador K_{bio} no tiene un buen desempeño para resolver el problema de seguimiento de trayectoria, respecto a los controladores propuestos en [37], [38] y K . Respecto a la señal de control, en la Figura 4.20 se muestra que, si bien, la señal de control tiene un patrón más cercano a la respuesta bifásica de un páncreas sano, ésta no es suficiente para resolver el problema de seguimiento cuando se tiene un estado de inducción de hiperglucemia debida a ejercicio. Por otro lado, para la evaluación de los escenarios hipoglucémicos, se modificó el parámetro η_6 en el modelo de Sorensen a fin de simular un estado de hipoglucemia, ya que se ha probado previamente que la modificación de dicho parámetro induce disminución en la concentración arterial de glucosa. Se puede observar en la Figura 4.21 que el problema de seguimiento de trayectorias utilizando en controlador K_{bio} en estados de hipoglucemia es aceptable (mejor aun que en el escenario de ejercicio) y no es significativamente diferente que el seguimiento de trayectorias usando los controladores de [37], [38] y K . Además, en esta parte se puede argumentar que el seguimiento se logra con una señal de control mucho mas amigable que las propuestas en las referencias anteriormente citadas (ver Figura 4.21).

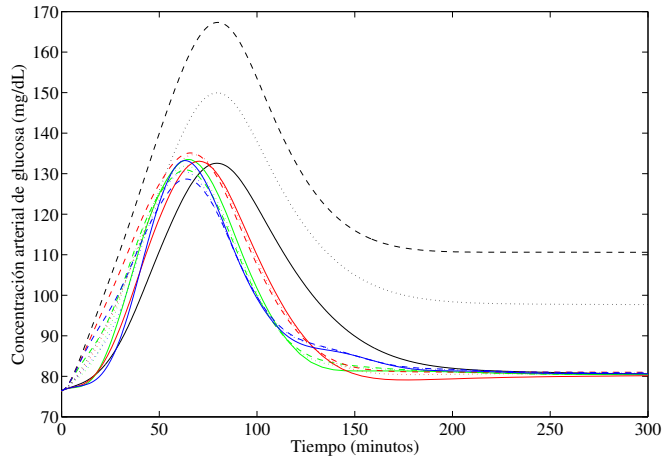


Figura 4.19: CGS considerando modificaciones paramétricas en la PHG (atribuida a un escenario de ejercicio). En la línea negra se muestra el desempeño del controlador K_{bio} considerando el valor nominal de η_4 (línea continua), un aumento del 50% y 100% de η_4 (línea a puntos y guiones, respectivamente). Además se muestra el comportamiento de la CGS utilizando los controladores propuestos en [37] (líneas verdes), [38] (líneas rojas) y el controlador K [41] (líneas azules).

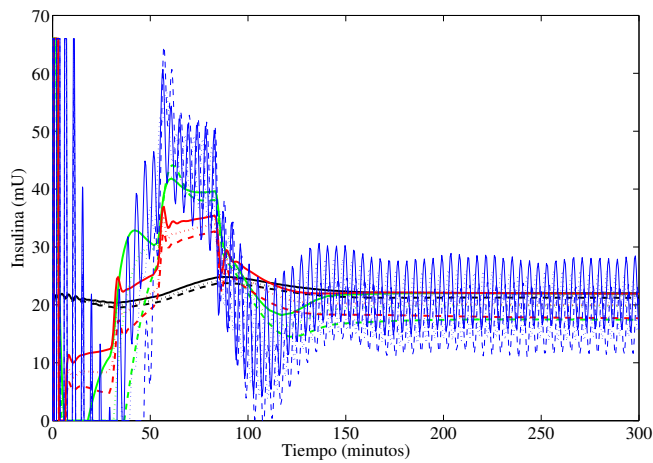


Figura 4.20: Señal de control u considerando modificaciones paramétricas en la PHG (atribuida a un escenario de hipoglucemia), considerando el valor nominal de η_6 (línea continua), una disminución del 50% y 100% de η_6 (línea a puntos y guiones, respectivamente). Además se muestra la señal de control correspondiente a los controladores propuestos en [37] (líneas verdes), [38] (líneas rojas) y K [41] (líneas azules).

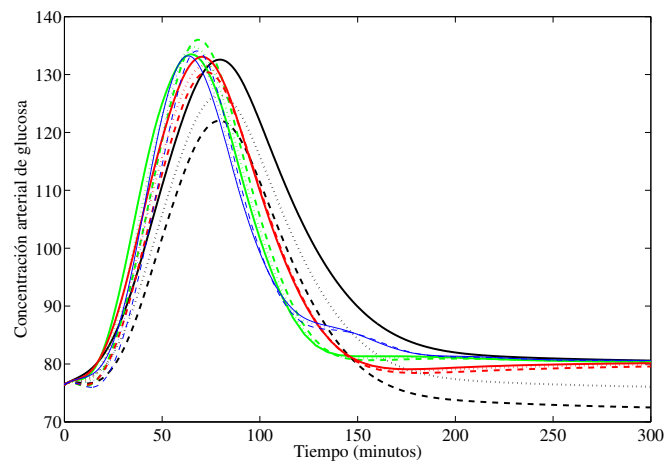


Figura 4.21: CGS bajo escenarios inducidos de hipoglucemia, considerando el valor nominal de η_6 (línea continua), una disminución del 50% y 100% de η_6 (línea a puntos y guiones, respectivamente). Además se muestra la CGS bajo los controladores propuestos en [37] (líneas verdes), [38] (líneas rojas) y el controlador K [41] (líneas azules).

Capítulo 5

Conclusiones y trabajo futuro

La terapia de DMT1 basada en el uso de un páncreas endocrino artificial es una de las terapias potenciales para mejorar el tratamiento actual de la DMT1, marcando una motivación importante para generar el conocimiento y tecnología necesaria para que esto sea una realidad en los centros clínicos y los hogares de las personas que padecen DMT1.

En este sentido, la presente tesis aporta en el área encargada de generar controladores de glucosa, parte del páncreas endocrino artificial que se encarga de calcular la cantidad de insulina que debe de ser inyectada a un paciente para regular su concentración de glucosa. Dado que la DMT1 es una patología en el metabolismo de glucosa, el desarrollo de controladores de glucosa requiere de la comprensión de aspectos elementales del metabolismo de glucosa, ya que a partir de él es posible observar cómo puede ser restablecida la función homeostática de suministro de insulina a partir de una herramienta tecnológica externa.

La premisa anterior dio como resultado el establecimiento de las tres preguntas planteadas en esta tesis (estudiadas en los capítulos 3 y 4) y que dieron lugar a la hipótesis: *la inclusión de una restricción en la señal de control basada en el patrón bifásico de la secreción pancreática de insulina de una persona sana permite diseñar un controlador de glucosa que ofrezca, además del cálculo de la **cantidad** de insulina necesaria para el manejo de glucemia, una **forma** de suministro de insulina similar al de una persona sana; además, el uso **bioseñales** permite diseñar un controlador de glucosa para el manejo de glucemia en DMT1 cuya implementación permite un avance en el desarrollo de un páncreas endocrino artificial.*

Los elementos de estudios, rumbo a la comprobación de la hipótesis, se dividieron en tres grupos: i) Estudio de los fenómenos fisiológicos relacionados con la liberación pancreática de insulina en un individuo sano; estudio del metabolismo de glucosa durante escenarios de ejercicio moderado-intenso, principalmente los metabolitos que son producidos cuando se utiliza el glucógeno almacenado en el músculo esquelético; estudio de los procesos fisiológicos relacionados con la hipoglucemia y los efectos contrarregulatorios de glucosa responsables de corregirla. ii) Desarrollo de modelos entrada-salida para la representación de las relaciones entre la glucosa y la insulina (escenario de hiperglucemia), entre la glucosa y el lactato (escenario de ejercicio) y entre la glucosa y adrenalina (escenario de hipoglucemia). iii) Obtención de los controladores H_∞ : K , controlador robusto con linealización del modelo de Sorensen en un punto arbitrario de euglicemia y restricción en la señal de control; K_{pe} controlador nominal con linealización del modelo de Sorensen en su punto de equilibrio y con restricción en la señal de control y, finalmente la obtención del controlador K_{bio} para mane-

jar escenarios de ejercicio e hipoglucemia. Una vez con los elementos anteriores desarrollados, es posible plantear las conclusiones resultantes del presente trabajo de investigación doctoral.

5.1 Conclusiones

Debido a que la hipótesis está formada principalmente por dos partes, las conclusiones serán expuesta siguiendo el mismo formato:

- El controlador K ofrece el cálculo de la cantidad de insulina que genera la mejor solución al problema de seguimiento del perfil de glucosa de una persona sana, esto gracias a la inclusión de la restricción de la señal de control. El diseño del controlador K_{pe} y su simulación numérica permiten dilucidar que, el uso de un algoritmo de control que contenga información sobre la secreción de insulina de un páncreas sano en un esquema de páncreas artificial endocrino permite mejorar el control de glucosa de un paciente con DMT1, ya que la señal de control proporcionada por K_{pe} sigue un patrón bifásico similar al de un páncreas sano. Garantizando que, además de ser la cantidad necesaria para permitir un seguimiento aceptable de la señal de referencia (perfil de glucosa de una persona sana debida a la ingesta de una carga de carbohidratos) de un individuo sano y con la forma requerida para un mejor aprovechamiento de la misma.
- La obtención de los modelos entrada-salida de las relaciones entre la glucosa y el lactato y entre la glucosa y la adrenalina, permitieron tener información útil sobre lo que podría representar la modificación de la concentración de glucosa en la sangre cuando esté presente un escenario de ejercicio o hipoglucemia, respectivamente. La síntesis de un algoritmo de control que (aparte de considerar la restricción de la señal de control), considere las relaciones anteriores dio como resultado la obtención del controlador K_{bio} . La simulación numérica de dicho controlador, muestra que: i) En el escenario de ejercicio, el controlador K_{bio} logra evitar que el paciente permanezca periodos largos de tiempo en estado de hiperglucemia; sin embargo, el seguimiento de trayectoria es menos preciso respecto al realizado por otras leyes de control propuestas. La señal de control proporcionada por el controlador K_{bio} tiene el patrón bifásico de la secreción de un páncreas sano y su forma es suave, lo cual le permite ser de aplicación potencial en dispositivos de suministro de insulina; sin embargo, la cantidad calculada no es la suficiente para tener un seguimiento aceptable. ii) En el escenario de hipoglucemia, la señal de control proporcionada por el control K_{bio} al modelo del paciente diabético en estado de hipoglucemia es suficiente para resolver el problema de seguimiento de la señal de referencia de una manera satisfactoria. Además, dicha señal de control conserva su forma suave, incrementando su potencial para ser suministrada por una bomba de insulina.

5.2 Trabajo futuro

La investigación presentada en este documento permitió corroborar la hipótesis establecida. No obstante, la investigación misma ha arrojado directrices para el mejoramiento ya sea, de las técnicas utilizadas para la comprobación de la hipótesis o del planteamiento del problema. Todo lo anterior en el contexto de generar algoritmos de control que satisfagan la necesidad de calcular la cantidad de insulina que debe de ser inyectada a una persona con DMT1 mediante la terapia del páncreas endocrino artificial. A continuación se enuncian algunas perspectivas de trabajo.

- *Sobre el planteamiento del problema:* Proponer esquemas de control que permitan manejar los escenarios metabólicos que requeriría un paciente en específico, basados en el conocimiento de sus hábitos y el estado de su enfermedad. El interés de este replanteamiento del problema de control es debido a que hay procesos en el metabolismo de glucosa que no pueden ser representados como incertidumbres, perturbaciones o ruidos.
- *Sobre el modelamiento matemático de fenómenos fisiológicos:* Mejorar las técnicas de modelado entrada-salida presentadas en este trabajo, más aún, hacer un modelamiento fenomenológico de los procesos fisiológicos relacionados principalmente en los escenarios de ejercicio e hipoglucemia.
- *Sobre las técnica de diseño de controladores:* En la presente tesis se mostró la síntesis de dos controladores H_∞ nominales. Sin embargo, dado que ya ha sido desarrollado un análisis de sensibilidad paramétrica (ver [90]), es posible el desarrollo de controladores H_∞ robustos considerando incertidumbres estructuradas.
- *Aplicación de los algoritmos de control:* Finalmente, la implementación de los algoritmos de control propuestos en modelos diabéticos de organismos vivos a fin de avanzar en el camino para que el páncreas endocrino artificial sea una realidad en el tratamiento de la DMT1.

Referencias

- [1] <http://www.rae.es>
- [2] <http://www.who.int/topics/diabetesmellitus/en/>
- [3] P. Zimmet, K.G.M.M. Alberti, J. Shaw, "Global and societal implications of the diabetic epidemic", *Nature*, Vol. 414, pp. 782-787, 2001.
- [4] <http://www.idf.org/>
- [5] P. Zimmet, "Globalization, coca-colonization and chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted?", *Journal of Internal Medicine*, Vol. 247, pp. 301-310, 2000.
- [6] S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King, "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030", *Diabetes Care*, Vol. 27, pp. 1047-1053, 2004.
- [7] A. Barcelo, C. Aedo, S. Rajpathak, S. Robles, "The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean", *Bulletin of the World Health Organization* Vol. 81, no. 1, pp. 19-28, 2003.
- [8] <http://www.ssa.gob.mx>
- [9] H. King, R.E. Aubert, W.H. Herman, "Global burden of Diabetes, 1995-2025", *Diabetes Care*, Vol. 21, No. 9, pp. 1414-1431, 1998.
- [10] J.M.W. Slack, "Developmental biology of the pancreas", *Development*, Vol. 121, pp. 1569-1580, 1995.
- [11] S.E. Kahn, "The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes", *Diabetología*, Vol. 46, No. 12, pp. 1707, 2003.
- [12] S. Matthaei, M. Stumvoll, M. Kellerer, H.U. Häring, "Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance", *Endocrine Reviews*, Vol. 21, No. 6, pp. 585-618, 2000.
- [13] A. Ralph, M.D. DeFronzo, "Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus", *Annals of Internal Medicine*, Vol. 131, pp. 281-303, 1999.
- [14] M. Knip, H.K. Akerblom, "Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus", *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, Vol. 107, Suppl. 3, pp. S93-S100, 1999.
- [15] S. Korenman, "Atlas of clinical endocrinology", *Blackwell Science*, Volumen 2: Diabetes, Pennsylvania, USA, 2000.
- [16] A.C. Guyton, "Textbook of medical physiology", *W. B. Saunders Company*, Segunda edición, 1991.

- [17] M.A. Atkinson, N.K. Maclaren, "The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus", *New England Journal of Medicine*, Vol. 331, pp. 1428-1436, 1994.
- [18] P.R. Larsen, H.M. Kronenberg, S. Melmed, K.S. Polonsky, "Williams Textbook of endocrinology", *Saunders*, Décima edición, Pennsylvania, USA, 2003.
- [19] C.H. Best, "The internal secretion of the Pancreas", *Canadian Medical Association Journal*, vol. 87, pp. 1046-1051, 1962.
- [20] H. Dolger, "Clinical evaluation of vascular damage in diabetes mellitus", *Journal of the American Medical Association*, Vol. 134, pp. 1289-1291, 1947.
- [21] DCCT Research Group, "The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the diabetes control and complications trial", *New England Journal of Medicine*, Vol. 329, pp. 978-986, 1993.
- [22] V.V. Ranade, M.A. Hollinger, "Drug delivery systems", *CRC Press* Segunda edición, Florida, USA, 2003.
- [23] G.M. Steil, A.E. Panteleon, K. Rebrin, "Closed-loop insulin delivery-the path to physiological glucose control", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 56, pp. 125-144, 2004.
- [24] J.C. Pickup, H. Keen, J.A. Parsons, "Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia", *British Medical Journal*, Vol. 1, pp. 204-207, 1978.
- [25] R.H. Unger, "Meticulous control of diabetes: benefits, risks and precautions", *Diabetes*, Vol. 31, pp. 479-483, 1979.
- [26] S.M. Teutsch, W.H. Herman, D.M. Dwyer, "Mortality among diabetic patients using continuous subcutaneous insulin-infusion pumps", *New England Journal of Medicine*, Vol. 310, pp. 361-368, 1984.
- [27] M. Lenhard, G.D. Reeves, "Continuous subcutaneous insulin infusion", *Archives of Internal Medicine*, Vol. 161, pp. 2293-2300, 2001.
- [28] L.C. Clark, S.C. Lyons. "Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery", *Annals of the New York Academic of Science*, Vol. 102, pp. 29, 1964.
- [29] S.J. Updike, G.P. Hicks, "The enzyme electrode", *Nature*, Vol. 214, pp. 986, 1967.
- [30] S.P. Bessman, R.D. Schultz, "Prototype glucose-oxidase sensor for the artificial pancreas", *Transactions on Academic Society of Artificial Internal Organs*, Vol. 25, pp. 361, 1979.
- [31] H. Tomonori, J.I. Anzai, T. Osa, "Controlled deposition of glucose oxidase on platinum electrode based on an avidin/biotin system for the regulation of output current of glucose sensor", *Analytical Chemistry*, Vol. 67, No. 4, 1995.
- [32] R.J. McNichols, G.L. Coté, "Optical glucose sensing in biological fluids: an overview", *Journal of Biomedical Optics*, Vol. 5, pp. 5-16, 2000.
- [33] R.M. Berne, M.N. Levy, "Fisiología", *Harcourt and Mosby*, Madrid, 2001.

- [34] A.H. Kadish, "Automation control of blood sugar: A servomechanism for glucose monitoring and control", *American Journal of Medical Electronics*, Vol. 3, pp. 82-86, 1964.
- [35] M. Fisher, "A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 38, No. 1, pp. 57-61, 1991.
- [36] R.S. Parker, F.J. Doyle III, N.A. Peppas, "A model based algorithm for glucose control in type 1 Diabetes Mellitus", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 46, No. 2, pp. 148-157, 1999.
- [37] R.S. Parker, F.J. Doyle III, "Robust H_∞ glucose control in Diabetics using a physiological model", *AIChE Journal*, Vol. 46, No. 12, pp. 2537- 2549, 2000.
- [38] E. Ruiz-Velázquez, R. Femat, D.U. Campos-Delgado, "Blood glucose control for type 1 diabetes mellitus: A tracking H_∞ problem", *Control Engineering Practice*, Vol. 12, pp. 1179-1195, 2004.
- [39] D.U. Campos-Delgado, R. Femat, M. Hernández-Ordoñez, A. Gordillo-Moscoso, "Self-tuning insulin adjustment algorithm for type 1 diabetic patients based on multi-doses regime", *Applied Bionics and Biomechanics*, Vol. 2, No. 2, pp. 61-71, 2005.
- [40] D.U. Campos-Delgado, M. Hernández-Ordoñez, R. Femat, A. Gordillo-Moscoso, "Fuzzy-based controller for glucose regulation in type-1 diabetic patients by subcutaneous route", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 53, No. 11, pp. 2201-2210, 2006.
- [41] R. Femat, E. Ruiz-Velázquez, G. Quiroz, "Weighting restriction for intravenous insulin delivery on T1DM patient via H_∞ control", *IEEE Transactions on Automatization Science and Engineering*, Aceptado, 2008.
- [42] S.M. Furler, E.W. Kraegen, R.H. Smallwood, D.J. Chisholm, "Blood glucose control by intermittent loop closure in the basal mode: computer simulation studies with a diabetic model", *Diabetes Care*, Vol. 8, No. 6, pp. 553- 561. 1985.
- [43] J.T. Sorensen, "A physiological model of glucose metabolism in man and its use in to design and asses improved insulin therapies for Diabetes", *PhD Thesis*, Massachusetts Institute of Technology, USA, 1985.
- [44] R. Hovorka, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes", *Physiological Measurement*, Vol. 25, pp. 905-920, 2004.
- [45] P. Felig, L.A. Frohman, "Endocrinology & metabolism", *McGraw-Hill*, Cuarta edición, USA, 2001.
- [46] P.E. Cryer, S.D. Davis, H. Shamoon, "Hypoglycemic in diabetes", *Diabetes Care*, Vol. 26, No. 6, pp. 1902-1912, 2003.
- [47] Y.T. Kruszynska, P.D. Home, I. Hanning, K.G.M.M. Alberti, "Basal and 24-h C-peptide and insulin secreción in normal and obese subjects", *Diabetologia*, Vol. 30, pp. 16, 1987.
- [48] K.S. Polonsky, B.D. Given, E. Van Cauter, "Twenty-four-hour profiles patterns of insulin secretion in normal and obese subjects", *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 81, pp. 442-448, 1988.

- [49] Y. Li, Y. Kuang, C.C. Mason. “Modelling the glucose-insulin regulatory system and ultradian insulin secretory oscillations with two explicit time delays”, *The Journal of Theoretical Biology*, Vol. 242, pp. 722-735, 2006.
- [50] P.J. Lefevre, G. Paolisso, A.J. Scheen, J.C Henquin, “Pulsatility of insulin and glucagon release: physiological significance and pharmacological implications”, *Diabetologia*, Vol. 30, pp. 443, 1987.
- [51] J. Sturis, A.J. Scheen, R. Leproult, K.S. Polonsky, E. Van Cauter, “24-hour glucose profiles during continuous or oscillatory insulin infusion”, *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 95, pp. 1464-1471, 1995.
- [52] N. Porksen, “The in vivo regulation of pulsatile insulin secretion”, *Diabetologia*, Vol. 45, pp. 3-20, 2002.
- [53] R.N. Bergman, L.S. Phillips, C. Cobelli, “Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and β -cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose”, *Journal on Clinical Investigation*, Vol. 68, pp. 1456-1467, 1981.
- [54] A. Caumo, L. Luzi, “First-phase insulin secretion: does exist in real life? Considerations on shape and function”, *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, Vol. 287, pp. E371-E385, 2004.
- [55] B. Schultes, K. Jauch-Chara, S. Gais, M. Hallschmid, E. Reiprich, W. Kern, K.M. Oltmanns, A. Peters, H.L. Fehm, J. Born, “Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with Type 1 diabetes mellitus”, *Plos Medicine*, Vol. 4, No. 2, pp. 361-369, 2007.
- [56] L. Ljung, T. Glad, “Modeling of dynamic systems”, *Prentice Hall*, USA, 1994.
- [57] L. Ljung, “System identification: theory for the user”, *Prentice Hall*, Segunda edición, USA, 1999.
- [58] G.F. Franklin, J.D. Powell, M. Workman, “Digital control of dynamical systems”, *Prentice Hall*, tercera edición, USA. 1998.
- [59] J. Dorsey, “Sistemas de control continuos y discretos”, *Mcgraw-hill*, Primera edición, México, 2002.
- [60] R.W. Hamming, “Methods of mathematics applied to calculus, probability and statistics”, *Dover Publications*, USA, 2004.
- [61] G.F. Franklin, J. D. Powell, A. Emami-Naeini, “Feedback control of dynamic systems”, *Prentice Hall*, Cuarta edición, USA, 2002.
- [62] J.G. Holbrook, “Transformadas de Laplace para ingenieros en electrónica”, *Limusa*, México, 1987.
- [63] K. Hoffman, R. Kunze, “Álgebra lineal”, *Prentice Hall*, México, 1971.
- [64] K. Zhou, J.C. Doyle, K. Glover, “Robust and optimal control”, *Prentice Hall*, USA, 1996.
- [65] <http://www.mathworks.com/products/sysid/>

- [66] R.N. Bergman, Y.Z. Ider, C.R. Bowden, C. Cobelli, "Quantitative estimation of insulin sensitivity", *The American Physiological Society*, Vol 236, No. 6, pp. E667-E677, 1979.
- [67] H.K. Khalil, "Nonlinear systems", *Prentice Hall*, NJ, 1996.
- [68] W. J. Rugh, "Linear systems theory", *Prentice Hall*, New Jersey USA, 1996.
- [69] P. Lancaster, L. Rodman, "Algebraic riccati equations", *Oxford Science Publications*, USA, 2002.
- [70] Y. Ramprasad, G. P. Rangaiah, S. Lakshminarayanan, "Robust PID Controller for Blood Glucose Regulation in Type 1 Diabetics", *Industrial and Engineering Chemistry Research*, Vol. 43, pp. 8257-8268, 2004.
- [71] Y. Larsson, "The role of exercise in the metabolic control of juvenile diabetes", *Acta Paediatrica Japonica*, Vol. 26, pp. 331-339, 1984.
- [72] M.P. Francescato, M. Geat, S. Fusi, G. Stupar, C. Noacco, L. Cattin, "Carbohydrate requirement and insulin concentration during moderate and exercise in Type 1 Diabetes Mellitus", *Metabolism*, Vol. 53, No. 9, pp. 1126-1130, 2004.
- [73] R. Rabasa-Lhoret, J. Bourque, F. Ducros, J.L. Chiasson, "Guidelones for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro)", *Diabetes Care*, Vol. 24, pp. 625-630, 2001.
- [74] <http://www2.merriam-webster.com>
- [75] J.O. Holloszy, W.M. Kohrt, P.A. Hansen, "The regulation of carbohydrate and fat metabolism during and after exercise", *Frontiers in Bioscience*, Vol. 3, pp. 250-268, 1998.
- [76] A.C. Guyton, J.E. Hall, "Tratado de fisiología médica", *McGraw-Hill Interamericana*, Décima edición, México, 2001.
- [77] D.H. Wasserman, P.E. Williams, D.B. Lacy, "Exercise-induced fall in insulin and hepatic carbohydrate metabolism during muscular work", *American Journal on Physiology*, Vol. 256, pp. E500-E509, 1989.
- [78] D.H. Wasserman, T. Mohr, P. Kelly, "Impact of insulin deficiency on glucose fluxes and muscle glucose metabolism during exercise", *Diabetes*, Vol. 41, pp. 1229-1238, 1992.
- [79] V.A. Koivisto, H. Yki-Järvinen, R.A. DeFronzo, "Physical training and insulin sensitivity", *Diabetes Metabolism Reviews*, Vol. 1, No. 4, pp. 445-481, 1986.
- [80] H. Wallberg-Henriksson, R. Gunnarsson, J. Henriksson, R. DeFronzo, P. Felig, J. Ostman, J. Wahren, "Increased peripheral insulin sensitivity and muscle mitochondrial enzymes but unchanged blood glucose control in type 1 diabetics after physical training", *Diabetes*, Vol. 31, No. 12, pp. 1044-1050, 1982.
- [81] B. Zinman, S. Zuniga-Guajardo, D. Kelly, "Comparison of the acute and long-term effects of exercise on glucose control in type 1 diabetes", *Diabetes Care*, Vol. 7, No. 6, pp. 515-519, 1984.

- [82] M. Berger, P. Lefebvre, "Is exercise beneficial to patients with type 1 diabetes mellitus?", *Current Problems on Clinical Biochemistry*, Vol. 11, pp. 101-114, 1982.
- [83] R. Lehmann, V. Kaplan, R. Bingisser, K.E. Bloch, G.A. Spinaz, "Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM", *Diabetes Care*, Vol. 20, pp. 1603-1611, 1997.
- [84] L.J. Goodyear, B.B. Kahn, "Exercise, glucose transport and insulin sensitivity", *Annual Review of Medicine*, Vol. 49, pp. 235-261, 1998.
- [85] J. Waden, H. Tikkanen, C. Forsblom, J. Fagerudd, K. Petterson-Fernholm, T. Lakka, M. Riska, P.H. Groop, "Leisure time physical activity is associated with poor glycaemic control in type 1 diabetic women", *Diabetes Care*, Vol. 28, pp. 777-782, 2005.
- [86] H. Stuart, N.A.H. Kreisman, J.B. Halter, M. Vranic, E.B. Marliss, "Norepinephrine infusion during moderate-intensity exercise increases glucose production and uptake", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 86, No. 5, pp. 2118-2124, 2001.
- [87] P.E. Cryer, "Hypoglycemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes", *Diabetologia*, Vol. 45, pp. 937-948, 2002.
- [88] S. Banarer, P.E. Cryer, "Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia", *Diabetes*, Vol. 52, pp. 1195-1203, 2003.
- [89] I. Bendtson, A.M. Rosenfalck, C. Binder, "Nocturnal versus diurnal hormonal counterregulation to hypoglycemia in type 1 (insulin dependent) diabetes patients", *Acta Endocrinologica*, Vol. 128, pp. 109-115, 1993.
- [90] G. Quiroz, R. Femat, "On hyperglycemic glucose basal levels in Type 1 Diabetes Mellitus from dynamical analysis", *Mathematical Biosciences*, Vol. 210, pp. 554-575, 2007.
- [91] K. Zhou, J.C. Doyle, "Essentials of robust control", *Prentice Hall*, USA, 1998.

Anexo

Artículos de investigación:

- G. Quiroz, R. Femat, “On hyperglycemic glucose basal levels in Type 1 Diabetes Mellitus from dynamic analysis”, *Mathematical Bioscience*, Vol. 210, pp. 554-575, 2007.
- R. Femat, E. Ruiz-Velázquez, G. Quiroz, “Weighting restriction for intravenous insulin delivery on T1DM patient via H_∞ control”, *IEEE-Transactions on Automatization Science and Engineering*, Aceptado, 2008.

Available online at www.sciencedirect.com

Mathematical Biosciences 210 (2007) 554–575

**Mathematical
Biosciences**www.elsevier.com/locate/mbs

On hyperglycemic glucose basal levels in Type 1 Diabetes Mellitus from dynamic analysis

G. Quiroz¹, R. Femat^{*}

*Laboratorio para Biodinámica y Sistemas Alineales, División de Matemáticas Aplicadas IPICYT,
Apdo. Postal 3-90 Tangamanga, 78231 San Luis Potosí, S.L.P., Mexico*

Received 15 November 2006; received in revised form 26 June 2007; accepted 26 June 2007
Available online 10 July 2007

Abstract

Compartmental-Physiological Models (CPM's) have been used to derive feedback controllers for the glucose regulation in Diabetes Mellitus (DM). Despite these important advances, there are two criticisms about the use of the CPM's in DM: (i) Can this class of model reproduce severe basal glucose levels (e.g., larger than 300 mg/dl)? and (ii) Does a CPM reproduce a distinct glucose level as its parameters change or is it unique even if its parameters change? This contribution aims these criticisms from the study of the parametric sensitivity of a CPM. The results exploit the analysis of the dynamic properties of the chosen CPM and permit to show that such model can reproduce distinct severe basal levels by modifying the values of the metabolic parameters, which agree with expectations on a realistic model.

Mainly, the chosen CPM has been selected due to the following two reasons. (i) It includes the main organs related to the glucose metabolism in Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM); as, for example, the liver, brain and kidney. (ii) It models metabolic phenomena as, for instance, the counter-regulatory effects by glucagon and the hepatic glucose uptake/production. Additionally, the chosen model has been recently used to design feedback controllers for the glucose regulation with very promissory results.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Parametric sensitivity analysis; Type 1 Diabetes Mellitus; Blood glucose level

^{*} Corresponding author.

E-mail addresses: gquiroz@ipicyt.edu.mx (G. Quiroz), rfemat@ipicyt.edu.mx (R. Femat).

¹ G. Quiroz is with DMAp-IPICYT, Camino a la Presa San José 2055, Lomas 4a Secc. 78290, San Luis Potosí, Mexico.

Weighting Restriction for Intravenous Insulin Delivery on T1DM Patient via H_∞ Control

R. Femat*, E. Ruiz-Velázquez, G. Quiroz

Abstract—A weighting restriction with frequency components is proposed for the insulin delivery on type 1 diabetic patient (T1DM) towards the control of the blood glucose level. The weighting restriction is stated from a model of healthy subjects which includes a rate for insulin delivery. The frequency components are incorporated via a transfer function from the plasma glucose to the free-plasma insulin such that a H_∞ -based controller is designed. In this way the control synthesis involves the frequency components on which a healthy pancreas delivers insulin for the glucose homeostasis. In order to test controller performance a dynamical model of an actuator is also included in the closed-loop system to add its effects in the closed-loop evaluation of the H_∞ -based controller. The actuator is a pump to deliver of an insulin infusion according with the rate computed by the controller. Noted that the contribution is particularly focused on T1DM; however, the inclusion of weighting restrictions can be used also onto critical care conditions.

Index Terms—Dynamics and control. Drug delivery. Type 1 Diabetes Mellitus. Blood glucose regulation.

Note to Practitioners: A control algorithms is proposed to develop an artificial pancreas. Practical issues on feasibility and applicability are discussed in context of blood glucose management in T1DM; some advantages and drawbacks are commented as well. An artificial pancreas is composed by: an insulin pump, a glucose sensor and a controller to adjust the delivered insulin. This has motivated to the scientific community to propose each part separately. Complementarily the Food and Drug Administration (FDA) has approved continuous glucose monitoring and insulin pump as parts in the developing of an artificial pancreas. FDA has assented the integration of the parts towards a feedback loop to control the blood glucose levels via insulin therapy. Automatic insulin delivery system in clinical trial was made, where the use of a continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and a continuous glucose monitoring system (CGMS) were linked with a control algorithm. Some efforts are devoted to form the "skeleton" of the artificial pancreas given by control systems for blood glucose in T1DM. The trials have shown the blood glucose was in euglycemic range 75% under closed-loop versus 63% under open-

loop configuration. Nevertheless, more flexible algorithms are needed to adjust the insulin delivery rate according to changes in blood glucose levels. These control systems are designed to compute automatically an insulin delivery rate. Because the complexity of the biomedical systems, the H_∞ theory is potentially the mathematical tool to derive the best possible controller from the theory viewpoint.

I. INTRODUCTION

Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is an immunologic disease characterized by self-destruction of pancreatic β -cells implying the lost of the pancreatic insulin secretion. A direct consequence of T1DM is hyperglycemia, which is defined as a blood glucose concentration above 120 mg/dl. The hyperglycemia causes diverse illness as, among other, (i) as the glucose level exceeds the renal threshold (320 mg/dl), the patient loses large amounts of glucose through urine provoking polyuria, thirst and dehydration; (ii) slimming is induced by the excessive excretion of carbohydrates by urine joined to the catabolic destruction of the reservoirs triglyceride adipocyte and the lost of the corporal non-fat mass; and (iii) non-inhibited lipolysis increases the concentration of the free acid fats in plasma stimulating the ketogenesis with decreased of both bicarbonate concentration and plasma pH.

In absence of an insulin therapy, hyperglycemia can lead the patient to intense metabolic ketoacidosis and, possibly, to death [1]. Then, the principal objective of a (traditional) T1DM therapy consists in avoiding long-term hyperglycemic periods via exogenous insulin infusion, which is usually injected after carbohydrate ingesta. Yet diverse complications can arise even if the traditional therapy is prescribed; for example, retinopathy, nephropathy and/or neuropathy [2]. Hence, the need of feedback control, including delivery devices, is imperative to diminish the complication risks by adjusting automatically the insulin therapy to control the blood glucose concentration (BGC) on an euglycemic level (i.e., between 70 and 120 mg/dL). More recent studies have shown that continuous insulin infusion in T1DM patients can noteworthy reduce the hyperglycemic complications [3] and improve life quality of diabetic patients [4]. Since 1991, the control community has studied the blood glucose regulation as a control problem via feedback [5]. The contributions have provided controllers that compute the insulin amount required to avoid long-term hyperglycemic conditions from fuzzy logic [6], predictive-model algorithms [7], H_∞ theory [8], [9], [10] and classical approach [11]. The main idea behind the control design for the insulin delivery is to calculate the amount of insulin hormone

This paper was partially supported by CONACyT under grants 48307-R, 55951 and 59307. Star marks the corresponding author, email: rfemat@ipicyt.edu.mx. G. Quiroz and R. Femat are with Laboratorio de Biodinámica y Sistemas Alineales (LBSA). División de Matemáticas Aplicadas, IPICYT. Apdo. Postal 3-90, Tangamanga 78231. San Luis Potosí, S.L.P., México.

E. Ruiz-Velázquez is with División de Electrónica y Computación, CUCEI-UdG, Av. Revolución 1500, Guadalajara, Jal., México. email: eduardo.ruiz@cucei.udg.mx. Also member of the LBSA.

G. Quiroz thanks to CONACyT for scholarship grant number 180880. email: gquiroz@ipicyt.edu.mx.