



IPICYT

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

POSGRADO EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

**Control robusto de la glucemia de pacientes
con DMT2 mediante el suministro continuo
de insulina y una dosis fija de Metformin**

Tesis que presenta

Nelida Elizabeth López Palau

Para obtener el grado de

Doctora en Control y sistemas dinámicos

Director de la Tesis:

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

San Luis Potosí, S.L.P., Noviembre del 2020



Constancia de aprobación de la tesis

La tesis “**Control robusto de la glucemia de pacientes con DMT2 mediante el suministro continuo de insulina y una dosis fija de Metformin**” presentada para obtener el Grado de Maestra en Control y sistemas dinámicos fue elaborada por **Nelida Elizabeth López Palau** y aprobada el **23 de 11 de 2020** 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. Daniel Alejandro Melchor Aguilar
(Sinodal)

Dr. Cesar Octavio Maldonado Ahumada
(Sinodal)

Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez
(Sinodal)

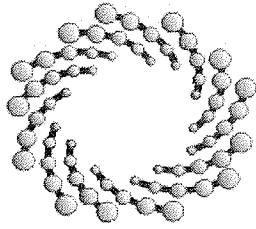
Dr. José Manuel Olais Govea
(Sinodal)



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 #262267 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 016 del Libro Primero de Actas de Exámenes de Grado del Programa de Doctorado en Control y Sistemas Dinámicos está asentado lo siguiente:

En la ciudad de San Luis Potosí a los 26 días del mes de noviembre del año 2020, se reunió a las 16:00 horas en las instalaciones del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., el Jurado integrado por:

Dr. Daniel Alejandro Melchor Aguilar	Presidente	IPICYT
Dr. Cesar Octavio Maldonado Ahumada	Secretario	IPICYT
Dr. José Manuel Olais Govea	Sinodal externo	ITESM
Dr. Juan Gonzalo Barajas Ramírez	Sinodal	IPICYT

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

DOCTORA EN CONTROL Y SISTEMAS DINÁMICOS

sustentó la C.

Nelida Elizabeth López Palau

sobre la Tesis intitulada:

Control robusto de la glucemia de pacientes con DMT2 mediante el suministro continuo de insulina y una dosis fija de Metformin

que se desarrolló bajo la dirección de

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

El Jurado, después de deliberar, determinó

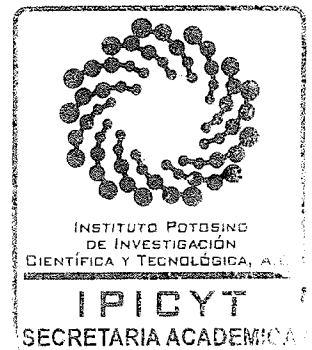
APROBARLA

Dándose por terminado el acto a las 18:58 horas, procediendo a la firma del Acta los integrantes del Jurado. Dando fe el Secretario Académico del Instituto.

A petición de la interesada y para los fines que a la misma convengan, se extiende el presente documento en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., México, a los 26 días del mes de noviembre de 2020.

Mtra. Ivonne Lizette Cuevas Vélez
Jefa del Departamento del Posgrado

Dr. Marcial Bonilla Marín
Secretario Académico



Contenido

Constancia de aprobación de la tesis.	ii
Créditos institucionales.	iii
Acta de examen.	iv
Contenido.	v
Lista de tablas.	vii
Lista de figuras.	viii
Abreviaturas.	ix
Glosario.	x
Resumen.	xi
Abstract.	xii
1. Introducción y motivación.	1
1.1 Generalidades sobre la DM.	1
1.2 La DM como un problema de control.	4
1.2.1 Planteamiento del problema.	6
1.2.2 Hipótesis.	6
1.2.3 Objetivos.	6
1.3 Esquema de la tesis.	7
2. Dinámica de la glucemia en sujetos no diabéticos.	9
2.1 Antecedentes del modelado de la glucemia.	9
2.2 El modelo de Alverhag y Martin.	12
2.2.1 Las tasas metabólicas.	16
2.2.2 El subsistema de glucosa.	17
2.2.3 El subsistema de insulina.	19
2.2.4 El subsistema de glucagón e incretinas.	21
2.2.5 Inicialización del modelo.	21
3. Desarrollo del modelo de DMT2.	25
3.1 Ajuste de curvas.	25

3.1.1	Ajuste con enfoque estático.	28
3.1.2	Ajuste con enfoque dinámico.	32
3.2	Comparación de la simulación con datos clínicos.	34
4.	Modelo PKPD del Metformin.	39
4.1	Tratamiento farmacológico de la DMT2.	39
4.2	Modelado PKPD del Metformin	43
4.2.1	Descripción del modelo matemático.	43
4.3	Interconexión del modelo de Metformin con modelo de DMT2.	47
4.4	Simulación del modelo DMT2 con Metformin.	48
5.	Desarrollo del control robusto para el control de la glucemia.	51
5.1	Planteamiento del problema de control.	51
5.1.1	Descripción de la planta o proceso a controlar.	52
5.1.1	Control nominal.	54
5.1.2	Control robusto.	58
5.2	Reducción del orden del controlador.	63
5.3	Simulaciones numéricas del sistema en lazo cerrado.	65
6.	Conclusión y trabajo futuro.	73
6.1	Conclusiones.	73
6.2	Trabajo futuro.	74
	Referencias.	77
	Anexos.	84
	Anexo A. Artículo de revista indexada. Modelado de la glucemia.	84
	Anexo B. Artículo de revista indexada. Carta al editor.	95
	Anexo C. Artículo de congreso internacional.	97

Lista de tablas

1.1	Objetivos del control de la glucemia en la DM.	3
2.1	Ecuaciones y nomenclatura del subsistema de glucosa.	13
2.2	Ecuaciones y nomenclatura del subsistema de insulina.	14
2.3	Ecuaciones y nomenclatura del subsistema de glucagón e incretinas.	15
2.4	Valores nominales de los parámetros.	23
3.1	Condiciones de la prueba clínica y su interpretación en el modelo.	27
3.2	Referencias de los estudios clínicos.	28
3.3	Vector de parámetros encontrados mediante el enfoque estático.	29
2.4	Vector de parámetros identificados mediante el enfoque dinámico.	33
4.1	Mecanismos de acción de los hipoglucemiantes orales.	41
4.2	Vector de parámetros de z_0 .	45
4.3	Parámetros nominales del modelo PKPD.	47
5.1	Fuentes de incertidumbre paramétrica.	59

Lista de figuras

1.1	Descripción esquemática de la homeóstasis de la glucosa.	2
1.2	Componentes del Páncreas Artificial.	5
2.1	El esquema general de un compartimento.	12
2.2	Modelo compartimental de la secreción endógena de insulina.	19
3.1	Efectos aislados ajustados a los datos clínicos.	31
3.2	Resultado gráfico del ajuste de r_{PIR} a los datos clínicos.	34
3.3	Simulación de una prueba PGIGI.	35
3.4	Simulación de 25g y 75g-OGTT.	36
4.1	Esquema farmacológico para el tratamiento del paciente con DMT2.	40
4.2	Mecanismo de acción de la Metformina.	42
4.3	Modelo FC del Metformina después de su administración oral.	44
4.4	Tasa de aparición de Metfomin en plasma.	46
4.5	Simulación del modelo PKPD de Metformina conectada al modelo de DMT2.	49
5.1	Diagrama de control nominal.	54
5.2	L-LFT para el problema de control nominal.	55
5.3	Diagrama de control robusto.	59
5.4	Respuesta en frecuencia de $ \bar{P}_u - P_u $.	60
5.5	Respuesta en frecuencia de $ \bar{P}_{GE} - P_{GE} $.	60
5.6	LFT para el problema de control robusto.	61
5.7	Valores Hankel.	64
5.8	Diagrama del sistema de control en Simulink.	66
5.9	Simulación del sistema en lazo cerrado con control nominal.	67
5.10	Simulación del sistema en lazo cerrado con control robusto.	68
5.11	Señal de control en terapia combinada.	69
5.12	Prueba de robustez ante variaciones paramétricas del control K^{SC}	70

Abreviaturas

DM	Diabetes mellitus.
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1.
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2.
FDA	Agencia de Administración de Drogas y Alimentos.
HO	Hipogluceantes orales.
LFT	Transformación lineal fraccional.
L-LFT	Transformación lineal fraccional inferior.
ODE	Ecuación diferencial ordinaria.
OGTT	Prueba oral de tolerancia a la glucosa.
PB-PKPD	Modelo farmacocinético-farmacodinámico basado en la fisiología.
PD	Farmacodinámico.
PGIGI	Prueba de infusión intravenosa de glucosa gradual.
PK	Farmacocinético.
PKPD	Farmacocinético-Farmacodinámico.

Glosario

Clamp de glucosa.- procedimiento médico basado en el principio de retro-alimentación negativa del sistema de regulación de glucosa. Consiste en mantener la glucemia basal constante mediante administración intravenosa continua de glucosa.

Estado basal.- Dicho del nivel de actividad de una función orgánica: Que es el que tiene durante el reposo y el ayuno.

Fisiopatología.- Ciencia que tiene por objeto el estudio del conjunto de síntomas de una enfermedad

Glucagón.- Hormona producida por el páncreas, formada por la unión de 22 aminoácidos, cuya principal función es estimular la producción de glucosa por el hígado, aumentando así la glucemia.

Glucemia.- Medida de la cantidad de glucosa presente en la sangre.

Glucosa.- Aldohexosa de seis átomos de carbono, que constituye un sólido blanco, muy soluble en agua, de sabor muy dulce y presente en muchos frutos maduros.

HbA1c.- Examen de sangre para la diabetes tipo 2 y prediabetes. Mide el nivel promedio de glucosa o azúcar en la sangre durante los últimos tres meses.

Incretinas.- Hormonas que se producen en el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos. Uno de sus efectos más importantes es la secreción de insulina por el páncreas y la disminución en los niveles de glucosa en sangre.

Insulina.- Hormona segregada por los islotes de Langerhans en el páncreas, que regula la cantidad de glucosa existente en la sangre.

Somatostatina.- Hormona proteica con 14 aminoácidos producida por las células delta del páncreas, en los denominados islotes de Langerhans. Interviene indirectamente en la regulación de la glucemia e inhibe la secreción de insulina y glucagón.

Tasa metabólica.- Velocidad a la que la glucosa se produce o se elimina para mantener las funciones correctas de un organismo.

Tejido adiposo.- Tejido conformado por la asociación de células que acumulan lípidos (grasa).

Resumen

Control robusto de la glucemia de pacientes con DMT2 mediante el suministro continuo de insulina y una dosis fija de Metformin.

El control de la glucemia es un tema clave para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) ya que se ha demostrado que un control adecuado previene el desarrollo de las complicaciones asociadas a este trastorno metabólico. Una de las formas más efectivas de control de la glucemia en este padecimiento es regular la concentración de glucosa mediante una terapia combinada de Metformin y el suministro de insulina. Particularmente, el suministro continuo de insulina puede ser realizado por dispositivos automáticos de control en lazo cerrado. Sin embargo, para la regulación de la glucemia en la DMT2 no existen controladores que sean robustos ante variaciones fisiológicas (incertidumbres paramétricas), la ingesta de glucosa u otros factores exógenos (perturbaciones acotadas). Por este motivo, en esta investigación se diseñó un control de lazo cerrado utilizando la técnica de control robusto H_∞ . Primero se modeló matemáticamente la dinámica de la glucemia en la DMT2 y se incluyeron los fenómenos farmacocinéticos-farmacodinámicos del Metformin. Después, utilizando el modelo resultante se formuló el problema de control como un problema de seguimiento en donde la referencia se estableció como la dinámica glucémica de un sujeto no diabético, sometido a incertidumbres y perturbaciones acotadas. Como entrada de control al sistema se consideró una dosis única de 500 mg de Metformin y una tasa continua de insulina (por vía intravenosa o subcutánea). Finalmente, el sistema controlado fue sometido a diferentes pruebas en donde mostró robustez ante perturbaciones por la ingesta de glucosa, llevando al sistema a normoglucemia basal y a normoglucemia posprandial, y robustez ante variaciones paramétricas de hasta un $\pm 5\%$ de los parámetros de sensibilidad del modelo.

Palabras clave: modelado matemático, control de la glucemia, modelo farmacocinético-farmacodinámico, identificación paramétrica.

Abstract

Robust glycaemic control of patients with T2DM by continuous insulin supply and a fixed dose of Metformin.

Blood glucose control is a key issue for patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) as it has been shown that adequate control prevents the development of the complications associated with this metabolic disorder. One of the most effective ways to control the blood glucose of this condition is to regulate glucose concentration by supplying a combined therapy of Metformin and insulin. In particular, the continuous supply of insulin can be performed by automatic closed-loop control devices. However, for the regulation of blood glucose in T2DM there are no controllers that are robust to physiological variations (parametric uncertainties), glucose intake or other exogenous factors (bounded disturbances). For this reason, in this research a closed-loop control was designed using the robust control technique H_∞ . First, the dynamics of glycaemia in DMT2 was mathematically modeled and the pharmacokinetic-pharmacodynamic phenomena of Metformin was included. Then, using the resulting model, the control problem was formulated as a tracking problem where the reference was established as the glycemic dynamics of a non-diabetic subject, subject to bounded uncertainties and disturbances. A single dose of 500 mg of Metformin and a continuous rate of insulin (intravenous or subcutaneous) were considered as control inputs to the system. Finally, the controlled system was subjected to different tests where it showed robustness to perturbations by glucose intake, leading the system to basal normoglycemia and postprandial normoglycemia, and robustness to parametric variations of up to $\pm 5\%$ of the model's sensitivity parameters.

Key words: mathematical modeling, glycemic control, pharmacokinetic-pharmacodynamic model, parameter identification.

Capítulo 1

Introducción y motivación

Uno de los procesos más importantes dentro del cuerpo humano es el de regulación de la glucemia. Cuando este proceso no es llevado a cabo adecuadamente se presentan varias patologías con efectos devastadores a largo plazo. Una de estas patologías es la Diabetes Mellitus (DM), la cual afecta actualmente a una de cada diez personas en el mundo. En este capítulo se abordarán las generalidades sobre este proceso de regulación. Particularmente se hablará de las alteraciones de este proceso en personas con DM y se hará un especial énfasis en la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2). Después, el problema de control de la glucemia en pacientes con DMT2 se abordará desde el punto de vista de control de sistemas dinámicos. Finalmente, se planteará la hipótesis y los objetivos de esta investigación y se dará un panorama general del contenido de este documento.

1.1 Generalidades sobre la DM

En el cuerpo humano existen una gran variedad de condiciones fisiológicas internas que son continuamente reguladas por distintos procesos. Entre estas condiciones encontramos la temperatura corporal, la presión sanguínea o la cantidad de oxígeno y glucosa en la sangre, entre muchas otras. Particularmente, al proceso de regulación de la concentración de la glucosa en sangre se le conoce como homeostasis de la glucosa [1]. Mediante este proceso el cuerpo humano mantiene la concentración de glucosa (*i.e.* glucemia) en un rango controlado. Un esquema general del proceso de homeóstasis de la glucosa en una persona sana se puede observar en la Figura 1.1. En personas sanas, la glucemia es regulada de manera natural mediante la producción de insulina cuando el organismo la necesita. Por ejemplo, después de la ingesta de alimentos, cuando la glucemia aumenta, la secreción de insulina aumenta para mantener la glucemia dentro del rango de normalidad (*i.e.* normoglucemia). Sin embargo, cuando este proceso no funciona de manera adecuada la glucemia está más elevada de lo normal dando lugar al desarrollo de diversas patologías.

Una de las patologías más comunes, que afecta a una de cada once personas en el mundo, es la DM [2]. Este padecimiento se manifiesta como una glucemia más elevada en comparación con el nivel normal y que incrementa aún más después de la ingesta de alimentos (*i.e.* hiperglucemia). Del total de casos de DM, el 10% ocurre debido a una deficiencia en la secreción de insulina por el páncreas; esta patología se conoce como DM tipo 1 (DMT1) [1]. Por otro lado, el 90% de casos restantes son causados debido a defectos tanto en la secreción como en la acción de la insulina; esta patología se conoce como DM tipo 2 (DMT2) [1].

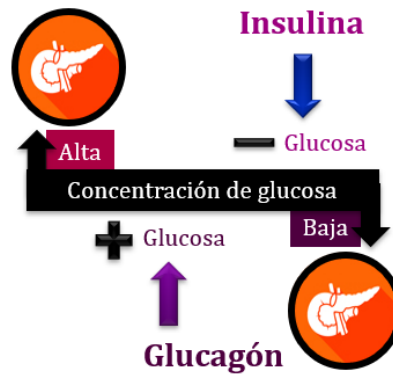


Figura 1.1 Descripción esquemática de la homeostasis de la glucosa. En un cuerpo humano sano, la insulina y el glucagón son liberados por el páncreas como respuesta al aumento y a la disminución de la glucemia, respectivamente.

En las etapas tempranas de la DMT2 el cuerpo es capaz de producir insulina. Sin embargo, los tejidos sensibles a la insulina se vuelven resistentes a ella, de modo que la insulina producida es ineficaz y los niveles de insulina son insuficientes para regular la glucemia [2]. A este fenómeno se le conoce como resistencia a la insulina y es el responsable de la hiperglucemia en la DMT2. A largo plazo, las personas con DMT2 son susceptibles de desarrollar graves complicaciones de salud que pueden disminuir notablemente su calidad de vida [2]. Si bien a la fecha no existe una cura para la DM, diversos estudios han mostrado que una terapia adecuada para regular los factores responsables de la hiperglucemia en pacientes con DMT2 puede retrasar o prevenir la aparición de complicaciones de salud y reducir el riesgo de mortalidad [3, 4]. Por lo anterior, es ampliamente recomendado que los pacientes con DMT2 mantengan una terapia que les permita mantener su glucemia dentro de los niveles normales.

Con la finalidad de determinar si una terapia de control de la glucemia ha sido adecuada es necesario cumplir con algunos objetivos. En la Tabla 1.1 se pueden

observar los objetivos de control de la glucemia establecidos por diversas asociaciones de salud en el mundo para pacientes con DMT2. Estas guías han establecido valores de glucemia que se consideran adecuados ya que, mediante estudios clínicos, se ha mostrado una reducción significativa del riesgo de complicaciones crónicas.

GUÍA PARA EL MANEJO DE LA DM	HbA1c (%)	GLUCEMIA POSPRANDIAL (mg/dL)	GLUCEMIA EN AYUNO (mg/dL)
Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos [25]	≤ 6.5	< 140	< 110
Asociación Americana de Diabetes [7]	< 7.0	< 180	80 – 130
Asociación Canadiense de Diabetes [26]	< 6.5	90 – 180	72 – 126
Federación Internacional de Diabetes [27]	≤ 7.0	< 160	< 115
Asociación Latinoamericana de Diabetes [28]	< 7.0	< 140	70 – 120

Tabla 1.1 Objetivos del control de la glucemia en la DM. Por glucemia posprandial se entiende la concentración de glucosa a las 2h después de la ingesta de 70g de glucosa líquida. Por otro lado, HbA1c se analiza para determinar el nivel medio de glucosa en sangre durante los últimos dos a tres meses.

Dependiendo del tipo de DM que se padezca existen diferentes terapias para alcanzar los objetivos de control de la glucemia. En pacientes con DMT1 la terapia consiste en el suministro de una dosis adecuada de insulina exógena [5]. Mientras que en pacientes con DMT2 la terapia puede ser llevada a cabo mediante diferentes opciones [5]: *i*) monoterapia, utilizando insulina exógena o un fármaco oral que permitan disminuir la glucemia (i.e. hipoglucemiante oral) y *ii*) terapia múltiple, utilizando una combinación de dos o más hipoglucemiantes orales con o sin insulina exógena. Esta última ha mostrado ser más efectiva y producir menos riesgo de efectos secundarios que tratar de llegar a las dosis máximas del medicamento inicial [6]. Particularmente, la combinación de Metformin con insulina exógena es primera elección en pacientes que no se controlan con monoterapia ni con combinación de hipoglucemiantes orales [7]. Por lo anterior, este trabajo de investigación se enfoca en el control de la glucemia mediante una terapia combinada de Metformin con insulina exógena.

El Metformin consigue su efecto a través de acciones que no involucran al páncreas por lo que tiene un riesgo nulo de un decremento peligroso de la glucemia cuando se consume en monoterapia (i.e. hipoglucemia). Sin embargo, cuando un paciente con DMT2 lleva a cabo una terapia múltiple mediante Metformina más insulina exógena, el punto clave del control de la glucemia consiste en determinar la dosis adecuada de

insulina que debe ser suministrada. Lo anterior no es un problema trivial ya que una dosis inadecuada puede resultar en hipoglucemia, causando coma o incluso la muerte del paciente. Debido a lo anterior, durante varios años se ha hecho uso de herramientas matemáticas que permitan determinar la dosis necesaria para regular la glucemia de pacientes con DM [8]. Más aún, el desarrollo de dispositivos automáticos de control retroalimentado que permitan suministrar una dosis continua de insulina para lograr los objetivos del control de la glucemia en pacientes con DM ha sido un tema de interés para diversos grupos de investigación por varios años.

1.2 La DM como un problema de control

Los sistemas automáticos de control en lazo cerrado para la regulación de la glucemia de pacientes con DM tienen como objetivo emular la función reguladora de un páncreas sano. Por este motivo a este dispositivo también se le conoce como 'Páncreas Artificial'. La Figura 1.2 contiene un esquema de las partes que componen a un páncreas artificial y la interconexión de sus elementos. Como se puede observar el dispositivo está compuesto principalmente de cuatro partes [9]: 1) un sistema continuo de monitoreo de la glucemia compuesto por un sensor de glucosa situado de manera subcutánea. Este dispositivo permite obtener mediciones de la glucemia en el fluido alrededor de las células del paciente (*i.e.* fluido intersticial); 2) un modelo matemático predictivo que, con base en las mediciones entregadas por el sensor de glucosa, permite determinar la tasa de cambio de la glucemia ante diversas perturbaciones; 3) un algoritmo de control basado en el modelo matemático que permite determinar la tasa continua de infusión de insulina que debe ser suministrada para que el paciente logre los objetivos del control de la glucemia y 4) una bomba de suministro continuo de insulina exógena.

Desde hace algunos años el Páncreas Artificial fue aprobado por la agencia de Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la DMT1 [9]. Por lo anterior, el mercado se pueden encontrar una gran cantidad de dispositivos comercializados para este propósito. En contraste, a pesar de que los pacientes con DMT2 pueden ser tratados con terapia de insulina, solo existe una sola propuesta en el mercado de bombas de insulina para el control de este padecimiento. Algunos de los motivos por los cuales estas bombas no han sido desarrolladas para el tratamiento de la DMT2 se relacionan a la falta de algoritmos matemáticos de control que consideren la fisiopatología de este padecimiento y la falta de modelos matemáticos que consideren el efecto de los fármacos hipoglucemiantes. Por ejemplo, desde los años sesenta se han publicado en

la literatura una gran cantidad de controladores que permiten regular la glucosa en pacientes con DMT1 mediante diversas técnicas [10 – 19]. Sin embargo, solo se pueden encontrar unos pocos algoritmos de control para regular la glucemia en la DMT2 [20 – 22]. Más aún, ninguno de estos controladores es robusto ante variaciones paramétricas que pudieran venir de las diferencias físicas inter-pacientes o fuentes de incertidumbre por dinámicas no modeladas y perturbaciones de diversos tipos (*e.g.* ingesta de alimentos o el ejercicio). En este sentido, utilizar una técnica de control robusto para el control de la glucemia sería deseable.

Con anterioridad, la técnica de control robusto H_∞ ha mostrado ser una herramienta eficiente para lograr los objetivos de control de la glucemia en pacientes con DMT1. Esta técnica se basa en un modelo matemático basado en la fisiología (modelo compartimental) por lo cual permite considerar fenómenos metabólicos dentro del algoritmo de control o el efecto de algunos HO. Por ejemplo, la aplicación de estos controladores permitió regular la glucemia en pacientes con DMT1 considerando perturbaciones debidas a ejercicio [15, 19], a hormonas contra-reguladoras [15] o incertidumbre paramétrica [12, 18, 24]. Aun cuando esta técnica ha mostrado excelentes resultados para el control de la glucemia, no ha sido aplicada para la DMT2. La razón principal es que no existen modelos matemáticos que emulen la variación de la glucemia en pacientes con DMT2 y que al mismo tiempo mantengan el sentido fisiológico de los fenómenos metabólicos. De manera similar, no existen modelos matemáticos confiables que consideren el efecto de los HO en la dinámica de la glucemia de pacientes con DMT2.



Figura 1.2 Componentes del Páncreas Artificial. A través de un transmisor en el sensor de glucosa es posible intercambiar información con un dispositivo receptor encargado de determinar la tasa continua de insulina que debe ser suministrada al paciente.

Anteriormente se ha propuesto que un modelo matemático compartimental que emule los procesos fisiopatológicos de la DMT2 se puede desarrollar a partir de la identificación de los parámetros que se relacionan a las alteraciones metabólicas de este padecimiento [36]. Basados en esta premisa, en este trabajo de investigación se propone desarrollar un modelo que emule la fisiopatología de la DMT2 a partir del ajuste individual de los valores de los parámetros de un modelo que describa la dinámica de la glucosa de un sujeto sano a nivel órgano. Utilizando este modelo se hará uso de la metodología de diseño de controladores robustos H_∞ para desarrollar un controlador para la DMT2 que considere una terapia combinada con Metformin y que sea robusto ante variaciones paramétricas y perturbaciones.

1.2.1 Planteamiento del problema

Con base en la discusión anterior, la pregunta de investigación de este manuscrito es:

1.- Considerando un sistema de control en lazo cerrado cuya planta es un modelo matemático compartimental que emula el proceso de regulación de la glucosa en un paciente con DMT2 manteniendo el sentido fisiológico de los parámetros, ¿Cuál es el control H_∞ estable y robusto a perturbaciones y variaciones paramétricas que regulará la glucemia en la DMT2 mediante una terapia combinada con Metformin?

1.2.2 Hipótesis

Con base en lo anterior, la hipótesis de esta investigación es la siguiente:

‘Un modelo matemático de la dinámica de la glucemia que emule la fisiopatología de la DMT2 y que considere el efecto de una dosis de Metformin se puede realizar mediante ajuste paramétrico de un modelo de un sujeto sano. Utilizando este modelo se puede encontrar un control robusto ante variaciones paramétricas y perturbaciones permita regular la glucemia en pacientes con DMT2 utilizando la técnica de control H_∞ ’.

1.2.3 Objetivos

El objetivo general de este trabajo de investigación es el siguiente: desarrollar un algoritmo de control robusto que determine la infusión continua de insulina exógena que debe ser suministrada a un paciente con DMT2 para lograr los objetivos de control de la glucemia considerando una terapia combinada con Metformin.

Para lograr este objetivo general definimos los siguientes objetivos específicos:

1. Desarrollar un modelo matemático compartimental que emule el proceso de regulación de la glucemia en pacientes con DMT2 que preserve el sentido fisiológico de los procesos metabólicos,
2. Ampliar el modelo desarrollado en el objetivo 1 para emular el efecto hipoglucemiante del Metformin y
3. Desarrollar un controlador robusto H_∞ ante perturbaciones y variaciones paramétricas que logre los objetivos del control de la glucemia, mediante una terapia combinada con Metformin, utilizando como planta el modelo desarrollado en el objetivo 2.

1.3 Esquema de la tesis

Este trabajo de investigación está estructurado en base a sus objetivos específicos. En este sentido, en el Capítulo 2 y 3 podemos encontrar la investigación relacionada al objetivo específico 1. Esto es, en el Capítulo 2 se encontrará una descripción detallada del modelo matemático que emula la dinámica de la glucemia en sujetos no diabéticos. Este modelo será utilizado, en el Capítulo 3, como la base para el desarrollo de un modelo matemático de la dinámica de la glucemia en pacientes con DMT2 a través de un ajuste del valor nominal de los parámetros del modelo mediante un proceso de ajuste utilizando la metodología de mínimos cuadrados. El Capítulo 4 contiene la información relativa al objetivo específico 2, en donde se discuten generalidades sobre el tratamiento farmacológico de la DMT2, se describe un modelo matemático que emula el efecto del Metformin y se muestra la interconexión con el modelo de la dinámica de la glucemia de pacientes con DMT2. Más adelante, en el Capítulo 5 muestra el desarrollo del objetivo específico 3, esto es la sintonización de un controlador robusto mediante la técnica H_∞ que resuelve un problema de seguimiento a una referencia glucémica de un sujeto sano. En este capítulo se incluyen las simulaciones del sistema de control en lazo cerrado control que muestra robustez del sistema ante perturbaciones y variaciones paramétricas llevando al sistema desde una condición de hiperglucemia a una condición de normoglucemia posprandial y basal. Finalmente, el Capítulo 6 enuncia las conclusiones y el trabajo futuro de esta investigación.

Adjunto a este documento se pueden encontrar los Anexos que muestran la producción científica de esta investigación organizada de la siguiente manera:

Artículos en revistas indexadas:

- A) López-Palau, N.E., Olais-Govea, J.M. Mathematical model of blood glucose dynamics by emulating the pathophysiology of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep* 10, 12697 (2020).
- B) López-Palau, N.E., Olais-Govea, J.M. Comments on "Developing a physiological model for type II diabetes mellitus". *Biochem. Eng. J.*, 164, 107769 (2020).

Artículo en congreso internacional:

- C) López-Palau, N.E., Flores-Gutiérrez, C.P., Femat, R. Robust H_∞ control of glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus via continuous insulin plus Metformin. *IFAC-PapersOnLine* 51, 13, 91-96 (2018).

Capítulo 2

Dinámica de la glucemia en sujetos no diabéticos

Los modelos matemáticos deterministas han sido ampliamente utilizados para comprender aspectos fundamentales de una gran variedad de fenómenos médicos, entre ellos la dinámica de la glucemia. Los modelos basados en la fisiología han permitido emular satisfactoriamente el proceso de homeóstasis de la glucosa a nivel órgano en sujetos no diabéticos. En la actualidad, el modelo matemático más completo es el propuesto por Alverhag y Martin. Este modelo considera como funciones matemáticas a los procesos metabólicos más importantes de la regulación de la glucosa, incluyendo el efecto del vaciado gástrico y el efecto potenciador de la insulina debido a las hormonas incretinas. En este capítulo, se encontrará una descripción general del modelo de Alverhag y Martin y se representará en el espacio de estados para analizar las principales características del sistema dinámico. En capítulo siguiente este modelo sea utilizado como base para el desarrollo de un modelo que describa la fisiopatología de la DMT2.

2.1 Antecedentes del modelado de la glucemia.

Con los años, los modelos matemáticos se han consolidado en las ciencias biológicas como una herramienta para interpretar y evaluar datos experimentales. Por ejemplo, para comprender diversos aspectos de la DM tales como: la progresión del padecimiento [29, 30], la evaluación de pruebas diagnósticas [31, 32], la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo [33, 34] o la dinámica glucémica [35-37], entre otros. En Ajmera *et al.*, 2013 [8] y Cedersund y Stralfors, 2009 [35] se puede encontrar una revisión exhaustiva de los modelos matemáticos utilizados en Diabetología.

Particularmente, los modelos matemáticos que describen la dinámica de la glucemia se pueden clasificar en dos grupos dependiendo de la complejidad de su descripción biológica [35]. El primer grupo incluye los modelos de cuerpo completo desarrollados bajo un enfoque farmacocinético farmacodinámico (PKPD, por sus siglas en inglés). Este tipo de modelo se caracteriza por ser estructuralmente simples y con una interpretación fisiológica limitada. El segundo grupo contempla a los modelos compartimentales PKPD que se basan en la fisiología del cuerpo (PB-PKPD, por sus siglas en inglés), es decir, que describen matemáticamente las interacciones fisiológicas entre diferentes subsistemas del cuerpo humano. Los primeros se enfocan en la simplicidad mientras que los segundos en la integridad de los fenómenos fisiológicos. Debido a su simplicidad estructural, la mayoría de los modelos en la literatura son PKPD [8]. Aunque estos modelos son ampliamente utilizados, no incluyen la mayoría de los procesos responsables de la homeostasis de la glucosa. Su uso se limita a la descripción de procesos sencillos y por lo tanto son inadecuados para modelar procesos complejos, como, por ejemplo, la fisiopatología de DM. Por este motivo, desde los años ochenta ha habido una tendencia hacia el desarrollo de modelos de tipo PB-PKPD [8].

Los modelos PB-PKPD dividen al cuerpo humano en compartimentos y describen mediante relaciones matemáticas los procesos metabólicos responsables de la homeostasis de la glucosa a nivel órgano. Los primeros modelos PB-PKPD se desarrollaron para emular la respuesta dinámica ante estímulos producidos por el suministro intravenoso de glucosa y/o insulina en sujetos sanos [36 – 38]. Más tarde, estos modelos se adaptaron para emular la dinámica glucémica en pacientes con DMT1 [39, 40, 35]. En particular, estos modelos se han utilizado con éxito para desarrollar algoritmos de control para regular la glucemia en pacientes con DMT1 [14, 15, 20, 21, 24]. Sin embargo, debido a la complejidad de la fisiopatología de la DMT2 la representación matemática de la dinámica glucémica de este padecimiento ha sido un desafío.

En 1985, Sorensen propuso uno de los modelos PB-PKPD más ampliamente utilizados [35]. Este modelo emula la dinámica de glucosa en sangre de un sujeto sano considerando las principales tasas metabólicas de glucosa como funciones matemáticas. Para el desarrollo del modelo de Sorensen, cada una de las tasas metabólicas fue ajustada individualmente a un conjunto de datos clínicos de la respuesta metabólica de pacientes no diabéticos sometidos a diferentes estímulos. De esta manera, la fisiología del metabolismo de un cuerpo humano sano fue emulada satisfactoriamente a nivel órgano. Aunque el modelo de Sorensen es uno de los más completos, tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, la dinámica de la glucosa y la insulina en el páncreas no fue considerada para el modelado y en cambio, una sola

función que representa la tasa de liberación de insulina pancreática está conectada al torrente sanguíneo, lo cual no representa la fisiología del cuerpo humano. Más aún, el modelo no considera el efecto del vaciado gástrico, por lo tanto, no se puede reproducir la dinámica de la glucosa en sangre después de la ingesta oral de glucosa y el efecto potenciador de la insulina debido a las hormonas incretinas.

En 2007, Alverhag y Martin propusieron una extensión al modelo de Sorensen con el objetivo de cubrir las principales limitaciones del modelo [36]. Dentro de sus contribuciones destacan las siguientes: a) al incluir el efecto de vaciado gástrico y el efecto de las hormonas incretinas es posible reproducir tanto la dinámica de la glucosa después de la ingesta oral de glucosa como la dinámica después del suministro intravenoso de insulina y glucosa en sujetos sanos; b) los autores plantean la posibilidad de emular la dinámica de la glucosa de personas con DMT2 mediante el ajuste de los parámetros de su modelo; c) el enfoque PB-PKPD es compatible con los modelos PKPD de algunos hipoglucemiantes orales (*e.g.* Metformin) lo cual facilitaría su interconexión y d) el modelo considera una entrada al sistema debido a un suministro intravenoso/subcutáneo de insulina, lo cual permite realizar una conexión del modelo con la entrada de control de una bomba de insulina.

Tal y como lo planteado por Alverhag y Martin, Vahidi *et al.* desarrollaron un modelo que describe la dinámica de la glucemia en la DMT2 [37]. Para el desarrollo de este modelo los autores utilizaron un enfoque de optimización no lineal para ajustar algunos parámetros del modelo de Sorensen a partir de un único conjunto de datos obtenidos de pacientes con DMT2 sometidos a una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT, por sus siglas en inglés) [37]. Aunque en la contribución de Vahidi *et al.* muestra una aceptable respuesta ante la OGTT, los siguientes puntos ponen en entredicho el uso práctico del modelo para modelar la fisiopatología de la DMT2: a) algunas variaciones respecto al modelo original no fueron justificadas por los autores. Lo anterior fue discutido en el artículo del Anexo B; b) la propuesta se basa en el modelo de Sorensen, por lo que adquiere las mismas limitaciones del modelo original; c) debido al enfoque no lineal de su metodología de ajuste, el conjunto de parámetros identificados que minimizan el error entre los datos clínicos y el sistema podría no ser único, por lo que no se puede asegurar que las funciones metabólicas que contienen los parámetros identificados emulen individualmente la fisiopatología de la DMT2.

Por lo anterior, en esta investigación se propone un modelo PB-PKPD para emular la fisiopatología de la DMT2 realizando un ajuste individual de algunas funciones matemáticas del modelo matemático propuesto por Alvehag y Martin [36]. Para lo anterior, en este Capítulo se abordarán los detalles del modelo de Alvehag y Martin. Mientras que el siguiente cubrirá la parte del ajuste de los parámetros del modelo.

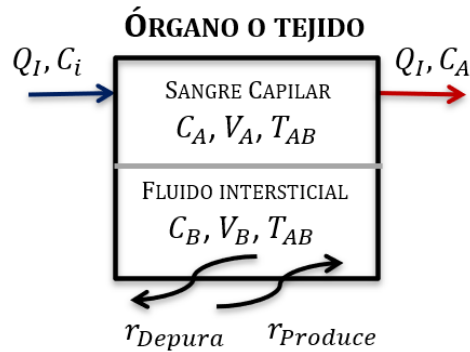
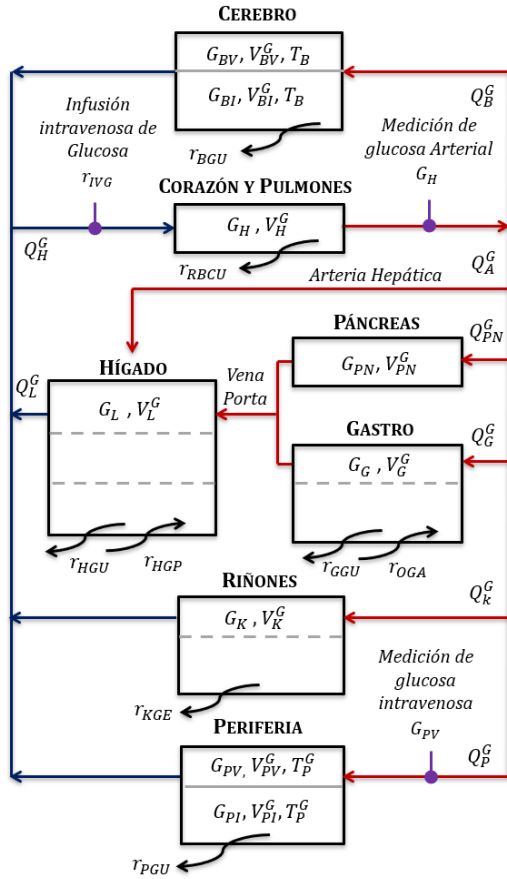


Figura 2.1 El esquema general de un compartimento. Entre el espacio de sangre capilar y el espacio de líquido intersticial existe una baja permeabilidad representada por el tiempo de difusión transcápilar T_{AB} .

2.2 El modelo de Alverhag y Martin.

El modelo matemático en Alverhag y Martin es un sistema dinámico no lineal que consta de cuatro subsistemas acoplados. Estos subsistemas son representaciones compartimentales simplificadas del cuerpo humano [36]. En las Tablas 2.1-2.3 se muestra una representación gráfica de cada uno de los subsistemas. Como se puede observar en la Tabla 2.3, los subsistemas de glucagón e incretinas se dividen en un solo compartimento que representa a todo el cuerpo. En los subsistemas restantes, se le denominan compartimentos centrales a aquellos que comprenden al corazón y pulmones, cabeza, hígado, gastro, páncreas y riñones. Mientras los compartimentos que contiene todo el tejido muscular y adiposo son denominados periféricos. Las flechas rojas representan sangre arterial, mientras que las flechas azules representan sangre venosa. Como se puede observar, el ciclo circulatorio sanguíneo se cierra en el compartimiento de corazón y pulmones. Las tasas metabólicas que agregan o eliminan la masa de los subsistemas están representadas por flechas curvas que entran o salen de los compartimentos, respectivamente. Los círculos morados representan entradas o salidas del sistema.

Algunos compartimentos tienen espacios bien definidos para la sangre capilar, intersticial o intracelular, estos espacios son denominados subcompartimentos. Los subcompartimentos separados por una línea continua indica una baja permeabilidad entre las paredes que dividen los subcompartimentos (*i.e.* concentración variable de soluto), mientras que la línea discontinua indica una alta permeabilidad (*i.e.* concentración uniforme de soluto).



NOMENCLATURA

G = Concentración de glucosa (mg/dl)
 Q = Caudal de la sangre vascular (dl/min)
 r = Fuente metabólica (mg/min)
 T = Tiempo de difusión transcáptilar (min)
 V = Volumen (dl)
 t = Tiempo (min)

PRIMER SUBÍNDICE (COMPARTIMIENTO)

B = Cerebro
 G = Gastro
 H = Corazón y pulmones
 L = Hígado
 P = Periferia
 K = Riñones
 A = Arteria Hepática
 PN = Páncreas

COMPARTIMIENTO DEL CEREBRO

$$V_{BV}^G \frac{dG_{BV}}{dt} = Q_B^G (G_H - G_{BV}) - \frac{V_{BI}}{T_B} (G_{BV} - G_{BI}) \quad (2.1)$$

$$V_{BI}^G \frac{dG_{BI}}{dt} = \frac{V_{BI}}{T_B} (G_{BV} - G_{BI}) - r_{BGU} \quad (2.2)$$

COMPARTIMIENTO DE CORAZÓN Y PULMONES

$$V_H^G \frac{dG_H}{dt} = Q_B^G G_{BV} + Q_L^G G_L + Q_K^G G_K + Q_P^G G_{PV} - Q_H^G G_H - r_{RBCU} + r_{IVG} \quad (2.3)$$

COMPARTIMIENTO DEL HÍGADO

$$V_L^G \frac{dG_L}{dt} = Q_A^G G_H + Q_G^G G_G + Q_{PN}^G G_{PN} - Q_L^G G_L + r_{HGP} - r_{HGU} \quad (2.4)$$

COMPARTIMIENTO DE RIÑONES

$$V_K^G \frac{dG_K}{dt} = Q_K^G (G_H - G_K) - r_{KGE} \quad (2.5)$$

COMPARTIMIENTO DE PERIFERIA

$$V_{PV}^G \frac{dG_{PV}}{dt} = Q_P^G (G_H - G_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P} (G_{PV} - G_{PI}) \quad (2.6)$$

$$V_{PI}^G \frac{dG_{PI}}{dt} = \frac{V_{PI}}{T_P} (G_{PV} - G_{PI}) - r_{PGU} \quad (2.7)$$

COMPARTIMIENTO DE GASTRO

$$V_G^G \frac{dG_G}{dt} = Q_G^G (G_H - G_G) - r_{GGU} + r_{OGA} \quad (2.8)$$

COMPARTIMIENTO DEL PÁNCREAS

$$V_{PN}^G \frac{dG_{PN}}{dt} = Q_{PN}^G (G_H - G_{PN}) \quad (2.9)$$

SEGUNDO SUBÍNDICE (SUB-COMPARTIMIENTO)

I = Espacio del fluido intersticial
 V = Espacio de la sangre vascular

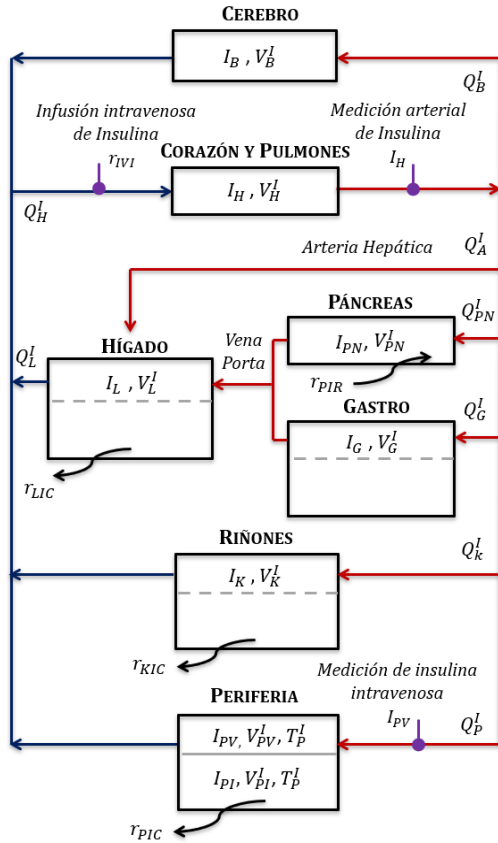
SUBÍNDICES DE TASA METABÓLICAS

BGU = Toma de glucosa por el cerebro
 GGU = Utilización de glucosa por Gastro
 HGP = Producción Hepática de glucosa
 HGU = Toma hepática de glucosa
 KGE = Excreción de glucosa por riñón
 PGU = Toma periférica de glucosa
 $RBCU$ = Toma de glucosa por los glóbulos rojos
 IVG = Infusión intravenosa de glucosa
 OGA = Absorción gástrica de glucosa oral

PRIMER SUPERÍNDICE

G = Subsistema de glucosa

Tabla 2.1 Ecuaciones y nomenclatura del subsistema de glucosa. Existe una baja permeabilidad entre las paredes de los compartimentos, excepto el cerebro y la periferia. Por lo tanto, los subcompartimentos pueden considerarse como uno solo. Por otra parte, los compartimentos del cerebro y los tejidos periféricos presentan una alta permeabilidad a la glucosa entre las paredes que dividen los subcompartimentos y por lo tanto, se consideran dos espacios independientes.



COMPARTIMENTO DEL CEREBRO

$$V_B^I \frac{dI_B}{dt} = Q_B^I (I_H - I_B) \quad (2.10)$$

COMPARTIMENTO DE CORAZÓN Y PULMONES

$$V_H^I \frac{dI_H}{dt} = Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H + r_{IVI} \quad (2.11)$$

COMPARTIMENTO DEL HÍGADO

$$V_L^I \frac{dI_L}{dt} = Q_A^I I_H + Q_G^I I_G - Q_L^I I_L + Q_{PN}^I I_{PN} - r_{LIC} \quad (2.12)$$

COMPARTIMENTO DE RIÑONES

$$V_K^I \frac{dI_K}{dt} = Q_K^I (I_H - I_K) - r_{KIC} \quad (2.13)$$

COMPARTIMENTO DE PERIFERIA

$$V_{PV}^I \frac{dI_{PV}}{dt} = Q_P^I (I_H - I_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^I} (I_{PV} - I_{PI}) \quad (2.14)$$

$$V_{PI}^I \frac{dI_{PI}}{dt} = \frac{V_{PI}}{T_P^I} (I_{PV} - I_{PI}) - r_{PIC} \quad (2.15)$$

COMPARTIMENTO DE GASTRO

$$V_G^I \frac{dI_G}{dt} = Q_G^I (I_H - I_G) \quad (2.16)$$

COMPARTIMENTO DEL PÁNCREAS

$$V_{PN}^I \frac{dI_{PN}}{dt} = Q_{PN}^I (I_H - I_{PN}) + r_{PIR} \quad (2.17)$$

NOMENCLATURA

- I = Concentración de insulina (mU/l)
- Q = Caudal del plasma vascular (l/min)
- r = Fuente metabólica (mU/min)
- T = Tiempo de difusión transcáplilar (min)
- V = Volumen (l)
- t = Tiempo (min)

PRIMER SUBÍNDICE (COMPARTIMENTO)

- B = Cerebro
- G = Gastro
- H = Corazón y pulmones
- L = Hígado
- P = Periferia
- A = Arteria Hepática
- PN = Páncreas

SEGUNDO SUBÍNDICE (SUB-COMPARTIMENTO)

- I = Espacio del fluido intersticial
- V = Espacio del plasma vascular

SUBÍNDICES DE TASA METABÓLICAS

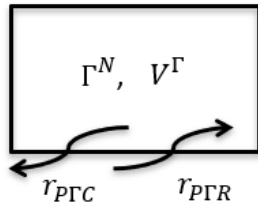
- KIC = Depuración de insulina por el riñón
- LIC = Depuración de insulina por el hígado
- PIC = Depuración de insulina por la periferia
- PIR = Liberación pancreática de insulina
- IVI = Infusión de insulina intravenosa

PRIMER SUPERÍNDICE

- I = Subsistema de insulina

Tabla 2.2 Ecuaciones y nomenclatura del subsistema de insulina. Salvo la periferia, la permeabilidad entre las paredes de todos los compartimentos es relativamente baja, lo que implica que todos los subcompartimentos de estos compartimentos pueden considerarse como uno solo. En este caso, el compartimento de los tejidos periféricos considera una alta permeabilidad de la glucosa entre las paredes que dividen los subcompartimentos y, por lo tanto, se consideran dos espacios independientes.

CUERPO COMPLETO



CUERPO COMPLETO

$$V^{\Gamma} \frac{d\Gamma^N}{dt} = r_{MP\Gamma C}(r_{P\Gamma R}^N - \Gamma^N) \quad (2.18)$$

NOMENCLATURA

Γ = Concentración de glucagón (pg/ml)
 V = Volumen de distribución del glucagón (ml)
 r = Fuente metabólica (pg/min)
 t = Tiempo (min)

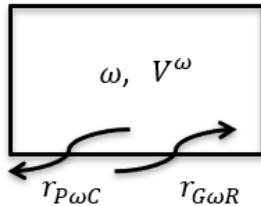
SUBÍNDICES DE TASA METABÓLICAS

$P\Gamma C$ = Depuración del glucagón en plasma
 $P\Gamma R$ = Liberación pancreática de glucagón

PRIMER SUPERÍNDICE

Γ = Subsistema de glucagón
 N = Normalizado (dividido entre su valor basal)

CUERPO COMPLETO



CUERPO COMPLETO

$$V^{\omega} \frac{d\omega}{dt} = r_{G\omega R} - r_{P\omega C} \quad (2.19)$$

$$\frac{d\omega_G}{dt} = \zeta OGC_s - r_{G\omega R} \quad (2.20)$$

NOMENCLATURA

ω = Concentración de incretinas sobre el nivel normal (pmol/l)
 ω_G = Cantidad de incretinas en gastro sobre el nivel normal (pmol)
 V = Volumen de distribución de las incretinas (l)
 r = Fuente metabólica (pmol/min)
 t = Tiempo (min)

SUBÍNDICES DE TASA METABÓLICAS

$G\omega R$ = Liberación de incretinas por gastro
 $P\omega C$ = Depuración de incretinas en plasma

PRIMER SUPERÍNDICE

ω = Subsistema de incretinas

Tabla 2.3 Ecuaciones y nomenclatura del subsistema de glucagón incretinas. La tabla superior e inferior muestra el diagrama y la nomenclatura de los subsistemas de glucagón e incretinas, respectivamente.

Una representación esquemática general de un compartimento se muestra en la Figura 2.1. En este compartimento, C_A y C_B representan variables que cuantifican la concentración de soluto en el subcompartimento de la sangre capilar y el subcompartimento del líquido intersticial, respectivamente. La acumulación de soluto se cuantifica mediante una suma de tasas de cambio (*i.e.* convección y difusión), mientras que su adición o eliminación se debe a tasas metabólicas. Las siguientes ecuaciones dan la cuantificación del soluto para el subcompartimento de la Figura 2.1:

$$V_A \frac{dC_A}{dt} = Q_I(C_i - C_A) + \frac{V_B}{T_{AB}}(C_B - C_A), \quad (2.21)$$

$$V_B \frac{dC_B}{dt} = \frac{V_B}{T_{AB}}(C_A - C_B) - r_{sink} + r_{source}, \quad (2.22)$$

donde C_i es la concentración arterial de soluto, Q_I , es la tasa de flujo sanguíneo volumétrico, V_A y V_B son el volumen sanguíneo de cada subcompartimento, y T_B es el tiempo de difusión transcapilar en los compartimentos.

2.2.1 Las tasas metabólicas

Los subsistemas del modelo están acoplados a través de las funciones que representan las tasas metabólicas. Estas tasas metabólicas están modeladas matemáticamente ya sea como funciones constantes o lineales de la acumulación de masa en los compartimentos o como funciones multiplicadoras de la tasa metabólica basal. Específicamente, las tasas metabólicas en los subsistemas de glucosa y glucagón son funciones multiplicativas que tienen la siguiente forma general:

$$r = M^G M^I M^\Gamma r^B, \quad (2.23)$$

donde r^B representa el valor basal de la tasa metabólica (r) y cada M es el efecto aislado de la concentración normalizada de glucosa (M^G), insulina (M^I), y glucagón (M^Γ) considerando una tasa metabólica normalizada (*i.e.* $r^N = r/r^B$). Lo anterior implica que $M^G = M^I = M^\Gamma = 1$ cuando la glucosa, la insulina y el glucagón son basales y por lo tanto $r = r^B$.

Para representar las funciones no linealidades que se observan comúnmente en las correlaciones de datos biológicos, todos los efectos aislados (excepto aquellos que son estados del sistema) se modelan como tangentes hiperbólicas de la siguiente manera:

$$M(x_i^N) = \eta_{j_1} + \eta_{j_2} \tanh\left(\eta_{j_3}(x_i^N + \eta_{j_4})\right), \quad (2.24)$$

en donde $x_i^N = x_i/x_i^B$ para $i \in \{1, 2, \dots, 28\}$, y $\eta_{j_1}, \eta_{j_2}, \dots, \eta_{j_4} \in H$ con $j_1, j_2, \dots, j_4 \in \mathbb{N} \leq 67$ son parámetros adimensionales. Más adelante, en la Sección 2.5 se proveerá de información acerca del vector x_i y el valor nominal de los parámetros del modelo.

2.2.2 El subsistema de glucosa

El balance de materia en los subcompartimientos del subsistema de glucosa de la Tabla A.1 da lugar a un conjunto de 9 EDOs. Este subsistema contempla 8 tasas metabólicas: 6 para absorber o depurar la glucosa y 2 fuentes generadoras de glucosa. Las tasas metabólicas de captación de glucosa en el cerebro, en los glóbulos rojos e intestinal son constantes. Esto es $r_{BGU} = \eta_{21}$, $r_{RBCU} = \eta_{22}$ y $r_{GGU} = \eta_{23}$, respectivamente. Las tasas metabólicas de la captación de glucosa periférica (r_{PGU}), la producción de glucosa hepática (r_{HGP}) y la captación de glucosa hepática (r_{HGU}) se modelan como efectos multiplicativos de su tasa basal de la siguiente manera:

1. La tasa metabólica de la absorción periférica de glucosa (r_{PGU}) tiene la forma de la Ecuación (2.23), con $r_{BPGU} = \eta_{15}$. La función r_{PGU} depende solamente los cambios en la concentración de glucosa e insulina, por este motivo el efecto del glucagón se considera como $M_{PGU}^\Gamma = 1$. Los efectos aislados de la glucosa y la insulina en r_{PGU} fueron determinados mediante un ajuste a datos experimentales [48]. Tras el ajuste M_{PGU}^G se representó como una función lineal que atraviesa del origen (i.e. $M_{PGU}^G = G_{PI}/G_{PI}^B$), mientras que $M_{PGU}^I(I_{PI})$ se define por medio de la Ecuación (2.24), con $\eta_j = \{\eta_{17}; \eta_{18}; \eta_{19}; -\eta_{20}\}$.
2. La tasa metabólica de la producción hepática de glucosa (r_{HGP}) tiene la forma de la Ecuación (2.23), con $r_{HGP}^B = \eta_1$. Dado que el efecto de la insulina en r_{HGP} cambia de estado basal a estado estacionario en una forma exponencial, entonces esta función se define como:

$$\frac{dM_{HGP}^I}{dt} = (M_{HGP}^{I\infty} - M_{HGP}^I)/\tau_I. \quad (2.25)$$

La tasa normalizada de producción hepática de glucosa que resulta de un cambio en escalón se modela considerando la función F_2 . Esta función permite degradar la respuesta máxima de la acción del glucagón a la mitad de su impacto inicial. Matemáticamente lo anterior se representa como $M_{HGP}^\Gamma = M_{HGP}^{\Gamma_0} - F_2$, en donde la F_2 se obtiene de la siguiente ecuación:

$$\frac{dF_2}{dt} = ((M_{HGP}^{\Gamma_0} - 1)/2 - F_2)/\tau_{\Gamma}. \quad (2.26)$$

Los efectos aislados de la glucosa, el efecto aislado de la insulina en estado estacionario y el efecto aislado del glucagón en la producción hepática de glucosa fueron definidas mediante el ajuste de las funciones a los datos clínicos. Lo anterior quedó definido por la Ecuación (2.24), para los siguientes grupos de parámetros respectivos: $\eta_j = \{\eta_4, -\eta_5, \eta_6, -\eta_7\}$, $\{0, \eta_2, \eta_3, 0\}$ y $\{\eta_{54}, -\eta_{55}, \eta_{56}, -\eta_{57}\}$.

3. La función r_{HGU} tiene la forma de la Ecuación (2.23) con $r_{HGU}^B = \eta_{11}$. La tasa metabólica r_{HGU} es una función de los cambios en la concentración de insulina y glucosa. Por lo tanto, el efecto del glucagón en esta función se considera como: $M_{PGU}^{\Gamma} = 1$. Dado que la toma de glucosa hepática varía de manera exponencial con el tiempo, entonces la función que representa el efecto aislado de la insulina para esta ruta metabólica está dado por la siguiente ecuación:

$$\frac{dM_{HGU}^I}{dt} = (M_{HGU}^{I\infty} - M_{HGU}^I)/\tau_I. \quad (2.27)$$

Por otro lado, el efecto aislado de la glucosa y el efecto en estado estacionario de la insulina en la toma de glucosa hepática fueron determinados mediante un ajuste a datos clínicos. De lo anterior las funciones $M_{HGU}^G(G_L)$ y $M_{HGU}^{I\infty}(I_L)$ se definen por la Ecuación (2.24) con $\eta_j = \{\eta_8, \eta_{60}, \eta_9, -\eta_{10}\}$ y $\{0, \eta_{52}, \eta_{53}, 0\}$, respectivamente.

La excreción de glucosa por los riñones se modela como una función continua definida por partes, considerando la tasa de filtración de glucosa menos la tasa de reabsorción. Esto se define de la siguiente manera:

$$r_{KGE} = \begin{cases} \eta_{12} + \eta_{61} \tanh(\eta_{12}(G_K - \eta_{14})) & 0 \leq G_K < 460 \text{ mg/min} \\ \eta_{58} + \eta_{59} G_K & G_K \geq 460 \text{ mg/min} \end{cases}. \quad (2.28)$$

Del modelo de vaciado gástrico tenemos que la tasa de absorción de glucosa intestinal (r_{OGA}), se obtiene mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dr_{OGA}}{dt} = G_s/(T_A T_{GE}) - r_{OGA}/T_A, \quad (2.29)$$

en donde la cantidad de glucosa que entra al estómago después de una comida (OGC_s) depende del contenido de carbohidratos de la comida (OGC_0). Lo anterior se representa por:

$$OGC_s = \frac{1}{\eta_{66}} OGC_0 ((t - \eta_{66})u(t - \eta_{66}) - (t - \eta_{66} - 1)u(t - \eta_{66} - 1) - (t - \eta_{66} - 4)u(t - \eta_{66} - 4) + (t - \eta_{66} - 5)u(t - \eta_{66} - 5)). \quad (2.30)$$

Después de la toma de glucosa, la tasa de vaciado gástrico describe la velocidad de transferencia de glucosa desde el estómago hacia el intestino. Esta tasa está dada por:

$$\frac{dG_s}{dt} = OGC_s - G_s/T_{GE}. \quad (2.31)$$

2.2.3 El subsistema de insulina

El balance de materia en los subcompartimientos del subsistema de insulina de la Tabla 2.2 da lugar a un conjunto de 8 EDOs. Este subsistema contempla 4 tasas metabólicas: 3 para depurar la insulina y 1 fuente generadora de insulina. Todas las tasas depuradoras de insulina se modelan como una fracción de la cantidad de insulina por minuto que recibe el órgano. Esto es: $r_{LIC} = F_{LIC}(Q_A^I I_H + Q_G^I I_G + Q_{PN}^I I_{PN})$, $r_{KIC} = F_{KIC}(Q_K^I I_H)$ and $r_{PIC} = I_{PI}/(((1 - F_{PIC})/(F_{PIC} Q_P^I)) - T_P^I/V_{PI}^I)$. Mientras que la tasa de liberación pancreática de insulina (r_{PIR}) fue modelada de manera compartimental para reproducir las dos características bifásicas de la secreción de insulina.

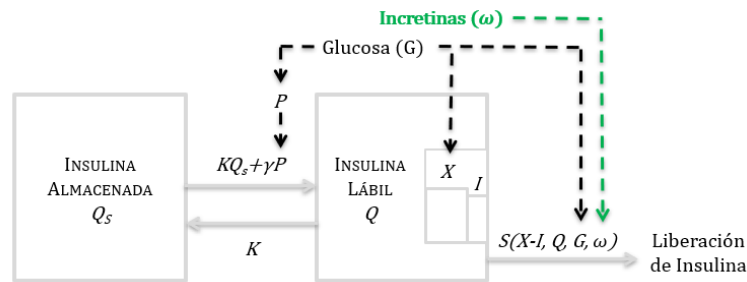


Figura 2.2 Modelo compartimental de la secreción endógena de insulina. Adaptado de Sorensen, 1985 [35].

El modelo matemático compartimental que describe la secreción pancreática de insulina se puede observar en la Figura 2.2. En este modelo se considera que un compartimento grande de almacenamiento (Q_s) está en intercambio continuo con un pequeño compartimento de insulina lábil (Q), que contiene solo porcentaje del total de la insulina almacenada. La cantidad de insulina en el compartimento grande se considera constante. En contraste, la cantidad de insulina en el compartimento pequeño (Q) se considera variable, sensible a la variación en la concentración de glucosa y dependiente tanto de la tasa de intercambio de insulina entre los compartimentos (P) como de la tasa de secreción (S). Lo anterior se captura mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = \eta_{42}(\eta_{43} - Q) + \eta_{44}P - S. \quad (2.32)$$

La tasa de P se calcula como la solución de la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dP}{dt} = \eta_{35}(P_\infty - P), \quad (2.33)$$

en donde P_∞ representa el efecto en estado estacionario de la glucosa y las incretinas sobre la tasa de liberación de insulina. La función P_∞ se define como $P_\infty = Y = X^{\eta_{40}} + \eta_{62}\omega$, en donde X es un agente excitador de la secreción de insulina estimulada por la concentración de glucosa. Este agente se define como $X = G_H/(\eta_{37}^{\eta_{36}} + \eta_{38}G_H^{\eta_{39}})$.

La tasa de secreción de insulina es una función que se define de la siguiente manera:

$$S = (\eta_{46}(X - I_n)^{0+} + \eta_{45}Y + \eta_{63}\omega)Q, \quad (2.34)$$

en donde la notación $(X - I_n)^{0+}$ significa que el valor de la función $X - I_n$ contribuye a S siempre y cuando el valor sea positivo, de otra forma, se considera que su contribución es nula. La función I_n representa un agente inhibidor de la secreción de insulina, el cual es obtenido de la solución de la siguiente ecuación diferencial:

$$\frac{dI_n}{dt} = \eta_{41}(X - I_n). \quad (2.35)$$

De la Ecuación (2.34) se puede observar que el primer término representa la primera fase de la secreción de insulina, la cual es proporcional a la diferencia entre X e I . Por otro lado, la segunda fase de la secreción de insulina se obtiene del segundo término de la Ecuación (2.34) y es proporcional a la transferencia lenta de insulina proveniente desde el compartimento grande. Finalmente, el último término de la

Ecuación (2.34) refleja el efecto potenciador de la secreción de insulina debido a las hormonas incretinas.

La tasa metabólica de liberación de insulina fue modelada como una fracción de la tasa basal de secreción (r_{PIR}^B). Esto es:

$$r_{PIR} = \frac{S(G_H, \omega)}{S(G_H^B, \omega^B)} r_{PIR}^B, \quad (2.36)$$

en donde r_{PIR}^B se determina por medio de las diferentes concentraciones de insulina en ayuno, esto es:

$$r_{PIR}^B = I_H^B \left(\frac{Q_H^I}{1 - F_{LIC}} - Q_A^I - Q_G^I - \frac{1 - F_{PIC}}{1 - F_{LIC}} Q_P^I - \frac{Q_B^I}{1 - F_{LIC}} - \frac{Q_K^I(1 - F_{KIC})}{1 - F_{LIC}} - Q_{PN}^I \right). \quad (2.37)$$

2.2.4 El subsistema de glucagón e incretinas

El balance de materia en los subcompartimientos del subsistema de glucagón e incretinas de la Tabla 2.3, da lugar a un conjunto de 3 EDOs en total. Ambos subsistemas tienen una tasa metabólica para representar una depuración de soluto y una fuente metabólica, que representa la liberación de soluto dentro del plasma sanguíneo. Las tasas de eliminación de glucagón e incretinas, y la tasa de liberación de incretinas se modelan como: $r_{PGC} = \eta_{33}\Gamma$, $r_{P\omega C} = r_{M\omega C}\omega$, y $r_{G\omega R} = \omega_G/T_\omega$, respectivamente. Mientras que, la tasa normalizada de liberación de glucagón (r_{PTR}^N) se modela como la función multiplicativa $r_{PTR}^N = M_{PTR}^G M_{PTR}^I$. Para la función anterior, el efecto aislado de la glucosa ($M_{PTR}^G(G_H^N)$) y el efecto aislado de la insulina ($M_{PTR}^I(I_H^N)$) sobre la liberación de glucagón, fueron determinados mediante el ajuste de la Ecuación (2.24) a datos clínicos con $\eta_j = \{\eta_{24}, -\eta_{25}, \eta_{26}, -\eta_{27}\}$ y $\{\eta_{28}, -\eta_{29}, \eta_{30}, -\eta_{31}\}$, respectivamente.

2.2.5 Inicialización del modelo

En total, el modelo consiste en un conjunto de 28 EDOs no lineales y continuas. Por lo anterior, la solución del sistema está garantizada en un dominio D mientras la condición inicial se encuentre en D. Metodológicamente, en este documento se plantea que la solución del sistema está representada por el siguiente vector de estado:

$$(2.38)$$

$$x = [G_{BV}, G_{BI}, G_H, G_L, G_K, G_{PV}, G_{PI}, G_G, G_{PN}, I_B, I_H, I_L, I_K, I_{PV}, I_{PI}, I_G, I_{PN}, \Gamma^N, \omega, \omega_G, M_{HGP}^I, M_{HGU}^I, F_2, P, I, Q, G_s, r_{OGA}],$$

en donde: $x(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_{28}(t)]^T \in D \subset \mathbb{R}^{28}$ es semidefinida positiva, lo que significa que pertenece al subconjunto \mathbb{R}_+^{28} . Utilizando la definición de estados de la Ecuación 2.38, el espacio de estados es:

$$\dot{x}(t) = F(x(t); \pi, \eta), \quad x(t_0) = x_0 \in D, \quad (2.39)$$

en donde $F(x(t); \pi, \eta): \rightarrow \mathbb{R}^{28}$ determina la evolución en el tiempo de x desde la condición inicial (x_0) al tiempo inicial (t_0) , $\pi \in \Pi \subset \mathbb{R}^{46}$ contiene a los parámetros dentro de las funciones que representan procesos hemodinámicos y $\eta \in H \subset \mathbb{R}^{67}$ son todos los parámetros que forman parte de las funciones que representan las tasas metabólicas. La Tabla 2.4 se puede encontrar una lista que contiene los valores nominales de todos los parámetros del modelo.

El modelo matemático de la Ecuación (2.39) simula con éxito la dinámica de la glucosa en sangre de un cuerpo humano sano sometido ante dos pruebas distintas: *i*) un suministro intravenoso de glucosa y *ii*) la ingesta oral de glucosa [36]. Para la primera, la entrada al sistema es una tasa de suministro continuo de insulina (r_{IVG}), cuyas unidades son (mg/dL)/min. Esta entrada se conecta a las ecuaciones del modelo que describen la dinámica de la glucosa en el tejido periférico vascular. Por otro lado, la entrada al sistema para la segunda prueba es una cantidad de glucosa (OGC_0), cuyas unidades son mg. Esta última se conecta a las ecuaciones que describen el proceso de vaciado gástrico.

La salida del sistema está definida por los siguientes estados: $y = x_6 = G_{PV}$ y $y = x_{14} = I_{PV}$, cuyo significado se refiere a la concentración vascular de glucosa e insulina en los tejidos periféricos, respectivamente. La evolución temporal de y se utiliza para comparar la simulación del modelo con los datos clínicos en los que las concentraciones de glucosa e insulina se toman de una muestra de sangre del antebrazo de los pacientes durante una prueba. En todas las simulaciones, el modelo de la Ecuación (2.39) se resolvió numéricamente utilizando la función *ode45* (Dormand-Prince) con paso variable en MATLAB. El tiempo de simulación se estableció como la duración del ensayo clínico.

PARÁMETROS DE LOS PROCESOS HEMODINÁMICOS (π)			
$V_{BV}^G = 3.5$	$V_K^I = 0.505$	$Q_G^G = 9.6$	$F_{KIC} = 0.30$
$V_{BI}^G = 4.5$	$V_{PV}^I = 0.735$	$Q_{PN}^G = 0.5$	$F_{PIC} = 0.15$
$V_H^G = 13.8$	$V_{PI}^I = 6.3$	$Q_A^G = 2.5$	$T_B^G = 2.1$
$V_L^G = 23.5$	$V_G^I = 0.945$	$Q_B^I = 0.45$	$T_P^G = 5$
$V_K^G = 6.6$	$V_{PN}^I = 0.07$	$Q_H^I = 3.12$	$T_A = 22$
$V_{PI}^G = 63$	$V^\Gamma = 9930$	$Q_L^I = 0.9$	$T_P^I = 20$
$V_{PV}^G = 10.4$	$V^\omega = 9.930$	$Q_K^I = 0.72$	$T_\omega = 25$
$V_G^G = 11.2$	$Q_B^G = 5.9$	$Q_P^I = 1.05$	$T_{GE} = 73$
$V_{PN}^G = 1.6$	$Q_H^G = 43.7$	$Q_G^I = 0.684$	$\tau_I = 25$
$V_B^I = 0.265$	$Q_L^G = 12.6$	$Q_{PN}^I = 0.036$	$\tau_\Gamma = 65$
$V_H^I = 0.985$	$Q_K^G = 10.1$	$Q_A^I = 0.18$	
$V_L^I = 1.07$	$Q_P^G = 15.1$	$F_{LIC} = 0.40$	
PARÁMETROS DE LOS PROCESOS METABÓLICOS (η)			
$\eta_1 = 155$	$\eta_{18} = 6.52$	$\eta_{35} = 0.0482$	$\eta_{52} = 2$
$\eta_2 = 2.7$	$\eta_{19} = 0.338$	$\eta_{36} = 3.27$	$\eta_{53} = 0.55$
$\eta_3 = 0.39$	$\eta_{20} = 5.82$	$\eta_{37} = 132$	$\eta_{54} = 1.21$
$\eta_4 = 1.42$	$\eta_{21} = 70$	$\eta_{38} = 5.93$	$\eta_{55} = 1.14$
$\eta_5 = 1.41$	$\eta_{22} = 10$	$\eta_{39} = 3.02$	$\eta_{56} = 1.66$
$\eta_6 = 0.62$	$\eta_{23} = 20$	$\eta_{40} = 1.11$	$\eta_{57} = 0.89$
$\eta_7 = 0.497$	$\eta_{24} = 2.93$	$\eta_{41} = 0.931$	$\eta_{58} = 330$
$\eta_8 = 5.66$	$\eta_{25} = 2.10$	$\eta_{42} = 0.0079$	$\eta_{59} = 0.872$
$\eta_9 = 2.4$	$\eta_{26} = 4.18$	$\eta_{43} = 6.33$	$\eta_{60} = 5.66$
$\eta_{10} = 1.48$	$\eta_{27} = 0.61$	$\eta_{44} = 0.575$	$\eta_{61} = 71$
$\eta_{11} = 20$	$\eta_{28} = 1.31$	$\eta_{45} = 0.0079$	$\eta_{62} = 0.003$
$\eta_{12} = 71$	$\eta_{29} = 0.61$	$\eta_{46} = 0.136$	$\eta_{63} = 0.0001$
$\eta_{13} = 0.01$	$\eta_{30} = 1.06$	$\eta_{47} = G_H^B$	$\eta_{64} = 0.14$
$\eta_{14} = 460$	$\eta_{31} = 0.47$	$\eta_{48} = G_L^B$	$\eta_{65} = 0.009$
$\eta_{15} = 35$	$\eta_{32} = 9.11$	$\eta_{49} = I_{PI}^B$	$\eta_{66} = 4$
$\eta_{16} = G_{PI}^B$	$\eta_{33} = 910$	$\eta_{50} = I_H^B$	$\eta_{67} = 0$
$\eta_{17} = 7.03$	$\eta_{34} = 18.69$	$\eta_{51} = I_L^B$	

Tabla 2.4 Valores nominales de los parámetros. La parte superior e inferior de la tabla contienen el valor nominal de los parámetros hemodinámicos y metabólicos del modelo, respectivamente.

Para simular el modelo, primero se debe hacer una inicialización. Para la inicialización, la condición basal (x^B) y x_0 fueron calculadas a partir de las concentraciones de solutos en el estado de ayuno de los pacientes. La condición x_B se determinó a partir de la media de la concentración de glucosa e insulina en ayunas de las muestras de sangre recogidas durante varios días, esto es x_6^B y x_{14}^B respectivamente. Dado que en el estado estacionario las concentraciones intersticiales, arteriales y venosas en los compartimentos son las mismas, los datos vasculares periféricos para obtener x^B se calculan a partir de los datos reportados del paciente, ya sean arteriales o venosos. De manera similar, la condición x_0 se determinó a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno y al momento cero de la prueba clínica; esto es $x_6(0)$ y $x_{14}(0)$, respectivamente.

Matemáticamente, el estado de ayuno tiene una correspondencia fisiológica con el estado estable del sistema (x^*) en la Ecuación (2.39), esto es:

$$F(x^*; \pi, \eta) = 0, \quad (2.40)$$

por lo tanto, las 26 componentes restantes de x^B y x_0 se obtienen resolviendo para la Ecuación (2.40).

Usando los valores nominales de los parámetros, el sistema de la Ecuación (2.39) simula la dinámica de la glucosa después de un suministro intravenoso de glucosa o una glucosa oral en un cuerpo humano sano [36]. Estas simulaciones y su comparación con los datos clínicos de sujetos sanos pueden ser encontradas en [36]. Para modelar matemáticamente la dinámica de la glucosa de pacientes con T2DM, los parámetros de las funciones que representan las tasas metabólicas responsables de la hiperglucemia característica de este padecimiento serán ajustados en el siguiente capítulo.

Capítulo 3

Desarrollo del modelo de DMT2

En este capítulo, utilizando un enfoque farmacocinético-farmacodinámico, se desarrolla un modelo matemático basado en la fisiología del cuerpo humano de un paciente con DMT2. La estructura del modelo está definida por el modelo de Alverhag y Martin, el cual emula la dinámica de la glucosa en sujetos sanos. De este modelo se seleccionaron las funciones matemáticas que representan las tasas metabólicas con una contribución relevante a la hiperglucemia. Después estas tasas fueron ajustadas individualmente a datos clínicos, obtenidos de la literatura, en donde se realizaron diversas pruebas a pacientes con DMT2. Después del ajuste el modelo fue simulado ante diversas entradas y diferentes condiciones iniciales. Partiendo desde una condición de hiperglucemia el modelo emula con la hiperglucemia posprandial de las pruebas de tolerancia oral a la glucosa para diferentes dosis y en comparación con la prueba de glucosa intravenosa escalonada en pacientes con DMT2 difiere en promedio solo 5 mg/dl.

3.1 Ajuste de curvas

Durante décadas, diferentes estudios han identificado los problemas metabólicos asociados con la progresión de la T2DM en humanos sanos y se ha encontrado una relación directa entre el desarrollo del padecimiento y defectos en el metabolismo de las grasas y los carbohidratos [41, 42]. Sin embargo, el metabolismo de estos últimos es el objeto de estudio en este trabajo.

Principalmente, la fisiopatología de la T2DM se caracteriza por [41]: *i)* la resistencia a la insulina, definida como un deterioro del efecto de la insulina en la absorción de la glucosa por los tejidos periféricos, *ii)* una producción excesiva de glucosa hepática, debido a una gluconeogénesis acelerada, y *iii)* la disfunción de las células beta que produce una alteración de la liberación de la insulina por el páncreas. Dentro del

modelo, las funciones matemáticas que emulan las tasas metabólicas de los tres puntos anteriores son, respectivamente, el efecto de la insulina en la captación de glucosa periférica (*i.e.* M_{PGU}^I), el efecto de la glucosa, la insulina y el glucagón en la producción de glucosa hepática (*i.e.* M_{HGP}^G , $M_{HGP}^{I\infty}$ y $M_{HGP}^{\Gamma_0}$), y la liberación de insulina pancreática (*i.e.* r_{PIR}). Previamente, estas funciones han sido estudiadas mediante un análisis de sensibilidad paramétrica y se ha reportado que una pequeña variación de los parámetros de las tasas da lugar a una variación importante en la concentración de solutos del modelo [43]. Por lo tanto, en adelante se adoptará una terminología de análisis de sensibilidad y las tasas metabólicas anteriores serán denominadas *tasas metabólicas sensibles*.

Dado que nuestro interés es reproducir la fisiopatología de la DMT2, las tasas metabólicas sensibles fueron seleccionadas para ser ajustadas individualmente a datos clínicos de pacientes de T2DM. A excepción de r_{PIR} , todos los parámetros de las rutas metabólicas sensibles serán identificados, mientras que el resto de los parámetros permanecerán inalterados y con sus respectivos valores nominales.

Para resolver el problema de ajuste de parámetros, se requieren dos cosas:

1. Un conjunto de datos clínicos en pacientes con T2DM.
2. Un método matemático para ajustar esos datos a la función que representa las tasas metabólicas sensibles.

El conjunto de datos clínicos utilizados para el ajuste de los efectos aislados se obtuvo a partir de pruebas clínicas de pacientes con T2DM disponibles en la literatura. Estas pruebas fueron cuidadosamente seleccionadas para que las condiciones del estudio fueran consistentes con aquellas consideradas originalmente para el modelado matemático de Alverhag y Martin [36]. Estas condiciones se pueden observar en la Tabla 3.1. Para cada uno de los estudios, los datos clínicos fueron tomados de un conjunto de n_p individuos sin otro historial médico significativo que el de T2DM. Sin embargo, para el ajuste de las curvas, se utilizó el valor medio reportado del total de n_p respuestas del tejido/órgano ante cambios locales en la concentración de solutos.

Originalmente, para modelar matemáticamente la tasa metabólica r_{PIR} , Grodsky obtuvo datos en ratas cuyo páncreas, aislado y perfundido, fue sometido a una respuesta escalonada de la glucosa [44]. Dado que es imposible obtener estos datos en humanos, los parámetros a ajustar en esta tasa metabólica se identificaron utilizando datos clínicos obtenidos mediante un enfoque de entrada-salida. Estos datos fueron tomados de un OGTT en DeFronzo *et al.* [26], donde se midió la glucosa y la insulina en nueve sujetos con T2DM, después de consumir 1g/(kg-de peso) de glucosa.

EFEECTO AISLADO	CONDICIONES
M_{PGU}^I	La concentración de glucosa fue mantenida en su estado basal por medio de un clamp de glucosa (i.e. $M_{HGP}^G = 1$). Lo anterior permitió calcular el efecto aislado de la insulina en la toma de glucosa periférica (i.e. M_{HGP}^I) utilizando el valor normalizado de la toma de glucosa periférica (i.e. $r_{HGP}^N = r_{HGP}/r_{HGP}^B$).
M_{HGP}^G	Se suministró somatostatina para bloquear la liberación endógena de insulina y glucagón. Reemplazos exógenos de insulina y glucagón fueron introducidos a los pacientes para mantenerla en su estado basal (i.e. $M_{HGP}^G = 1, x_{21} = x_{21}^*$). Lo anterior permitió calcular el efecto aislado de la glucosa en la producción hepática de glucosa ($M_{HGP}^{\Gamma_0}$) utilizando el valor normalizado de la producción de glucosa hepática (i.e. $r_{HGP}^N = r_{HGP}/r_{HGP}^B$).
$M_{HGP}^{I_\infty}$	La concentración de glucosa se mantuvo en su estado basal mediante un clamp de glucosa. Lo anterior permitió observar el efecto aislado de la insulina en la producción hepática de glucosa después de un tiempo de estabilización (i.e. $M_{HGP}^{I_\infty}$).
$M_{HGP}^{\Gamma_0}$	Se suministró somatostatina para bloquear la liberación endógena de insulina y glucagón. Reemplazos exógenos de insulina y glucosa fueron introducidos a los pacientes para mantenerlos en su estado basal mediante un clamp de glucosa (i.e. $M_{HGP}^G = 1, x_{21} = x_{21}^*$). Lo anterior permite calcular el efecto aislado del glucagón en la producción hepática de glucosa ($M_{HGP}^{\Gamma_0}$) utilizando el valor normalizado de la producción de glucosa hepática (i.e. $r_{HGP}^N = r_{HGP}/r_{HGP}^B$).

Tabla 3.1.- Condiciones de la prueba clínica y su interpretación en el modelo. Los datos clínicos de los estudios que cumplen los criterios de la tabla se utilizaron para ajustar los efectos aislados de las tasas metabólicas sensibles del modelo.

El método matemático utilizado para ajustar las funciones a los datos clínicos es el de mínimos cuadrados (LSM, por sus siglas en inglés). En general, el LSM radica en que se cumple la siguiente relación [45]:

$$\bar{y} = g(z, \theta), \quad (3.1)$$

donde z , y \bar{y} son vectores que contienen n observaciones, mientras que $\theta \in \mathbb{R}^{p \times 1}$ es un vector de p parámetros desconocidos de la tasa metabólica sensible que se está ajustando. Para estimar θ se calcularon los n valores de g para toda z . Entonces, $\hat{\theta}$ es la estimación del vector θ que minimizan la suma residual de los cuadrados de la función objetivo $Q(\theta)$. La función objetivo se eligió dependiendo del tipo de problema a resolver. Por ejemplo, dado que los efectos aislados de las tasas metabólicas

sensibles son funciones algebraicas de los datos clínicos, entonces se eligió un método de ajuste LSM con enfoque estático. Por otro lado, para ajustar la función r_{PIR} se eligió un enfoque dinámico debido a que solo se cuenta con datos clínicos que representan una relación entrada-salida del modelo de EDO en la Ecuación (2.39). En las siguientes secciones se explicará más detalladamente cada uno de estos enfoques.

EFEECTO AISLADO	REFERENCIAS	n_p
M_{PGU}^I	DeFronzo <i>et al.</i> , 1985 [55],	9
	Vaag <i>et al.</i> , 1992 [47],	12
	Kelley y Mandarino, 1990 [48],	15
	Capaldo <i>et al.</i> , 1986 [49],	6
	Kalant <i>et al.</i> , 1979 [50].	11
M_{HGP}^G	Hawkins <i>et al.</i> , 2002 [51],	10
	Mevorach <i>et al.</i> , 1998 [52],	9
	Nielsen <i>et al.</i> , 1998 [66],	9
	Del Prato <i>et al.</i> , 1997 [67].	9
$M_{HGP}^{I\infty}$	Staehr <i>et al.</i> , 2001 [68],	10
	Groop <i>et al.</i> , 1989 [53],	9
	Campbell <i>et al.</i> , 1988 [54],	14
	Baron <i>et al.</i> , 1987 [58],	10
	DeFronzo <i>et al.</i> , 1985 [55],	9
	Revers <i>et al.</i> , 1984 [56],	10
DeFronzo <i>et al.</i> , 1982 [69].	38	
$M_{HGP}^{\Gamma_0}$	Matsuda <i>et al.</i> , 2002 [57],	8
	Baron <i>et al.</i> , 1987 [58].	10

Tabla 3.2.- Referencias de los estudios clínicos. En la tabla se muestra el conjunto de referencias de donde se tomaron los datos clínicos que fueron utilizados para ajustar los efectos aislados de las tasas metabólicas sensibles. La columna n_p indica el número de pacientes analizados en cada estudio clínico.

3.1.1 Ajuste con enfoque estático

En el enfoque estático, los parámetros desconocidos de la Ecuación (2.24) se agruparon en $\theta = [\eta_{j_1}, \eta_{j_2}, \eta_{j_3}, \eta_{j_4}]^T$. El vector $\hat{\theta}$ es estimado mediante un proceso iterativo utilizando la siguiente función objetivo:

$$Q(\theta) = \sum_{k=1}^n (y_k - M(z_k, \theta))^2, \quad (3.2)$$

donde y_k es la media de la tasa metabólica normalizada con respecto a su valor basal en [36], y z_k es la media de la concentración normalizada de los solutos, tomados del antebrazo de los pacientes con T2DM. La minimización de la función objetivo de la Ecuación (3.2) se resolvió numéricamente con la función *lsqcurvefit* de las herramientas de optimización de MATLAB. El algoritmo iterativo utilizado para encontrar $\hat{\theta}$ fue ‘*Trust-region reflective*’ propuesto por Li [46]. Los datos clínicos que cumplen las condiciones proporcionadas en la Tabla 3.1 fueron tomados de las referencias agrupadas en la Tabla 3.2. La Tabla 3.3 contiene el conjunto de parámetros $\hat{\theta}$ que minimiza la función de error entre los efectos aislados de las tasas metabólicas sensibles al conjunto de datos de pacientes con DMT2 (*i.e.* parámetros que ajustan mejor a la curva). Más aún, en la Figura 3.1 se encuentra una representación gráfica del ajuste de las curvas de los efectos aislados.

$M(z_k, \hat{\theta})$	$\hat{\theta}$
$M_{PGU}^I(x_{15}^N, \hat{\theta})$	[7.9869, 7.2537, 0.4852, -5.2518]
$M_{HGP}^G(x_4^N, \hat{\theta})$	[1.0720, -1.0064, 0.8712, -1.4930]
$M_{HGP}^{I\infty}(x_{12}^N, \hat{\theta})$	[0.3240, -0.2020, 0.7625, -3.6977]
$M_{HGP}^{\Gamma_0}(x_{18}^N, \hat{\theta})$	[0, 1.495, 0.6773, -0.0469]

Tabla 3.3.- Vector de parámetros encontrados mediante el enfoque estático. La tabla muestra los valores de los parámetros que minimizan la suma residual de los cuadrados de la función objetivo para los diferentes efectos aislados.

Como se puede observar en la Figura 3.1, las curvas no necesariamente pasan por el punto $(x_i^N, M^N(x_i)) = (1; 1)$, como normalmente lo hacían en la referencia original en [36]. Esto se debe a que los efectos aislados de las tasas metabólicas fueron originalmente normalizados respecto al valor basal de las tasas metabólicas correspondientes a un humano sano. Dado que las tasas metabólicas se expresan como factores multiplicativos de la tasa metabólica basal, los efectos aislados que no se han observado alterados en los pacientes con T2DM seguirán siendo factores multiplicativos de la tasa metabólica basal (r^B) de un cuerpo humano sano sin

alteración alguna. Sin embargo, los efectos aislados de las tasas metabólicas sensibles pueden mostrar un aumento o disminución de su valor para una concentración basal de soluto.

Como se puede ver en la Figura 3.1(a) la curva correspondiente a M_{PGU}^I se acerca al punto $(x_{15}^N, M_{PGU}^I(x_{15}^N)) = (1; 1)$. Lo anterior significa que la absorción periférica de glucosa estimulada por la insulina en un paciente con T2DM no difiere mucho de la de un humano sano cuando se mantienen la hiperglucemia en ayunas y la concentración de insulina basal en el paciente con T2DM. Esta característica de la DMT2 ha sido previamente reportada en varios artículos clínicos después de haberla observado en pacientes con DMT2 [47–50].

Por el contrario, como puede verse en la Figura 3.1(b), para $x_4^N = 1$, el valor de M_{HGP}^G es superior a uno. Considerando una glucemia basal, lo anterior significa que la producción de glucosa hepática es mayor en los pacientes con T2DM en comparación con la observada en los humanos sanos. Esto ha sido previamente reportado por varios artículos donde se cuantificó el efecto de la glucosa sobre la tasa de producción de glucosa hepática en sujetos sanos y en pacientes T2DM [51, 52]. En Hawkins *et al.* [51] se asoció el aumento de la tasa de producción de glucosa hepática con una gluconeogénesis acelerada, ya que la glicólisis en sujetos sanos y en sujetos diabéticos se reportó sin alteración [51]. Sin embargo, en Mevorach *et al.* [52] se asoció una no supresión de la tasa de producción de glucosa hepática con una inhibición deficiente de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa y/o a la falta de inhibición de la formación de glucosa-6-fosfato.

La resistencia a la insulina hepática, característica de la DMT2, es evidente en las Figuras 3.1(b) y 3.1(c). Esto puede observarse en el comportamiento de ambas curvas para valores significativamente altos de la concentración normalizada de solutos, en donde la producción de glucosa hepática no puede ser suprimida por completo. Lo anterior es congruente con lo encontrado en las pruebas clínicas en donde la concentración de glucosa en la sangre tiene una capacidad disminuida para inhibir la producción de glucosa hepática ante concentraciones de insulina basal y glucagón en personas con DMT2 [41, 51, 52]; y la concentración de insulina es ineficaz para suprimir la producción de glucosa hepática ante concentraciones basales de glucosa y glucagón en personas con DMT2 [53–56]. Finalmente, el papel del glucagón en la producción de glucosa hepática en los pacientes con DMT2 puede verse en la Figura 3.1(d). En esta representación gráfica, el comportamiento de la función $M_{HGP}^{\Gamma_0}$ es consistente con los datos clínicos de los pacientes con T2DM [57, 58].

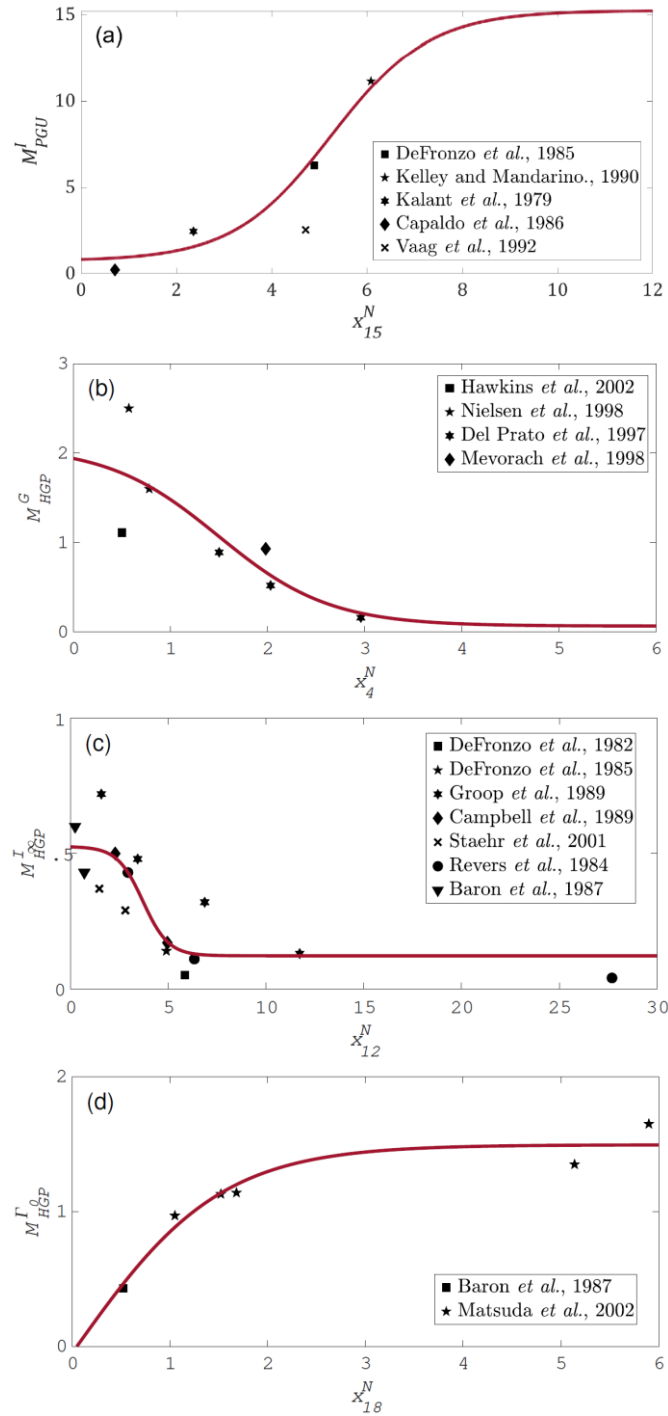


Figura 3.1 Efectos aislados ajustados a los datos clínicos. En las gráficas la línea sólida representa los efectos aislados (a) M_{PCU}^I , (b) M_{HGP}^G , (c) $M_{HGP}^{I\infty}$, y (d) $M_{HGP}^{\Gamma_0}$ ajustados, mediante un enfoque estático, a los datos clínicos de los pacientes de T2DM. Cada símbolo representa el valor medio medido de la respuesta del tejido/órgano a un cambio local en la concentración de solutos en n_p sujetos.

De lo anterior es evidente que, al ajustar las funciones de efecto aislado a los datos clínicos, cada uno de los efectos aislados de las rutas metabólicas sensibles emula individualmente la fisiopatología de la T2DM. Por lo tanto, después de llevar a cabo el proceso iterativo de ajuste y encontrar los parámetros que producen un error mínimo entre las curvas y los datos clínicos (z_k, y_k) , entonces los valores de los parámetros en θ fueron reemplazados por los valores en $\hat{\theta}$.

3.1.2 Ajuste con enfoque dinámico

Un enfoque dinámico fue utilizado para ajustar los parámetros de la ruta metabólica r_{PIR} . El submodelo de la secreción pancreática de insulina contiene alrededor de 25 parámetros, sin embargo, no todos ellos están involucrados en los procesos metabólicos alterados en la DMT2. En este sentido y para concentrar el error de ajuste sólo en unos pocos parámetros, se seleccionó un conjunto pequeño de parámetros que permitiera reproducir la fisiopatología de la secreción de insulina. En la literatura existe una gran cantidad de información que muestran la existencia de una disminución de la primera fase de la liberación de insulina pancreática en pacientes con T2DM [59–61]. Lo anterior, ha sido previamente abordado por Grodsky [44], quien sugirió modificar el valor de algunos parámetros del submodelo del páncreas para inducir un deterioro parcial en las funciones relacionadas a la liberación de insulina del compartimento lábil con la finalidad de emular la disminución de la primera fase de la liberación de insulina de los pacientes con T2DM. Sin embargo, en este artículo no se especificaron los parámetros que deben ser ajustados.

Como propuesta en esta investigación se utilizará la información de una contribución anterior, en donde se realizó un análisis de sensibilidad paramétrica sobre las funciones que representan la primera fase de la liberación de insulina (*i.e.* X y P_∞), y la variación temporal de la cantidad de insulina lábil lista para ser liberada [43]. En este análisis se encontró que 6 parámetros de estas funciones muestran una importante contribución a la sensibilidad sobre solución del sistema y por lo tanto son candidatos para ser ajustados. En esta investigación los 6 parámetros fueron agrupados en el vector $\theta = [\eta_{36}, \eta_{39}, \eta_{40}, \eta_{42}, \eta_{44}, \eta_{45}]^T$ y ajustados mediante enfoque dinámico.

En el enfoque dinámico el vector $\hat{\theta}$ fue estimado mediante un proceso iterativo utilizando la siguiente función objetivo:

$$Q(\theta) = \sum_{k=1}^n \left(\left(\frac{y_{1k} - f_1(z_k, \theta)}{w_1} \right)^2 + \left(\frac{y_{2k} - f_2(z_k, \theta)}{w_2} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (3.3)$$

en donde y_{1k} y y_{2k} son datos clínicos obtenidos de la media de las concentraciones de glucosa e insulina, respectivamente, tomadas al momento z_k . Los pesos w_1 y w_2 son la media de las concentraciones basales de glucosa e insulina, respectivamente; y $f_1 = x_6(z_k, \theta)$, $f_2 = x_{14}(z_k, \theta)$ se obtuvieron de la simulación del modelo. Los datos clínicos utilizados para este ajuste fueron tomados de DeFronzo *et al.* [55]. El problema del LSM de la Ecuación (2.8) fue resuelto numéricamente usando la función *fmincon* de las herramientas de optimización de MATLAB utilizando el algoritmo iterativo ‘*interior point*’. Los valores de $\hat{\theta}$ que minimizan la función objetivo de la Ecuación (3.3) se encuentran en la Tabla 3.4.

$f(z_k, \hat{\theta})$	$\hat{\theta} = [\eta_{36}, \eta_{39}, \eta_{40}, \eta_{42}, \eta_{44}, \eta_{45}]^T$
$x_6(t, \hat{\theta}), x_{14}(t, \hat{\theta})$	[3.2717, 2.8504, 0.9330, 0.0867, 7.6707, 0.0565]

Tabla 3.4.- Vector de parámetros identificados mediante el enfoque dinámico. El cuadro muestra los valores de los parámetros que minimizan la suma residual de los cuadrados de la función objetivo para la tasa metabólica sensible r_{PIR} .

Para observar los resultados del ajuste, los parámetros de las Tablas 3.3 y 3.4 se utilizaron para una simulación del modelo. En la Figura 3.2 se puede observar el ajuste del modelo a los datos clínicos de DeFronzo *et al.* para una prueba OGTT de 75 g de glucosa oral (75-OGTT) [55]. Como se puede observar, la simulación del modelo tiene el mismo comportamiento que los datos clínicos. Es decir, después de la ingesta de alimento la glucosa sube y se produce la hiperglucemia posprandial característica de la DMT2. Más aún, durante casi todo el tiempo de simulación, el modelo la salida permanece dentro de las barras del error estándar. Cabe señalar que incluso cuando y_{1k} y y_{2k} tienen diferentes órdenes de magnitud, la simulación de la dinámica de la glucosa y la insulina es aceptable. Esto se debe principalmente a la adición de pesos en la función objetivo de la Ecuación (2.8).

De las Figuras 3.1 y 3.2 se puede observar que el modelo propuesto es capaz de reproducir la fisiopatología de la DMT2 en las rutas metabólicas alteradas por este padecimiento. Por lo anterior, para reproducir la dinámica de la glucosa en la DMT2 los valores de los parámetros en θ (encontrados tanto en enfoque estático como en el dinámico) fueron reemplazados por los valores en $\hat{\theta}$. Posterior a este cambio, el modelo resultante se denomina en adelante ‘modelo de DMT2’.

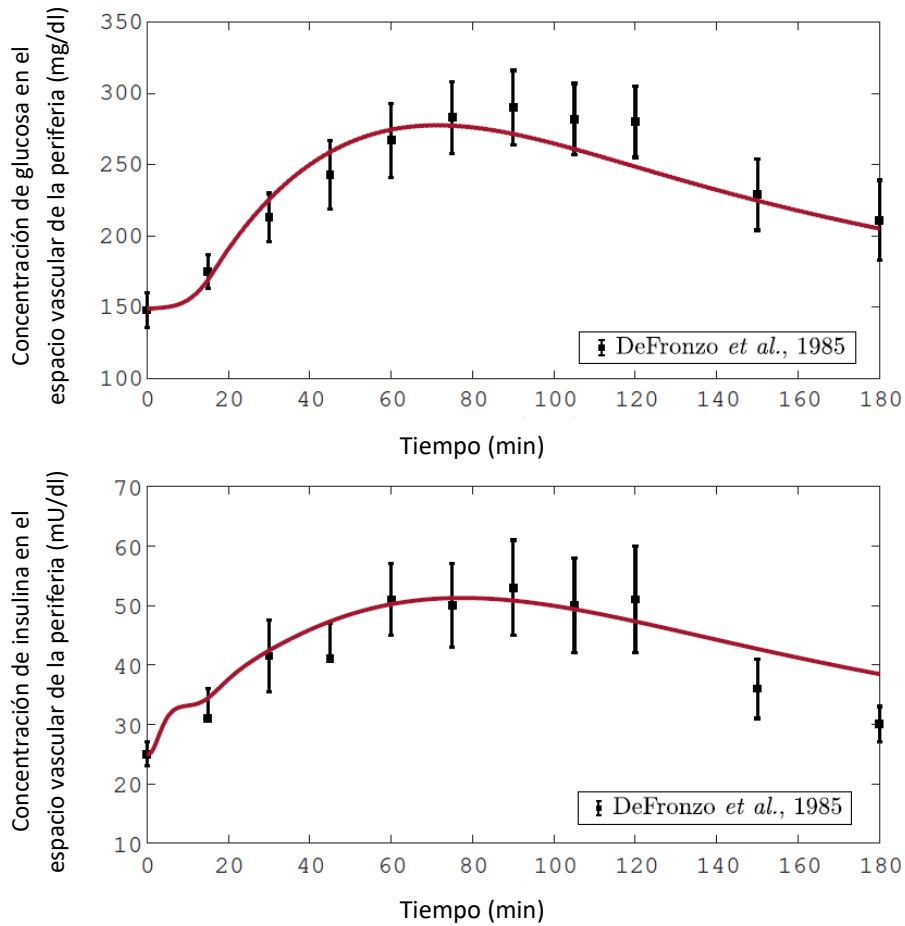


Figura 3.2.- Resultado gráfico del ajuste de r_{PIR} a los datos clínicos. La línea sólida en los gráficos representa la variación de la concentración de a) glucosa o b) insulina en el compartimento periférico del modelo de T2DM. Los símbolos representan el valor medio \pm SEM de la concentración de solutos de los n_p sujetos. Para la simulación se consideró un consumo de 70 g de glucosa al tiempo cero.

3.2 Comparación de la simulación con datos clínicos

Después del ajuste de las tasas metabólicas sensibles, el modelo de DMT2 fue simulado numéricamente y comparado con datos clínicos de pacientes con DMT2 sometidos a diferentes estímulos. Todas las pruebas clínicas con las cuales se comparó el modelo son diferentes a aquellas utilizadas para el ajuste de curvas en las secciones anteriores. Debido a que la ruta de entrada de glucosa en el cuerpo juega un papel esencial homeostasis de la glucosa [22], el modelo fue simulado considerando las entradas descritas en las siguientes pruebas: i) prueba graduada de infusión intravenosa de glucosa (PGIGI, por sus siglas en inglés), esta prueba permite observar la rápida respuesta de la glucosa ante una entrada de suministro intravenoso de

glucosa, y *ii*) una prueba OGTT considerando como entrada una dosis de 50 g de glucosa (50g-OGTT) o una dosis de 75 g de glucosa (75g-OGTT), estas pruebas permiten observar los efectos de las hormonas incretinas sobre la variación de la concentración de la glucosa, después de la ingesta oral de glucosa. Para cuantificar el grado de similitud entre la respuesta del modelo y los datos clínicos se utilizó la siguiente expresión estadística:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1}\Psi} \quad (3.4)$$

en donde $\Psi = \sum_{i=1}^n (x_6(t_i) - G(t_i))^2$ y $G(t_i)$ es la concentración de glucosa obtenida de los pacientes con DMT2 al tiempo t_i .

Los datos clínicos utilizados para comparar el modelo DMT2 con la prueba PGIGI se obtuvieron de Carpentier *et al.* [62]. En esta prueba, la glucosa fue administrada por vía intravenosa en un total de 7 sujetos con DMT2 (*i.e.* $n_p = 7$). Por lo tanto, la entrada de glucosa se definió como una tasa continua de glucosa a través de r_{IVG} mientras que $OGC_0 = 0$. La duración de la prueba fue de 270 minutos, distribuidos de la siguiente manera: en los minutos 0 – 30 se consideró un período de muestreo basal donde $r_{IVG} = 0$. Después de esto, la graduación del suministro intravenoso de glucosa se llevó a cabo con $r_{IVG} = 1, 2, 3, 4, 6, \text{ y } 8$ (mg/dL)/min por un período de 40 minutos para cada tasa. Las condiciones para la inicialización del modelo fueron $G_{PV}^B = G_{PV}(0) = 157.5$ mg/dL, y $I_{PV}^B = I_{PV}(0) = 13.02$ mU/L.

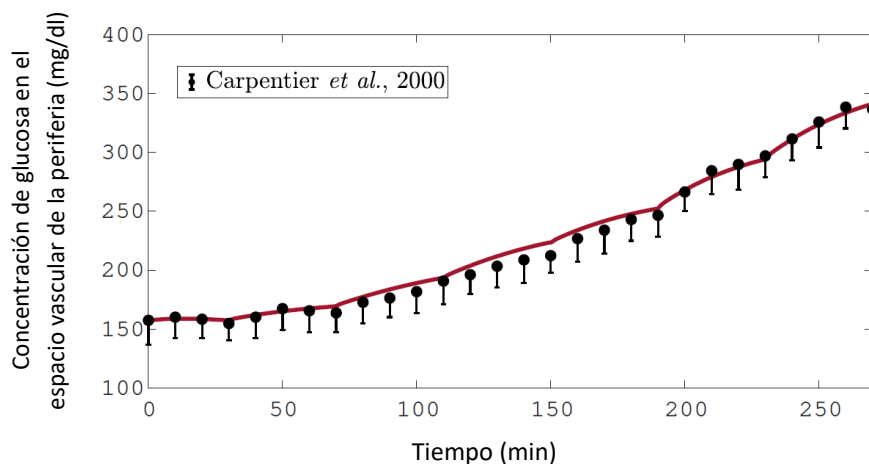


Figura 3.3 Simulación de una prueba PGIGI. La línea continua representa la simulación numérica del modelo de DMT2. Los puntos representan la media \pm SEM de la concentración de glucosa en pacientes con DMT2, estos datos fueron tomados de Carpentier *et al.* [62].

En la Figura 3.3 se observa la simulación del modelo de T2DM para la prueba PGIGI. Como se puede ver, la respuesta del modelo no es significativamente diferente de los datos clínicos reportados por Carperntier *et al.* [62]. Más aún, el valor absoluto de la diferencia máxima entre la simulación y los datos clínicos es de 9.4 mg/dL, lo cual es congruente con el valor $\sigma = 5.37$ mg/dL obtenido para esta prueba.

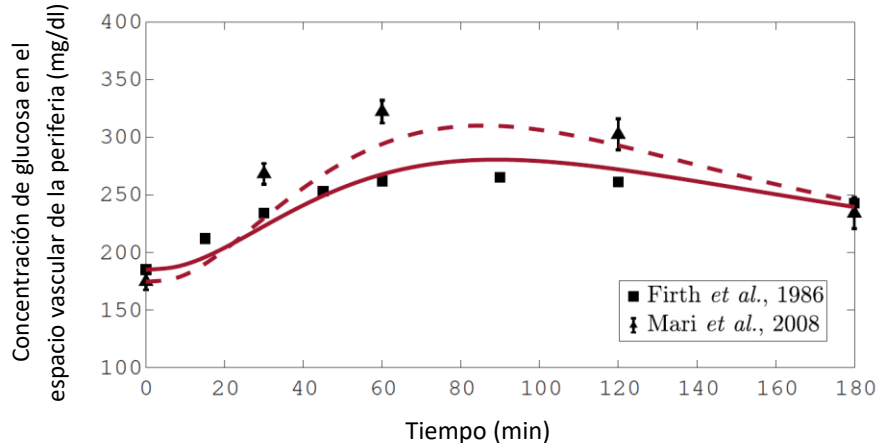


Figura 3.4 Simulación de 25g y 75g-OGTT. En este gráfico, las líneas sólidas y las líneas discontinuas representan la simulación del modelo T2DM durante una prueba de 25g y 75g-OGTT, respectivamente. Los triángulos representan el valor medio \pm SEM. Los datos para las pruebas 25g y 75g-OGTT fueron tomados de Mari *et al.* [64], y Firth *et al.* [63], respectivamente.

Los datos clínicos utilizados para comparar el modelo DMT2 con la prueba OGTT se obtuvieron de Firth *et al.* [63] y Mari *et al.* [64]. En estas pruebas, las cargas de 50 y 75 g de glucosa oral fueron consumidas por un total de 13 y 46 sujetos con DMT2, respectivamente (*i.e.* $n_p = 13$ y $n_p = 46$). Por lo tanto, la entrada de glucosa es la cantidad de glucosa en mg introducida al sistema a través de OGC_0 , mientras que $r_{IVG} = 0$. Para la prueba OGTT, la duración de la simulación fue 180 minutos. Las condiciones de inicialización para la prueba de 50g-OGTT fueron $OGC_0 = 50,000$ mg, $G_{PV}^B = G_{PV}(0) = 185$ mg/dL y $I_{PV}^B = I_{PV}(0) = 14$ mU/L. Mientras que para la prueba 75g-OGTT, las condiciones fueron $OGC_0 = 75,000$ mg, $G_{PV}^B = G_{PV}(0) = 176$ mg/dL, y $I_{PV}^B = I_{PV}(0) = 11.2$ mU/L.

La Figura 3.4 muestra la simulación del modelo T2DM para la prueba OGTT a diferentes dosis. De manera similar a los datos clínicos observados, la respuesta del modelo se eleva a un pico máximo aproximadamente a los 80 minutos después del

estímulo de 50 g y 75 g de glucosa oral. Los valores de σ para el OGTT de 50 y 75 g son 16.84 mg/dL, y 13 mg/dL, respectivamente. Como puede verse, después de la ingesta de glucosa, la respuesta del modelo es relativamente lenta, con un pico máximo aproximadamente a los 80 minutos después de la estimulación de la glucosa. Comparando lo anterior con los resultados de la prueba PGIGI, el aumento de la glucemia en el OGTT es más lento. Lo anterior se debe a que el proceso de digestión, después de una ingesta de glucosa, induce un retraso proporcional a la tasa de aparición de la glucosa en el intestino.

Según la guía de la Organización Mundial de la Salud para pruebas de diagnóstico de DM, una concentración de glucosa en ayunas 126 mg/dL es característica en la DM, por lo tanto, los pacientes con esta concentración de glucosa deben someterse a una prueba 75g-OGTT para el diagnóstico de DM [65]. Representaciones de esta prueba se puede ver en la Figura 3.2 y 3.4, donde después de dos horas del consumo de glucosa, la línea discontinua mostró una concentración de glucosa mayor a 140 mg/dL. Este es un comportamiento característico de la DMT2 que contrasta con el de un sujeto sano, ya que en una persona sana con una homeostasis normal la concentración de glucosa debe ser menor a 140 mg/dL después de dos horas de la ingesta de glucosa.

Basados en los valores de la función σ y en el comportamiento de las curvas simulación ante perturbaciones intravenosas y orales de glucosa se sigue que el modelo emula las variaciones de la glucemia que se observan durante las pruebas PGIGI, y OGTT en pacientes con DMT2. Más aún, dado que cada una de las tasas metabólicas sensibles fue ajustada individualmente a un conjunto de datos clínicos, se sigue que el modelo emula la fisiopatología de la DMT2 y puede ser utilizado para predecir el comportamiento de la glucemia en este padecimiento.

El modelo de DMT2 desarrollado en este Capítulo está basado en la técnica de modelado de fármacos. La descripción de cada uno de los procesos metabólicos a nivel órgano permiten que la conexión con un modelo FC-FD sea natural. Por lo anterior, este modelo es apto para ser utilizado para predecir el efecto hipoglucemiante de algunos hipoglucemiantes orales cuyas rutas metabólicas objetivo coincidan con las rutas metabólicas sensible (*e.g.* el Metformin).

Esta página se ha dejado en blanco intencionalmente.

Capítulo 4

Modelo PKPD del Metformin.

Para lograr los objetivos de control de la glucemia, los pacientes con DM necesitan llevar a cabo una terapia que le permita disminuir su glucemia. En particular para la DMT2, la terapia puede consistir en medicamentos orales, insulina exógena o una combinación de los dos anteriores. Sin embargo, el mayor reto del control de la glucemia es determinar la cantidad exacta de medicamento a suministrar, lo cual no es una tarea trivial. Por lo anterior, el estudio de la distribución, metabolización, absorción y eliminación de los fármacos para la DM mediante modelos PKPD es de interés primordial para llevar a cabo una prescripción y aplicación de la manera más eficiente posible. En este capítulo el modelo de DMT2 será conectado a un modelo PKPD de metformin. El objetivo es utilizar un modelo matemático determinista para emular la dinámica de la glucemia de un paciente con DMT2 sometido a una perturbación de glucosa y una dosis mínima de Metformin.

4.1 Tratamiento farmacológico de la DMT2

Cuando un paciente se diagnostica con DM, se debe establecer una terapia que le permita lograr los objetivos del control de la glucemia de manera segura. En la Figura 4.1 se puede observar un esquema farmacológico para establecer la terapia en pacientes con DMT2 de recién diagnóstico. Como se puede observar, para la DMT2 existe una gran variedad de opciones farmacológicas para el control de la glucemia. Según la guía de la ADA, un paciente con DMT2 puede ser tratado farmacológicamente de dos formas: *i)* monoterapia, utilizando un fármaco oral que permitan disminuir la glucemia (*i.e.* hipoglucemiantes orales) o solamente insulina exógena y *ii)* terapia múltiple, utilizando una combinación de dos o más hipoglucemiantes orales con o sin insulina exógena [7]. Principalmente, la decisión entre una y otra terapia dependerá del nivel de descontrol glucémico del paciente. Sin embargo, en este trabajo de investigación nos enfocaremos en la terapia múltiple de insulina y metformin ya que es la más ampliamente utilizada en la actualidad.

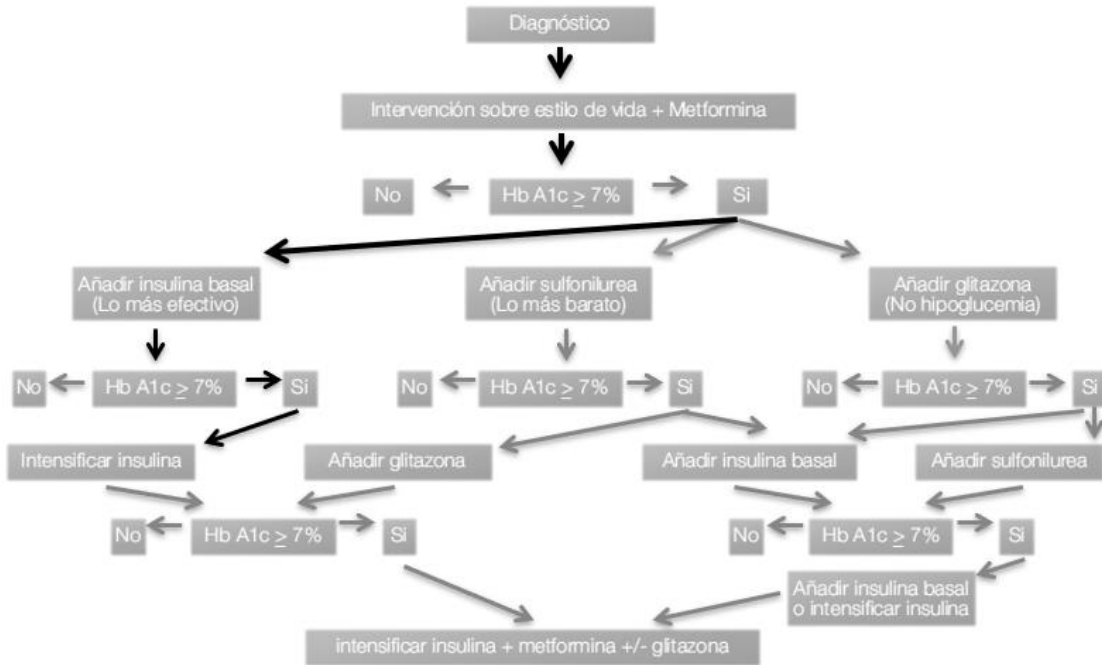


Figura 4.1 Esquema farmacológico para el tratamiento del paciente con DMT2. Las flechas negras indican el esquema a seguir en esta investigación doctoral. Esquema adaptado de Llave Gomero, 2008 [70].

Como lo indica su nombre, los hipoglucemiantes orales (HO) son medicamentos que se suministran de manera oral y cuya función es disminuir la glucemia. Actualmente en el mercado existen seis diferentes grupos de hipoglucemiantes orales [70]: Sulfonilureas, Biguanidas, Inhibidores de las alfa-glucosidasas, Meglitinidas, Glitazonas e Inhibidores de la DPP-IV. Cada uno de estos grupos se diferencian entre sí por los órganos en donde actúan (*i.e.* órganos blanco) y la forma en la actúan sobre ellos. La Tabla 4.1 contiene una breve descripción del mecanismo de acción de los seis grupos de HO. Como se puede observar, cada uno de ellos regula el incremento de la glucemia actuando en alguna de las rutas metabólicas que se encuentran alteradas en la DMT2.

Según la guía de tratamiento de la ADA, después de que un paciente es diagnosticado con DMT2 el tratamiento inicial consiste en la modificación del estilo de vida (*i.e.* dieta y ejercicio) más una dosis de Metformin [7]. El Metformin es un hipoglucemiante oral del grupo de las Biguanidas, las cuales consiguen el efecto hipoglucemiante con acciones que no involucran al páncreas. Un esquema del mecanismo de acción del Metformin se puede observar en la Figura 4.2.

TIPO DE HO	MECANISMO DE ACCIÓN
Sulfonilureas	Estimula la secreción de insulina y potencia la sensibilidad a la insulina actuando sobre los receptores de insulina.
Biguanidas	Inhibe la producción de glucosa hepática durante el ayuno y absorción intestinal de glucosa. Potencia la sensibilidad a la insulina periférica.
Inhibidores de las alfa-glucosidasas	Disminuye la absorción intestinal de glucosa mediante la inhibición de las enzimas que actúan en el desdoblamiento de los oligosacáridos.
Meglitinidas	Estimulan la secreción de insulina inhibiendo los canales de potasio.
Glitazonas	Disminuye la resistencia a la insulina mediante la activación de receptores de insulina PPAR-gamma.
Inhibidores de la DPP-IV	Retrasa la inactivación de las incretinas mejorando la función secretora de insulina de las células beta.

Tabla 4.1 Mecanismos de acción de los hipoglucemiantes orales. Según al grupo al que pertenezcan los HO regulan la glucemia mediante distintos mecanismos de acción en diferentes órganos blanco.

Actualmente, Metformin es el medicamento más ampliamente utilizado para tratar la DMT2 debido a que es muy económico, con un riesgo nulo de presentar una hipoglucemia crítica y particularmente bueno para pacientes con sobrepeso [26]. Según indicaciones de la ADA, el tratamiento con Metformin debe comenzar a una dosis baja y su toma debe ser junto con las comidas. La dosis inicial de la metformina es de 500 mg y la dosis máxima de 2550 mg por día [7]. Sin embargo, mediante el uso de metformina en monoterapia solo es posible disminuir en 55 mg/dl la glucemia basal [71] y de 1 a 2% la hemoglobina glucosilada [6].

Comúnmente las múltiples afectaciones fisiopatológicas de la DMT2 no pueden ser corregidas con un solo fármaco [71]. Por lo tanto, cuando no es posible alcanzar el objetivo de control con monoterapia de Metformin es necesario hacer terapia múltiple combinando el Metformin con otros HO o con insulina (ver Figura 4.1). De todas las posibles combinaciones, el Metformin con insulina exógena es la de primera elección en pacientes que no se controlan con monoterapia ni con combinación de HO [7].

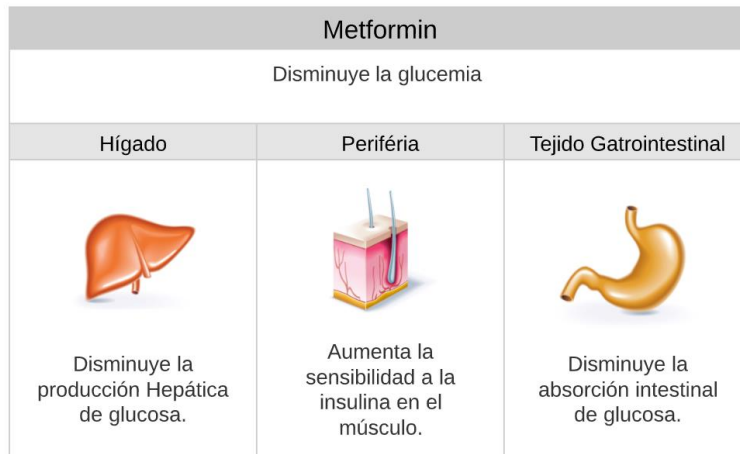


Figura 4.2 Mecanismo de acción de la Metformina. La Metformina tiene tres órganos o tejidos blanco, el hígado, el tejido periférico y el gastrointestinal. En cada uno de ellos actúa mediante la disminución o el potenciamiento de sus tasas metabólicas.

El cambio de monoterapia de Metformin a terapia combinada con insulina debe hacerse en forma oportuna cuando [7]: *i)* no se alcanza la meta de control glucémico con la dosis media de un solo fármaco en un plazo de 2 a 3 meses, *ii)* la concentración de glucosa en ayuno es mayor a 300 mg/dl, *iii)* HbA1c es mayor a 10% o *iv)* el paciente tiene síntomas de hiperglucemia.

En la terapia múltiple de Metformin con insulina, la insulina puede ser suministrada de dos posibles maneras: mediante inyecciones diarias o mediante un suministro continuo utilizando una bomba de insulina. Particularmente, esta última ha mostrado ser más segura y eficaz en comparación con el régimen diario de inyecciones múltiples [72]. Más aún, el uso de bombas de insulina ha mostrado reducir la aparición de hipoglucemias nocturnas en comparación con el tratamiento mediante inyecciones diarias.

Si bien, las guías permiten determinar un esquema de tratamiento farmacológico en pacientes con DMT2, estas no especifican la cantidad de medicamento que debe ser suministrado para lograr los objetivos de control. Lo anterior no es un problema trivial ya que una dosis inadecuada de medicamento puede tener repercusiones graves en la salud del paciente. Especialmente una dosis elevada de insulina puede llevar al paciente a una condición de hipoglucemia crítica que puede desencadenar un coma diabético o la muerte. Debido a lo anterior, el estudio de las características dinámicas de la insulina o el Metformin, tales como su transporte, disposición,

metabolización o eliminación son de interés primordial para el médico que desea llevar a cabo la prescripción y aplicación de los medicamentos de la manera más eficiente posible. Una forma de predecir la dinámica de la intensidad del efecto de una droga en el cuerpo es mediante el modelado PKPD. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada para la optimización del régimen de dosificación [73] y en particular, para este trabajo de investigación, se aplicará esta técnica para modelar el efecto de una dosis mínima de Metformin sobre la dinámica de la glucemia de un paciente con DMT2.

4.2 Modelado PKPD del Metformin.

En la literatura existen varios modelos que describen la farmacología del Metformin, una revisión no exhaustiva de estos modelos se puede encontrar en [73]. Uno de los modelos más completos es el de Sun *et al.*, el cual es una adaptación de un modelo FC-FD de Metformin originalmente desarrollado para ratones [74] con un modelo PB-PKPD de la dinámica de la glucemia [75]. En esa contribución, el modelo PKPD de Metformin fue conectado al modelo compartimental de DMT2 desarrollado por Vahidi *et al.* [37], mostrando una gran similitud entre los datos clínicos y la simulación numérica del modelo. Por lo anterior, en esta investigación se decidió conectar el modelo propuesto en Sun *et al.* con el modelo de DMT2 para observar el efecto hipoglucemiante del Metformin.

4.2.1 Descripción del modelo matemático.

El modelo matemático de Sun *et al.* se puede describir a través de sus partes individuales, la farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) [75]. A grandes rasgos, la parte PK permite emular la variación de la concentración de Metformin a través de los diferentes órganos implicados en la distribución del fármaco en el cuerpo después de su ingreso en el cuerpo. Mientras que la parte PD describe la relación entre la cantidad de Metformin y su efecto hipoglucemiante en pacientes con T2DM después de administración oral. A continuación, cada una de estas partes será explicada con mayor detalle.

En la Figura 3.3 se puede observar un esquema de la parte PK del modelo de Metformin. Para este modelo solo los compartimentos gastrointestinal, hígado y periferia fueron considerados, ya que son los órganos blanco del Metformin, es decir, los órganos en los que el Metformin se distribuye y metaboliza.

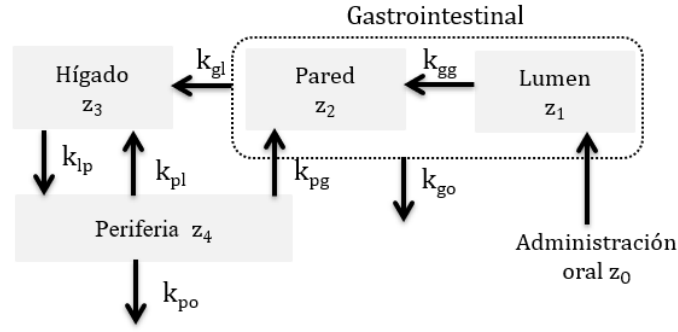


Figura 4.3 Modelo FC del Metformina después de su administración oral. Los cuadros representan los compartimentos en los cuales se cuantifica la cantidad de metformin. Mientras que las flechas indican la dirección de flujo de la tasa de intercambio de Metformin entre los compartimentos. Figura adaptada de Sun *et al.*, 2011 [75].

Como se puede observar, tras la ingesta oral el Metformin aparece en plasma a una tasa z_0 . Primero entra al lumen gastrointestinal y después se distribuye hacia la pared gastrointestinal, el hígado y el tejido periférico a sus respectivas tasas constantes k_{gg} , k_{gl} y k_{lp} . Al llegar a la periferia, una cantidad de Metformin presente en el tejido periférico regresa al hígado y a la pared gastrointestinal, lo anterior se da a las respectivas tasas constantes k_{pl} y k_{pg} . Finalmente, la depuración del Metformin se lleva a cabo mediante la excreción fecal y urinaria a las tasas constantes k_{go} y k_{po} . Después de esta distribución, la cantidad de Metformin en el lumen, la pared gastrointestinal, el hígado y la periferia se cuantifica como z_1 , z_2 , z_3 y z_4 , respectivamente. Debe notarse que en los compartimentos se cuantifica la cantidad de Metformina y no la concentración, por lo tanto, no es necesario incluir los volúmenes de sangre en los compartimentos. Tomando en cuenta lo anterior, la PK del modelo de la Figura 3.3 se describe por el siguiente conjunto de EDOs:

$$\frac{dz_1}{dt} = -z_1(k_{go} + k_{gg}) + z_0 \quad (4.1)$$

$$\frac{dz_2}{dt} = z_1k_{gg} + z_4k_{pg} - z_2k_{gl} \quad (4.2)$$

$$\frac{dz_3}{dt} = z_2k_{gl} + z_4k_{pl} - z_3k_{lp} \quad (4.3)$$

$$\frac{dz_4}{dt} = z_3k_{lp} - z_4(k_{pl} + k_{pg} + k_{po}) \quad (4.4)$$

La tasa de aparición de Metformin entra plasma, está dada por la siguiente fórmula [75]:

$$z_0(t) = A'e^{-\alpha't} + B'e^{-\beta't}, \quad (4.5)$$

en donde α' , β' , A' y B' son parámetros constantes determinados por la cantidad consumida de Metformin. Particularmente para esta investigación, se desea analizar la cinemática del Metformin para una dosis de 500 mg. Por lo tanto, los valores de los parámetros de la Ecuación (4.5) fueron agrupados en $\theta = [A', B', \alpha', \beta']^T$ y determinados mediante un ajuste utilizando la técnica LSM con enfoque estático del Capítulo 2.

Para el ajuste, los datos clínicos fueron tomados de Lee y Kwon [76], en donde después de la ingesta de 500 mg de Metformin, la cantidad de medicamento en plasma fue medido en un grupo de 22 voluntarios (*i.e.* $n_p = 22$). En total, el estudio tuvo una duración de 10 horas, comenzando al minuto cero con la ingesta del medicamento y 12 g de azúcar para mantener la glucosa basal. Las muestras de sangre para determinar la cantidad de Metformin fueron tomadas del antebrazo del paciente a las 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 h después de la administración del medicamento. Para este caso particular, la función objetivo fue considerada con la forma de la Ecuación (3.2), sin embargo, y_k se tomó como la cantidad de Metformin [36], y z_k como el tiempo al que se tomó la muestra correspondiente. Nuevamente, la minimización de la función objetivo se resolvió con la función *lsqcurvefit* y el algoritmo iterativo utilizado para encontrar $\hat{\theta}$ fue 'Trust-region reflective' [46].

La Tabla 4.2 contiene el valor de los parámetros $\hat{\theta}$ tras el ajuste del modelo PK. Utilizando el valor de estos parámetros la curva resultante de la Ecuación (4.5) fue graficada y comparada con los datos clínicos de Lee y Kwon [76]. Esta comparación se puede encontrar en la Figura 4.3. Como se puede observar, el ajuste de la curva a los datos clínicos es aceptable. Esta curva reproduce el característico pico máximo de concentración de Metformin que se alcanza a las 2 horas de su consumo. Más aún, el tiempo de vida característico del de Metformin se puede observar en la figura con un valor aproximado a 12 horas. Por lo anterior, los valores de $\hat{\theta}$ fueron utilizados en la Ecuación (4.5) para reproducir la dinámica de la aparición de Metformin en plasma.

FUNCIÓN	$\hat{\theta}$
$z_0(t, \hat{\theta})$	[27 000, 27 000, 0.06, 0.1]

Tabla 4.2.- Vector de parámetros de z_0 . La tabla muestra los valores de los parámetros que minimizan la suma residual de los cuadrados de la función objetivo (3.2) con los datos de Lee y Kwon [76].

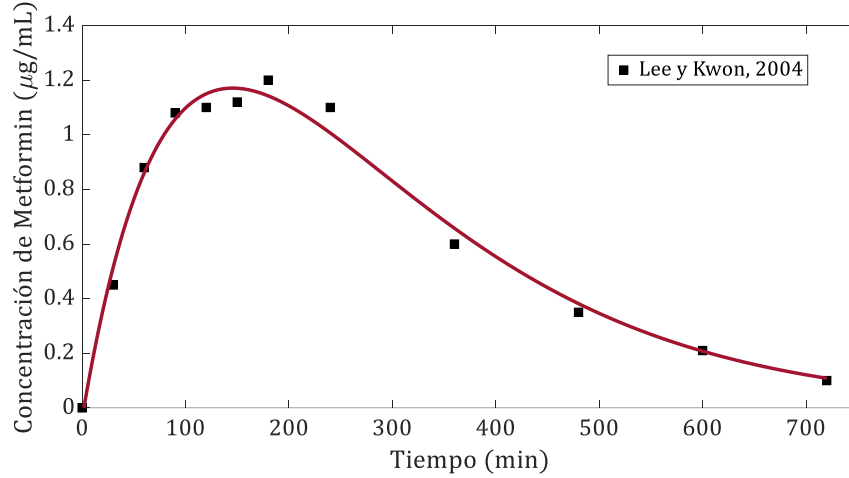


Figura 4.4.- Tasa de aparición de Metformin en plasma. Para esta simulación se considera que al minuto cero existe una ingesta oral de una dosis única de 500mg.

Para modelar la parte farmacodinámica, se utilizaron las ecuaciones de Hill para relacionar la cantidad de Metformin en cada compartimento con el efecto hipoglucemiante sobre las rutas metabólicas blanco. Las ecuaciones son las siguientes:

$$E_{GI} = (v_{GI,max}A_{GI}^{n_{GI}})/(\varphi_{GI,50}^{n_{GI}} + A_{GI}^{n_{GI}}), \quad (4.6)$$

$$E_L = (v_{L,max}A_L^{n_L})/(\varphi_{L,50}^{n_L} + A_L^{n_L}), \quad (4.7)$$

$$E_S = (v_{S,max}A_S^{n_S})/(\varphi_{S,50}^{n_S} + A_S^{n_S}), \quad (4.8)$$

con $A_{GI} = k_{gg}z_1$, $A_L = k_{gl}z_3$ y $A_S = z_4$. En las ecuaciones (4.6) –(4.8), E_{GI} , E_P y E_L representan un factor de penalización la contribución de la estimulación de glucosa por el tracto gastrointestinal, la estimulación de glucosa en el tejido periférico y la inhibición de la producción de glucosa en el hígado, respectivamente. El resto de los términos representan lo siguiente: $v_{GI,max}$, $v_{L,max}$ y $v_{S,max}$ son el efecto máximo del metformin, $\varphi_{GI,50}^{n_{GI}}$, $\varphi_{L,50}^{n_L}$ y $\varphi_{S,50}^{n_S}$ es la cantidad de metformin que produce el 50% de su efecto máximo y A_{GI} , A_L y A_S son constantes. El valor del resto de los parámetros que describen la PKPD del Metformin fueron obtenidos directamente de lo propuesto en Lee y Kwon [76]. Estos valores se encuentran en la Tabla 4.3.

Como puede verse en las ecuaciones (4.6) – (4.8), como resultado del modelo PKPD de Metformin, tenemos un conjunto de tres funciones que dependen de la concentración del medicamento en cada uno de los compartimentos. Estas funciones indican el valor de la penalización de la ruta metabólica que es blanco del medicamento, por lo que

para observar el efecto del Metformin sobre la glucemia, estas funciones deben ser consideradas dentro de las tasas metabólicas del modelo.

PARTE PK		PARTE PD	
PARÁMETRO	VALOR NOMINAL	PARÁMETRO	VALOR NOMINAL
k_{go}	$1.88e - 03$	$v_{L,max}$	0.378
k_{gg}	$1.85e - 03$	$v_{GI,max}$	0.486
k_{pg}	4.13	$v_{P,max}$	0.148
k_{gl}	0.458	$\varphi_{L,50}$	521
k_{pl}	$1.01e - 02$	$\varphi_{GI,50}$	431
k_{lp}	0.910	$\varphi_{P,50}$	1024
k_{po}	0.509	n_L	5
		n_{GI}	2
		n_P	5

Tabla 4.3 Parámetros nominales del modelo PKPD. Según al grupo al que pertenezcan los HO regulan la glucemia mediante distintos mecanismos de acción en diferentes órganos blanco.

4.3 Interconexión del modelo de Metformin con modelo de DMT2.

Como se mencionó anteriormente, las tasas metabólicas blanco del Metformin son la tasa de absorción de glucosa por el estómago, la producción hepática de glucosa y la toma de glucosa periférica. Estas tasas metabólicas tienen su función equivalente en el modelo a través de r_{GGU} , r_{HGP} y r_{PGU} . Por lo tanto, para observar el efecto hipoglucemiante sobre la glucosa de un paciente con DMT2 se realizó una conexión del factor de penalización con las tasas metabólicas correspondientes. Lo anterior se realizó de la misma forma que en [75] utilizando las siguientes funciones:

$$r_{GGU}^{PKPD} = (1 + E_{GI}) r_{GGU} \quad (4.9)$$

$$r_{HGP}^{PKPD} = (1 - E_L) r_{HGP} \quad (4.10)$$

$$r_{PGU}^{PKPD} = (1 + E_S) r_{PGU} \quad (4.11)$$

De este modo, cuando la concentración de Metformina en el cuerpo es nula, entonces la tasa metabólica permanecerá inalterada (*i.e.* $r^{PKPD} = r$). Sin embargo, mientras exista una concentración de Metformin en el cuerpo, entonces $r^{PKPD} \neq r$ y la tasa se verá potenciada o disminuida (dependiendo del signo que afecta a la función E).

En este sentido, para la conexión del modelo PKPD del Metformin con el modelo de DMT2 se debe sustituir las tasas metabólicas r_{GGU} , r_{HGP} y r_{PGU} por r_{GGU}^{PKPD} , r_{HGP}^{PKPD} y r_{PGU}^{PKPD} , respectivamente. Al realizar esta sustitución, entonces el nuevo vector de estados (\hat{x}) se define como:

$$\hat{x} = [G_{BV}, G_{BI}, G_H, G_L, G_K, G_{PV}, G_{PI}, G_G, G_{PN}, I_B, I_H, I_L, I_K, I_{PV}, I_{PI}, I_G, I_{PN}, \Gamma^N, \omega, \omega_G, M_{HGP}^I, M_{HGU}^I, F_2, P, I, Q, G_S, r_{OGA}, z_1, z_2, z_3, z_4], \quad (4.12)$$

en donde: $x(t) = [x_1(t), x_2(t), \dots, x_{32}(t)]^T \in D \subset \mathbb{R}^{32}$ es semidefinida positiva, lo que significa que pertenece al subconjunto \mathbb{R}_+^{32} .

Utilizando la definición de estados de la Ecuación 4.12, el espacio de estados queda como:

$$\dot{\hat{x}}(t) = G(\hat{x}(t); \pi, \eta, \phi), \quad \hat{x}(t_0) = \hat{x}_0, \quad (4.13)$$

en donde $G(\hat{x}(t); \pi, \eta, \phi) : \rightarrow \mathbb{R}^{32}$ determina la evolución en el tiempo de \hat{x} desde la condición inicial (\hat{x}_0) y $\phi \in \Phi \subset \mathbb{R}^{20}$ son los todos los parámetros del modelo PKPD.

4.4 Simulación del modelo de DMT2 con Metformin.

Anteriormente se mostró que el modelo de DMT2 es capaz de emula con éxito la dinámica de la glucosa ante una entrada intravenosa y oral de glucosa. Ahora, para observar la capacidad del modelo para emular el efecto hipoglucemiante del Metformin, se llevó a cabo una simulación del modelo de la Ecuación (4.13) y su evolución temporal se comparó con los datos de estudios clínicos realizados en pacientes con DMT2. Los datos clínicos utilizados fueron obtenidos de Williams-Herman *et al.*, 2012 [77]. En esta prueba clínica, la concentración de glucosa de 49 pacientes con DMT2 (*i.e.* $n_p = 49$) fue obtenida de una muestra de sangre del antebrazo. La prueba tuvo una duración de 180 minutos distribuidos de la siguiente manera: al minuto cero el modelo parte desde una condición basal, 5 minutos después los pacientes ingieren una pastilla de 500 mg de Metformin y 30 minutos después ingieren una cantidad de alimento equivalente a 75 g de glucosa. Por lo tanto, la entrada de Metformin es a través de z_0 y la entrada de glucosa es la cantidad de glucosa en mg introducida al sistema a través de OGC_0 , mientras que $r_{IVG} = 0$.

Las condiciones de inicialización del modelo se obtuvieron como en el Capitulo 2, con $OGC_0 = 75,000$ mg, $G_{PV}^B = G_{PV}(0) = 174$ mg/dL y $I_{PV}^B = I_{PV}(0) = 14$ mU/L. Las condiciones faltantes para las componentes de estado 28 – 32 fueron consideradas

iguales a cero. La función utilizada para simular numéricamente el modelo de la Ecuación (4.14) fue *ode45 (Dormand-Prince)* con paso variable en MATLAB. El tiempo de simulación se estableció como la duración del ensayo clínico. Los resultados de la simulación y su comparación con los estudios clínicos pueden observarse en la Figura 4.5.

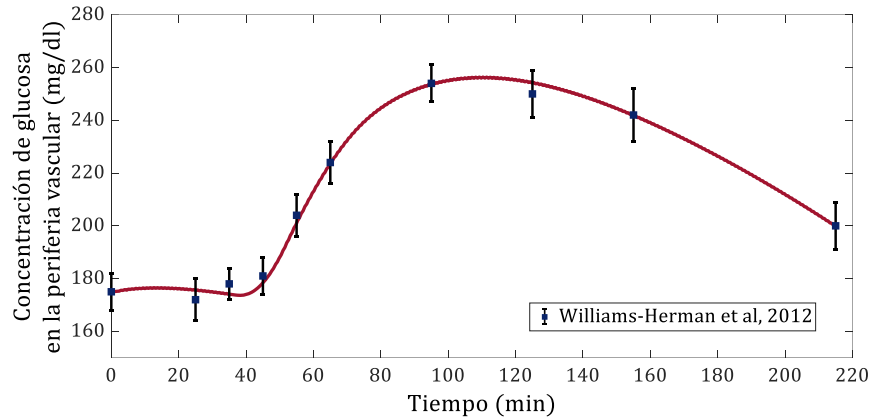


Figura 4.5 Simulación del modelo PKPD de Metformina conectada al modelo de DMT2. En este gráfico, las líneas sólidas representan la simulación del modelo, mientras que los cuadros representan el valor medio \pm SEM obtenido de los pacientes con DMT2. Los datos fueron tomados de Williams-Herman *et al.* [77].

Como puede observarse en la Figura 4.5, existe una alta correspondencia entre la simulación y los datos clínicos dados por Williams-Herman *et al.* De manera similar a los datos clínicos observados, el modelo comienza en un estado basal y después de la ingesta del medicamento la concentración de glucosa comienza a disminuir lentamente. Al minuto 35 los pacientes ingieren 75 g de glucosa por lo que la concentración de glucosa en sangre aumenta hasta alcanzar un pico a los 105 minutos. Esta simulación pudiera ser comparada con la presentada en la Figura 3.4, en donde de manera similar, los pacientes con DMT2 consumieron 75 g de glucosa. Al comparar ambas figuras podemos ver que, si bien la perturbación de glucosa es la misma, y el estado basal es muy aproximado entre ellas, el pico de la concentración de glucosa no alcanza el mismo valor. Para el caso de los pacientes con DMT2 sin tratamiento la glucosa alcanza un valor aproximado a los 300 mg/dL. Lo anterior contrasta con el valor pico de 250 mg/dL en pacientes bajo tratamiento de Metformin.

Con base a todo lo anterior, se puede observar que el modelo de la Ecuación (4.13) predice la dinámica de la glucosa de un paciente con DMT2 sometido a una carga de glucosa y una dosis de 500 mg de Metformin. Por lo que este modelo podría ser

utilizado para predecir el efecto de la monoterapia con Metformin o de la terapia combinada de Metformin y una dosis continua de insulina.

Capítulo 5

Desarrollo del control robusto para el control de la glucemia.

En los capítulos pasados fue posible emular la dinámica de la glucemia en pacientes con DMT2 en terapia múltiple de Metformin con insulina. Sin embargo, aún no se ha determinado la dosis adecuada de insulina que debe ser suministrada para lograr la regulación de la glucosa en la DMT2. Este problema se puede resolver aplicando teoría de control en donde el objetivo es determinar la tasa de insulina (entrada de control) que se debe administrar para que la dinámica de la glucosa de un sujeto con DMT2 (planta) siga el comportamiento de una referencia glucémica de un sujeto sano, a pesar de diferentes condiciones fisiológicas (*i.e.* incertidumbres paramétricas), ingesta oral de glucosa u otros factores exógenos (*i.e.* perturbaciones acotadas). En este capítulo se abordará el desarrollo de controladores robustos mediante la técnica de control H_∞ para la regulación de la glucemia en la DMT2. Primero se obtienen los controladores de orden alto, considerando un suministro de insulina subcutánea e intravenosa. Después, de estos controladores se obtuvieron modelos de orden reducido mediante el proceso de truncación balanceada. Finalmente, el sistema de control fue simulado numéricamente probando robustez ante perturbaciones por la ingesta de alimento y variaciones paramétricas de la planta.

5.1 Planteamiento del problema de control

El control H_∞ es una técnica cuya formulación se basa en la síntesis de un control retroalimentado que minimiza la norma H_∞ de la función de transferencia del sistema a controlar [78]. Bajo el diseño H_∞ , el sistema de control debe ser capaz de mantener su estabilidad y desempeño a pesar de las múltiples incertidumbres paramétricas del modelo y/o las perturbaciones. Para el caso particular de esta investigación, el modelo o planta sobre el que se realizará el control es el modelo de DMT2 conectado al modelo PKPD del Metformin. En este modelo la fuente de incertidumbre paramétrica es la variabilidad interpaciente. Mientras que la fuente de las perturbaciones al

sistema son la ingesta de alimentos y el ruido del sensor de glucosa conectado a la salida de la planta.

Según la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos [25], un paciente con DMT2 se dice que está controlado cuando se cumple lo siguiente: *i)* su concentración de glucosa basal en menor a 100 mg/dL, *ii)* su concentración de glucosa después de dos horas de la ingesta de alimento es menor a 140 mg/dL y *iii)* su hemoglobina glucosilada es menor o igual a 6.5%. Las dos primeras condiciones se refieren al control de la glucemia en un lapso de horas, mientras que la tercera se logra naturalmente cuando en promedio, la glucemia del paciente se ha mantenido en un intervalo adecuado en el lapso de varios meses. Particularmente esta investigación se enfocará en las dos primeras condiciones. La primera condición se refiere al control del sistema en estado estacionario, mientras que la segunda se enfoca en el control del régimen transitorio cuando el sistema es perturbado por una carga de glucosa. De manera natural, el proceso de metabolización de un sujeto sano permite cumplir ambas condiciones.

Con base en lo anterior, un planteamiento posible al problema de control en esta investigación es encontrar una terapia adecuada para que la glucemia del paciente con DMT2 se comporte de manera similar a la glucemia de un sujeto sano. Es decir, el problema de control se puede plantear como un problema de seguimiento cuya entrada de control es una tasa continua de insulina, una dosis de Metformin o una combinación de los dos anteriores. El punto clave será determinar la tasa continua de insulina que debe ser suministrada para lograr el seguimiento con un error transitorio y estacionario cercano a cero. Para el suministro se considerarán dos vías posibles: subcutánea e intravenosa. La primera dará lugar a un controlador que pueda ser utilizado en dispositivos de control para cirugía ambulatoria, mientras que la segunda para micro-dispositivos de tecnología portátil.

5.1.1 Descripción de la planta o proceso a controlar

Para la síntesis del control se trabajará con un modelo nominal lineal e invariante en tiempo. Para obtener este modelo se realizó una expansión de las ecuaciones de estado no lineales de la Ecuación (4.13) alrededor del punto de operación (\hat{x}^{\sim}), el cual coincide con el estado basal normoglucémico del modelo de Alverhag y Martin. En este punto de operación se consideró que la entrada de insulina intravenosa, de glucosa oral y de Metformin son nulas (*i. e.* $r_{IV}^{\sim} = OG C_s^{\sim} = z_0^{\sim} = 0$) y por lo tanto el valor de las componentes del estado están determinadas son:

$$\hat{x}^{\sim} = [79.45, 46.79, 91.32, 100.44, 91.32, 89, 86.22, 89.23, 91.32, 15.29, 15.29, 21.64, 10.71, 13, 5.35, 15.29, 534.6, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 0.31, 0.25, 17.78, 0, 0, 0, 0, 0]^T. \quad (5.1)$$

Utilizando el punto de operación definido en la Ecuación (5.1) se realizó una aproximación de primer orden al sistema definido por la Ecuación (4.13). El sistema resultante es:

$$\dot{\hat{x}}_L(t) = A\hat{x}_L(t) + B_1 r_{IVI}(t) + B_2 OGC_0(t) + B_3 Z_0(t), \quad \hat{x}_L(t_0) = \hat{x}_{L_0}, \quad (5.2)$$

$$y_L(t) = C\hat{x}_L(t),$$

con:

$$A = \left. \frac{\partial G}{\partial \hat{x}} \right|_{\substack{\hat{x}=\hat{x}^{\sim} \\ r_{IVI}=r_{IVI}^{\sim} \\ OGC_0=OGC_0^{\sim} \\ z_0=z_0^{\sim}}}, \quad B_1 = \left. \frac{\partial G}{\partial r_{IVI}} \right|_{\substack{\hat{x}=\hat{x}^{\sim} \\ r_{IVI}=r_{IVI}^{\sim} \\ OGC_0=OGC_0^{\sim} \\ z_0=z_0^{\sim}}}, \quad (5.3)$$

$$B_2 = \left. \frac{\partial G}{\partial OGC_0} \right|_{\substack{\hat{x}=\hat{x}^{\sim} \\ r_{IVI}=r_{IVI}^{\sim} \\ OGC_0=OGC_0^{\sim} \\ z_0=z_0^{\sim}}}, \quad B_3 = \left. \frac{\partial G}{\partial z_0} \right|_{\substack{\hat{x}=\hat{x}^{\sim} \\ r_{IVI}=r_{IVI}^{\sim} \\ OGC_0=OGC_0^{\sim} \\ z_0=z_0^{\sim}}}$$

Como se puede observar en la Ecuación (5.2), el cuarto término del sistema en espacio de estados representa la tasa de entrada de Metformin al cuerpo. Si bien, esta tasa es una perturbación al sistema original, no es una perturbación indeseada y por lo tanto no se busca minimizar su efecto en el sentido H_{∞} . Por lo tanto, al considerar las funciones de transferencia que serán analizadas en el diagrama de control se considerará $Z_0 = 0$.

El diseño del controlador mediante H_{∞} requiere que el sistema a controlar esté expresado en el dominio de la frecuencia. Para lo anterior, se realizó una transformación de Laplace del sistema en (4.2). El modelo resultante está dado como:

$$Y_L(s) = (C(sI - A)^{-1}B_1)r_{IVI}(s) + (C(sI - A)^{-1}B_2)OGC_s(s), \quad (5.4)$$

en donde $s = j\omega$ es la variable compleja, I es la matriz identidad. Utilizando el sistema de la Ecuación (5.4), y aplicando el principio de superposición se obtuvieron las funciones de transferencia que capturan el efecto de la entrada de insulina (P_u) y la perturbación de glucosa oral (P_{GE}), estas son:

$$P_u = (C(sI - A)^{-1}B_1), \quad (5.5)$$

$$P_{GE} = (C(sI - A)^{-1}B_2), \quad (5.6)$$

Finalmente, el modelo a controlar está dado por las Ecuaciones (5.5) y (5.6), las cuales serán utilizadas como planta para la síntesis del control. En las siguientes secciones se resolverá el problema de control H_∞ robusto para un sistema con perturbaciones y parámetros nominales (*i.e.* control nominal) y para la familia de plantas generada a partir de la variación paramétrica de los parámetros de sensibilidad de la planta nominal (*i.e.* control robusto).

5.1.2 Control nominal

El planteamiento del problema de control nominal se define esquemáticamente como se observa en la Figura 5.1. Este esquema está basado en el propuesto por Ruiz Velázquez *et al.* [12]. Como se puede ver, el problema de control consiste en encontrar un controlador (K^0) que determine la tasa de suministro continuo de insulina (r_{IVI}) tal que la salida (y_L) de la planta nominal (P_u y P_{GE}) siga a la referencia de la glucemia de un paciente no diabético (ref) tan cerca como sea posible a pesar de las perturbaciones debidas a la ingesta de glucosa (OGC_s) y ruido debido a un sensor de glucosa (d_N). Lo anterior se traduce como un error (e) en estado estacionario muy cercano a cero a pesar de cambios en ref , OGC_s y d_N . Note que las funciones de transferencia K^0 y P_u son diferentes cuando se considera la ruta de suministro de insulina intravenoso o subcutáneo. El resto de las funciones de transferencia se mantienen sin cambios para ambas rutas de administración de insulina.

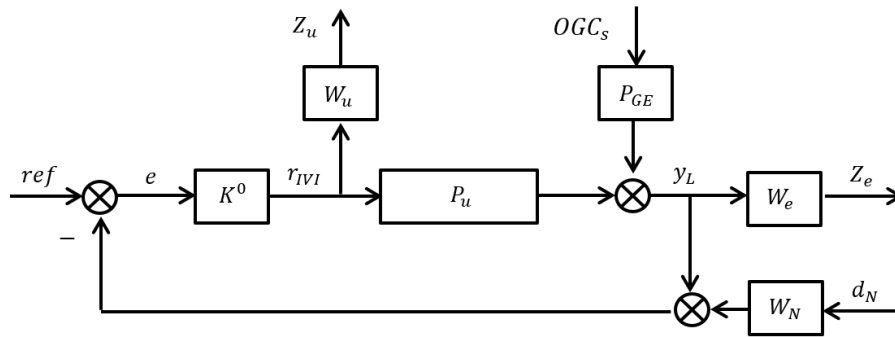


Figura 5.1 Diagrama de control nominal. En este diagrama los bloques muestran las funciones de transferencia que están involucradas en el proceso de regulación de la glucemia de un paciente con DMT2. Las flechas muestran la relación entre los bloques y la dirección de la transmisión de la señal. En este caso, las funciones P_u y P_{GE} son aquellas definidas por el valor nominal de sus parámetros.

Un requerimiento adicional se impuso al sistema de control para evitar el riesgo de hipoglucemia, este es realizar el seguimiento considerando una señal de control moderada (no excesiva). Para lograr lo anterior, se utilizará la técnica de H_∞ compuesta, la cual buscará minimizar la función de transferencia desde las entradas a las salidas del sistema, incluyendo la entrada de control [78]. Es importante hacer notar que la minimización de las señales no se lleva a cabo sobre todo el rango de frecuencias, en cambio solamente se hace sobre un rango de frecuencias de interés. Este rango de frecuencias fue definido mediante la introducción de funciones de peso variantes en frecuencia para las señales r_{IVI} , e y d_N , esto son $W_u(s)$, $W_e(s)$ y $W_N(s)$, respectivamente. Estas funciones se definieron como una variación de las presentadas en Quiroz *et al.* [15]:

$$W_u(s) = (4s + 0.1)/(s + 20) \quad (5.7)$$

$$W_e(s) = (2s + 0.020)/(0.05s + 0.013) \quad (5.8)$$

$$W_N(s) = 1/10000. \quad (5.9)$$

Para visualizar más claramente las entradas de perturbación que afectan la relación entrada/salida del sistema agrupado en G y la conexión del controlador, el diagrama de la Figura 5.1 se simplificó mediante una transformación lineal fraccional inferior (L-LFT por sus siglas en inglés). El diagrama resultante se encuentra en la Figura 5.2.

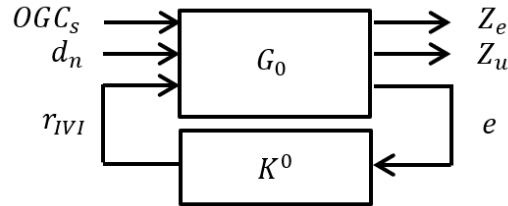


Figura 5.2 L-LFT para el problema de control nominal. En este diagrama se representan la función de transferencia de la planta generalizada y su interconexión con el controlador.

Como se puede observar, el controlador K^0 se muestra independiente del resto del sistema el cual es representado por una planta generalizada $G_0(s)$. Agrupando todas las salidas del sistema como $Z = [Z_e \ Z_u \ e]^T$ y las entradas del sistema como $q = [OG C_s \ d_N \ r_{IVI}]^T$, entonces del sistema L-LFT se tiene la siguiente relación:

$$Z = T_{Zq} q, \quad (5.10)$$

en donde $T_{Zq}(s)$ es la matriz dada por:

$$T_{Z\varrho}(s) = \begin{bmatrix} W_e P_{GE} & 0 & W_e P_u \\ 0 & 0 & W_u \\ -P_{GE} & -W_N & -P_u \end{bmatrix}. \quad (5.11)$$

Como se observa en la Ecuación 5.10, la matriz $T_{Z\varrho}$ relaciona las salidas y las entradas de perturbación del sistema. Debido a que queremos minimizar el efecto de las entradas de perturbación al sistema y la energía del controlador, entonces debemos encontrar una forma de calcular la magnitud de la matriz $T_{Z\varrho}$ y buscar un controlador que minimice su valor. Una forma de calcular la máxima ganancia de energía de un sistema es utilizando la norma H_∞ . Esta norma se define como el valor pico del mayor valor singular $\bar{\sigma}$ de la matriz de respuesta en frecuencia sobre todo el eje de frecuencias ω , esto es:

$$\|T_{Z\varrho}(s)\|_\infty := \sup_{\omega \in \mathbb{R}} \bar{\sigma}[T_{Z\varrho}(j\omega)]. \quad (5.12)$$

Utilizando la norma de la Ecuación (5.12) el problema de control nominal consiste en encontrar un control K^0 tal que:

$$\|T_{Z\varrho}(s)\|_\infty < \gamma, \quad \text{con} \quad \gamma < \gamma_0 := \min \|T_{Z\varrho}(s)\|_\infty < 1 \quad (5.13)$$

para cierto rango de frecuencias definido por las funciones de peso. Es importante hacer notar que la solución al problema de optimización de la Ecuación (5.13) no es única. Sólo basta con encontrar un controlador K^0 tal que la norma H_∞ en lazo cerrado sea menor a $\gamma < 1$ (*i.e.* control subóptimo).

Para calcular un controlador comenzaremos analizando el sistema en el espacio de estados que resulta de la L-LFT, este es:

$$\dot{\hat{x}}_L(t) = A\hat{x}_L(t) + B_1 OGC_s(t) + B_2 r_{IVI}(t), \quad (5.14)$$

$$z(t) = C_1 \hat{x}_L(t) + D_{11} OGC_s(t) + D_{12} r_{IVI}(t), \quad (5.15)$$

$$y_L(t) = C_2 \hat{x}_L(t) + D_{21} OGC_s(t). \quad (5.16)$$

De las ecuaciones (5.14-5.16) se puede obtener la función de transferencia $G_0(s)$ que puede expresarse en forma de una matriz generalizada, esto es:

$$G_0(s) := C(sI - A)^{-1}B + D = \left[\begin{array}{c|cc} A & B_1 & B_2 \\ \hline C_1 & D_{11} & D_{12} \\ C_2 & D_{21} & 0 \end{array} \right], \quad (5.17)$$

$$\text{con } B = [B_1 \quad B_2], C = [C_1 \quad C_2]^T \text{ y } D = \begin{bmatrix} D_{11} & D_{12} \\ D_{21} & 0 \end{bmatrix}.$$

Para sintetizar el control nominal considerando un suministro intravenoso de insulina (K_{IV}^0), la entrada de control r_{IVI} se conectó a la Ecuación (2.11), la cual describe la dinámica de la insulina en corazón y pulmones. Mientras que, para el control nominal que considera un suministro de insulina subcutánea (K_{SC}^0), la función r_{IVI} se conectó a la Ecuación (2.14), la cual describe la dinámica de la insulina en el espacio vascular del tejido periférico. Dependiendo del sitio de conexión de la entrada de control r_{IVI} se obtuvieron diferentes funciones de transferencia para P_u .

La construcción del controlador fue realizada siguiendo el procedimiento en Zhou *et al.* [78]. Primero, los siguientes incisos fueron probados para la matriz generalizada de la Ecuación (5.17):

1. El par (A, B_2) es estabilizable y (C_2, A) es detectable. Lo anterior fue verificado comprobando que las matrices de Hatus $[A - \lambda I \ B_1]$, $[A - \lambda I \ B_2]$ y $[A - \lambda I \ C_1]^T$, $[A - \lambda I \ C_2]^T$ tienen rango completo para todos los valores propios λ de la matriz A con parte real positiva.
2. Se cumple que $D_{12} = [0 \ I]^T$ y $D_{21} = [0 \ I]$.
3. Se cumple que $\begin{bmatrix} A - j\omega I & B_2 \\ C_1 & D_{12} \end{bmatrix}$ es de rango completo en las columnas para todo ω .
4. Se cumple que $\begin{bmatrix} A - j\omega I & B_1 \\ C_2 & D_{21} \end{bmatrix}$ es de rango completo en sus renglones para todo ω .

De lo anterior la primera condición es necesaria para la existencia de una función de control r_{IVI} que garantiza la estabilidad interna del sistema. Las demás condiciones garantizan la existencia de dos matrices Hamiltonianas que serán utilizadas a continuación para la síntesis del controlador K^0 , estas son:

$$H_\infty := \begin{bmatrix} A & \gamma^{-2} B_1 B_1^T - B_2 B_2^T \\ -C_1^T C_1 & -A^T \end{bmatrix}, \quad (5.18)$$

$$J_\infty := \begin{bmatrix} A & \gamma^{-2} C_1^T C_1 - C_2^T C_2 \\ -B_1 B_1^T & -A^T \end{bmatrix}. \quad (5.19)$$

Cada una de las matrices Hamiltonianas en (5.18) y (5.19) están asociada a una ecuación de Riccati cuyas soluciones están dadas respectivamente como:

$$X_\infty := \text{Ric}(H_\infty), \quad (5.20)$$

$$Y_\infty := \text{Ric}(J_\infty). \quad (5.21)$$

Utilizando estas soluciones se pueden construir una matriz de retroalimentación de estado F_∞ y una matriz de ganancia de observador L_∞ de la forma:

$$F_\infty := -B_2^T X_\infty, \quad (5.22)$$

$$L_\infty := -Y_\infty C_2^T. \quad (5.23)$$

Tomando las matrices:

$$Z_\infty = (I - \gamma^{-2} Y_\infty X_\infty)^{-1}, \quad (5.24)$$

$$\hat{A}_\infty := A + \gamma^{-2} B_1 B_1^T X_\infty + B_2 F_\infty + Z_\infty L_\infty C_2, \quad (5.25)$$

entonces el controlador K^0 subóptimo se define como la función de transferencia que se obtiene de la siguiente matriz generalizada:

$$K^0(s) = \left[\begin{array}{c|c} \hat{A}_\infty & -Z_\infty L_\infty \\ \hline F_\infty & 0 \end{array} \right]. \quad (5.26)$$

El proceso iterativo para la búsqueda del control se llevó a cabo utilizando la función *hinfsv* de las herramientas de control robusto de MATLAB. Como resultado, el control K_{IV}^0 que minimiza la función de la Ecuación (5.13) tiene un valor $\gamma = 0.0079$. De manera similar, el control K_{SC}^0 tiene un valor $\gamma = 0.0082$. Dado que el valor de γ es menor que uno, se asegura la estabilidad y el desempeño de la planta en lazo cerrado. Lo anterior se basa en el teorema de ganancia pequeña [78]. Ambos controladores tienen un orden de 131 y por este motivo sus funciones de transferencia no se muestran en este documento. Sin embargo, más adelante el orden de estos controladores nominales será reducido mediante el proceso de truncación balanceada.

5.1.3 Control robusto

El planteamiento del problema de control robusto se define esquemáticamente como se observa en la Figura 5.3. De manera similar al caso del control nominal, el problema de control robusto consiste en encontrar un controlador (K) que determine la tasa $r_{|VI}$ tal que $y_L = ref$ a pesar de las perturbaciones OGC_s y d_N . Sin embargo, para este caso particular, adicionalmente se espera que el sistema tenga un error (e) en estado transitorio y estacionario muy cercano a cero a pesar de variaciones paramétricas de la planta P_u y P_{GE} . Como se puede observar en la Figura 5.3, se ha considerado que el sistema tiene variaciones paramétricas no estructuradas de tipo multiplicativo. Las variaciones sobre P_u y P_{GE} se definen a través de Δ_P y Δ_{GE} , respectivamente. Junto a estas variaciones aparece las funciones de peso W_p y W_{GE} para definir el rango de frecuencias para las cuales se busca minimizar su efecto.

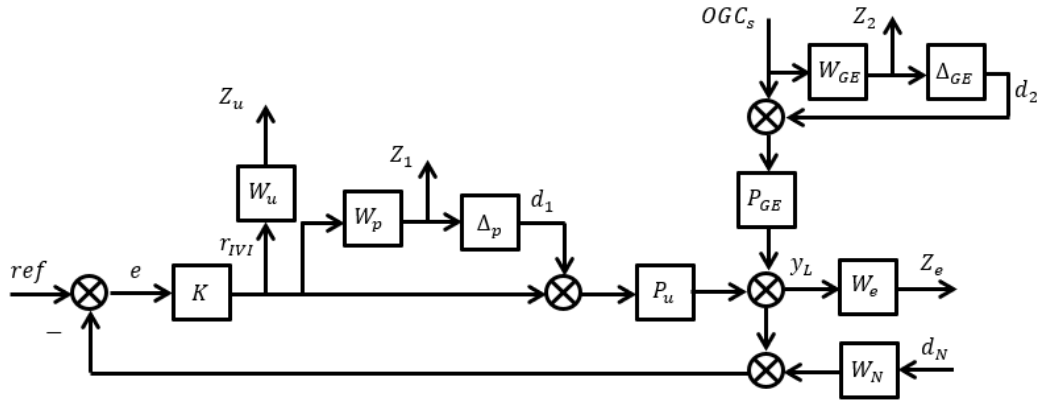


Figura 5.3 Diagrama de control robusto. El sistema a controlar es una familia de modelos definida a través de un modelo nominal P , una incertidumbre acotada Δ y una función de peso W .

La incertidumbre paramétrica del modelo puede provenir de cualquiera de los parámetros del sistema, sin embargo, algunos de ellos muestran una mayor contribución a la sensibilidad sobre la solución del sistema [43]. Por lo anterior, con base en lo reportado en [43] la incertidumbre paramétrica se concentró solo sobre los parámetros η_{42} , η_{45} , η_{36} , η_{39} , η_{57} y η_{19} debido a que su variación modifica en mayor medida a la solución del sistema. Considerando que $|\Delta_p| \leq 1$, el efecto de la variación de estos parámetros sobre un rango, especificado en la Tabla 5.1, fue calculado como la cota superior de la respuesta en frecuencia de la diferencia entre la planta nominal y el sistema perturbado. Lo anterior se describe por las siguientes ecuaciones:

$$W_p = \text{máx } |\bar{P}_u - P_u|, \quad (5.27)$$

$$W_{GE} = \text{máx } |\bar{P}_{GE} - P_{GE}|, \quad (5.28)$$

en donde \bar{P}_u y \bar{P}_{GE} representan la familia de plantas generada mediante la variación de los parámetros de sensibilidad de la planta P_u y P_{GE} , respectivamente.

PARÁMETRO	PORCENTAJE
$\eta_{42}, \eta_{45}, \eta_{57}$	± 5
η_{36}, η_{39}	± 2.5
η_{19}	± 2

Tabla 5.1 Fuentes de incertidumbre paramétrica. En la tabla se observan los parámetros que fueron seleccionados para incluir incertidumbre paramétrica al sistema. La columna de porcentaje muestra el valor de variación de los parámetros con respecto al valor nominal, que fue considerado para el análisis.

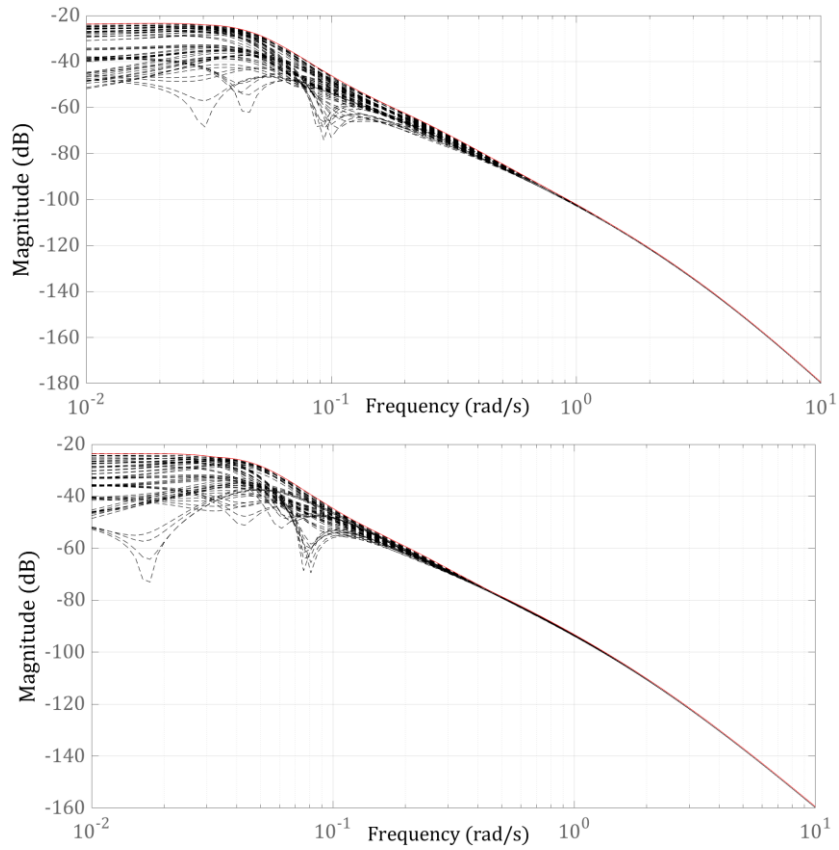


Figura 5.4 Respuesta en frecuencia de $|\bar{P}_u - P_u|$. En la figura superior e inferior se observa la respuesta en frecuencia de $|\bar{P}_u - P_u|$ considerando la planta nominal P_u para la entrada de insulina intravenosa y subcutánea, respectivamente. La línea roja representa la respuesta en frecuencia de W_p para ambos casos.

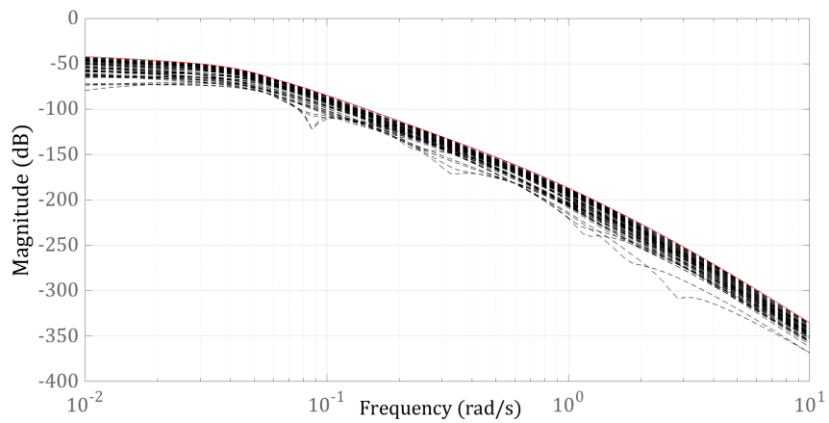


Figura 5.5 Respuesta en frecuencia de $|\bar{P}_{GE} - P_{GE}|$. En la figura se observa la respuesta en frecuencia de $|\bar{P}_{GE} - P_{GE}|$. La línea roja representa la respuesta en frecuencia de W_p .

En las Figuras 5.4 y 5.5 se observa la respuesta en frecuencia tanto de la familia de plantas generada mediante la variación de los parámetros de sensibilidad como de las funciones de peso W_P y W_{GE} . Al igual que para el sistema de control nominal, las funciones de transferencia K y P_u son diferentes cuando se considera la ruta de suministro de insulina intravenoso o subcutáneo. Por lo tanto, utilizando los datos de estas respuestas en frecuencia, con la función *ident* de la herramienta *System Identification* de MATLAB, se realizó una identificación de sistema para calcular las funciones de transferencia de W_P para el caso en el que la entrada de insulina es intravenosa (W_P^{IV}) y para el caso en el que es subcutánea (W_P^{SC}). El orden de las funciones de transferencia se eligió de tal manera que el ajuste entre el modelo propuesto y los datos fuera mayor al 90%. Las funciones resultantes son las siguientes:

$$W_P^{IV} = \frac{1.2 \times 10^{-9} s^4 + 5.2 \times 10^{-8} s^3 + 4.5 \times 10^{-7} s^2 + 4.9 \times 10^{-6} s + 2 \times 10^{-5}}{s^4 + 2.97 s^3 + 0.39 s^2 + 1.2 \times 10^{-2} s + 4 \times 10^{-4}} \quad (5.29)$$

$$W_P^{SC} = \frac{5.91 \times 10^{-8} s^3 + 3.16 \times 10^{-7} s^2 + 5.42 \times 10^{-6} s + 1.86 \times 10^{-5}}{s^3 + 0.25 s^2 + 6 \times 10^{-3} s + 2 \times 10^{-2}} \quad (5.30)$$

$$W_{GE} = \frac{3.17 s^4 + 7.87 \times 10^{-6} s^3 + 1 \times 10^{-4} s^2 + 8.78 \times 10^{-4} s + 4.6 \times 10^{-3}}{s^4 + 4.14 s^3 + 1.79 s^2 + 0.116 s + 4.78 \times 10^{-3}}. \quad (5.31)$$

el resto de las funciones de transferencia de la Figura 5.3 se mantuvieron sin cambios con respecto a las propuestas para el control nominal.

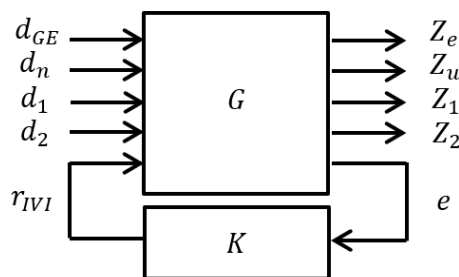


Figura 5.6 LFT para el problema de control robusto. En este diagrama se representan la función de transferencia de la planta generalizada y su interconexión con el controlador robusto.

De manera muy similar al caso del control nominal, el diagrama de bloques de la Figura 5.3 fue simplificado mediante una L-LFT para observar las entradas de perturbación que afectan la relación entrada/salida del sistema agrupado en G y el

efecto de las variaciones paramétricas y la conexión del controlador. El diagrama resultante se encuentra en la Figura 5.6. Nuevamente, el controlador K se muestra independiente del resto del sistema el cual es representado por una planta generalizada $G(s)$. Agrupando todas las salidas del sistema como $Z = [Z_e \ Z_u \ Z_1 \ Z_2 \ e]^T$ y las entradas del sistema como $\varrho = [d_{GE} \ d_N \ d_1 \ d_2 \ u]^T$, entonces del sistema L-LFT se tiene la siguiente relación:

$$Z = T_{Z\varrho} \varrho, \quad (5.32)$$

con una matriz de funciones de transferencia $T_{Z\varrho}(s)$ dada por:

$$T_{Z\varrho}(s) = \begin{bmatrix} W_e P_{GE_0} & 0 & W_e P_{u_0} & W_e P_{GE_0} & W_e P_{u_0} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & W_u \\ 0 & 0 & 0 & 0 & W_P \\ W_{GE} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -P_{GE_0} & -W_N & -P_{u_0} & -P_{GE_0} & -P_{u_0} \end{bmatrix}. \quad (5.33)$$

Con base en lo anterior y de manera similar al control nominal, tenemos que el problema de control robusto es encontrar un control K tal que

$$\|T_{Z\varrho}(s)\|_{\infty} < \gamma, \quad \text{con} \quad \gamma < \gamma_0 := \min \|T_{Z\varrho}(s)\|_{\infty} < 1 \quad (5.34)$$

para cierto rango de frecuencias definido por las funciones de peso.

La existencia del controlador K fue garantizada aplicando el proceso definido para el control nominal en las Ecuaciones (5.14)–(5.26). El proceso iterativo para la síntesis del control se llevó a cabo utilizando la función *hinfsyn* de las herramientas de control robusto de MATLAB. Como resultado, ambos controladores minimizan la función de la Ecuación (5.23) con un valor $\gamma = 0.9980$. Dado que el valor de γ es menor que uno, se asegura la estabilidad y el desempeño de la planta en lazo cerrado. Lo anterior se basa en el teorema de ganancia pequeña [78]. El orden de los controladores es 269 y por este motivo sus funciones de transferencia no se muestran en este documento. Sin embargo, más adelante el orden será reducido mediante el proceso de truncación balanceada.

5.2 Reducción de orden del control

Considere los controladores diseñados en la sección anterior puede ser definidos en el espacio de estados mediante la transformada inversa de Laplace de su función de transferencia. Entonces el sistema lineal resultante es:

$$\begin{aligned} \dot{x}_c(t) &= A_c x_c(t) + B_c e(t), \\ r_{IVI}(t) &= C_c x_c(t), \end{aligned} \quad (5.35)$$

en donde $A_c \in \mathbb{R}^{n \times n}$, $B_c \in \mathbb{R}^{n \times m}$, y $C_c \in \mathbb{R}^{p \times n}$, con n igual al orden del controlador obtenido en la sección anterior. El objetivo de la reducción de orden es encontrar una transformación de coordenadas que lleve desde el sistema de alta dimensión x_c a un sistema de baja dimensión \tilde{x}_c de dimensión r , con $r \ll n$. Para lograr esto, se realizará una transformación utilizando una matriz invertible T :

$$x_c(t) = T z_c(t), \quad (5.36)$$

Con base lo anterior y definiendo $\hat{A}_c = T^{-1} A_c T$, $\hat{B}_c = T^{-1} B_c$ y $\hat{C}_c = C_c T$, entonces el sistema de la Ecuación (5.35) puede ser redefinido como:

$$\begin{aligned} \dot{z}_c(t) &= \hat{A}_c z_c(t) + \hat{B}_c e(t), \\ r_{IVI}(t) &= \hat{C}_c z_c(t). \end{aligned} \quad (5.37)$$

Para que la transformación sea balanceada, entonces se realizará el reescalamiento de los estados x_c , se hace seleccionando T de manera que los gramianos de controlabilidad (*i. e.* $W_c = T^{-1} W_c (T^{-1})^*$) y observabilidad (*i. e.* $W_o = T^* W_o T$) del sistema de la Ecuación (5.35) sean iguales. Esto es:

$$\hat{W}_c = \hat{W}_o = \Sigma \quad (5.38)$$

en donde Σ corresponde a una matriz diagonal que contiene una descomposición del sistema (5.37) en valores singulares y acomodados de mayor a menor. Por lo tanto, el sistema de orden reducido se obtiene a través de la truncación del sistema seleccionando las primeras r dimensiones haciendo:

$$T = [\Psi \quad T_t] \text{ y } S = T^{-1} = [\Phi^* \quad S_t]^T \text{ con } \Psi \text{ y } \Phi \in \mathbb{R}^{r \times r} \quad (5.39)$$

Con base en la Ecuación (5.39) el sistema de la Ecuación (5.37) se puede dividirse en la parte que incluye la dinámica del sistema de baja dimensión ($\hat{\tilde{x}}(t)$) y el sistema que contiene toda la dinámica que se elimina después del truncamiento ($\hat{z}_t(t)$):

$$\begin{bmatrix} \dot{\tilde{x}}(t) \\ \dot{z}_t(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Phi^* A_C \Psi & \Phi^* A_C T_t \\ S_t A_C \Psi & S_t A_C T_t \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \tilde{x}(t) \\ z_t(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \Phi^* B_C \\ S_t B_C \end{bmatrix} e(t), \quad (5.40)$$

$$r_{IVI}(t) = [C_C \Psi \quad C_C T_t] \begin{bmatrix} \tilde{x}(t) \\ z_t(t) \end{bmatrix}.$$

Por lo tanto, definiendo $\tilde{A} = \Phi^* A \Psi$, $\tilde{B} = \Phi^* B$ y $\tilde{C} = C \Psi$, el controlador de orden reducido está definido por el sistema en espacio de estados siguiente:

$$\begin{aligned} \dot{\tilde{x}}(t) &= \tilde{A} \tilde{x}(t) + \tilde{B} u(t), \\ y(t) &= \tilde{C} \tilde{x}(t) \end{aligned} \quad (5.41)$$

Una técnica para visualizar los principales valores singulares de Σ , es la representación gráfica de los valores Hankel de los controladores propuestos en la sección anterior. Esta representación de los principales valores Hankel para cada controlador se puede encontrar en la Figura 5.7. Como se puede observar, la mayor contribución de energía al sistema está dada por menos de 7 estados del sistema. Por lo anterior, el orden seleccionado para la reducción de los sistemas de control fue de 7, 6, 5 y 4 para los controladores nominal intravenoso y subcutáneo, así como para el control robusto intravenoso y subcutáneo, respectivamente.

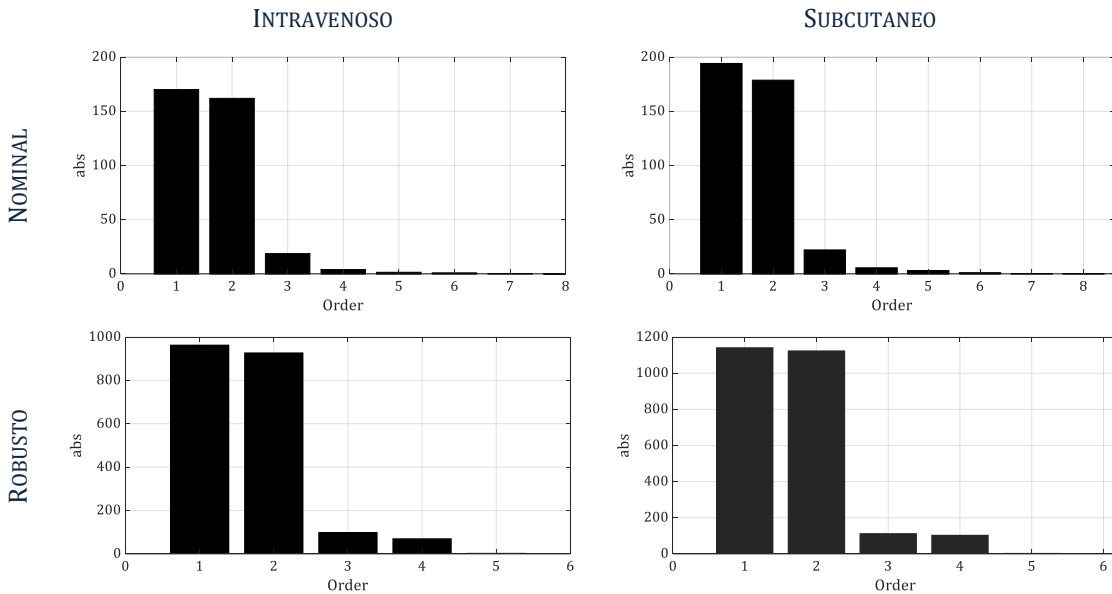


Figura 5.7 Valores Hankel. La figura muestra la representación gráfica de los principales valores Hankel para los sistemas de control. El resto de los valores hankel no se muestra en estas figuras.

Para la obtención de las funciones de transferencia de orden reducido de los controladores se utilizó la función *balmr* de las herramientas *Robust Control* de MATLAB. Las funciones de transferencia obtenidas para el control de orden reducido \tilde{K} fueron las siguientes:

$$\tilde{K}_0^{IV}(s) = \frac{-471s^6 - 9732s^5 - 6432s^4 - 1039s^3 - 48.14s^2 - s - 0.003}{s^7 + 26.43s^6 + 55.15s^5 + 55.91s^4 + 38.25s^3 + 1.43s^2 + 0.03s}, \quad (5.42)$$

$$\tilde{K}_0^{SC}(s) = \frac{-1126s^5 - 2.3 \times 10^4 s^4 - 1.4 \times 10^4 s^3 - 2199s^2 - 60s - 1.1}{s^6 + 57.1s^5 + 119.9s^4 + 114.3s^3 + 82.35s^2 + 1.73s + 0.04}, \quad (5.43)$$

$$\tilde{K}^{IV}(s) = \frac{-522.5s^4 - 1.08 \times 10^4 s^3 - 1.12 \times 10^4 s^2 - 2894s - 34.81}{s^5 + 6.16s^4 + 19.39s^3 + 34.53s^2 + 40.25s + 8.36}, \quad (5.44)$$

$$\tilde{K}^{SC}(s) = \frac{-492.2s^3 - 9654s^2 - 7149s - 445.1}{s^4 + 5.3s^3 + 15.37s^2 + 22.9s + 26.61}. \quad (5.45)$$

5.3 Simulaciones numéricas del sistema en lazo cerrado

El desempeño del sistema de control en lazo cerrado fue probado para los distintos controladores \tilde{K} . Para lo anterior se llevó a cabo una simulación numérica utilizando *Simulink* de MatLab en lazo cerrado considerando como planta, la función de transferencia del sistema no lineal definido en la Ecuación (4.13). El diagrama de *Simulink* que fue utilizado para la simulación se puede observar en la Figura 5.8. Como se puede observar tenemos dos bloques que contienen las ecuaciones no lineales que emulan la dinámica de la glucemia. El modelo de referencia (Referencia_sano) es el modelo propuesto por Alverhag y Martin. Por otro lado, el modelo del paciente con DMT2 (Planta_DMT2_Metformin) es el propuesto en esta investigación. Ambos modelos están sometidos a la misma perturbación debida a la ingesta de alimento (oral glucose). La diferencia de la respuesta de ambos sistemas, ante esta perturbación, es el error (error e) que alimenta al control de orden reducido. La salida del control reducido entra a una función de saturación que impide que la señal de control sea menor a cero o mayor a 140 mU/dL que es la tasa máxima recomendada para introducir insulina al cuerpo [44]. Finalmente, esta señal entra al modelo del paciente con DMT2 a través de la entrada al sistema que representa una tasa de suministro de insulina exógena (rIVI).

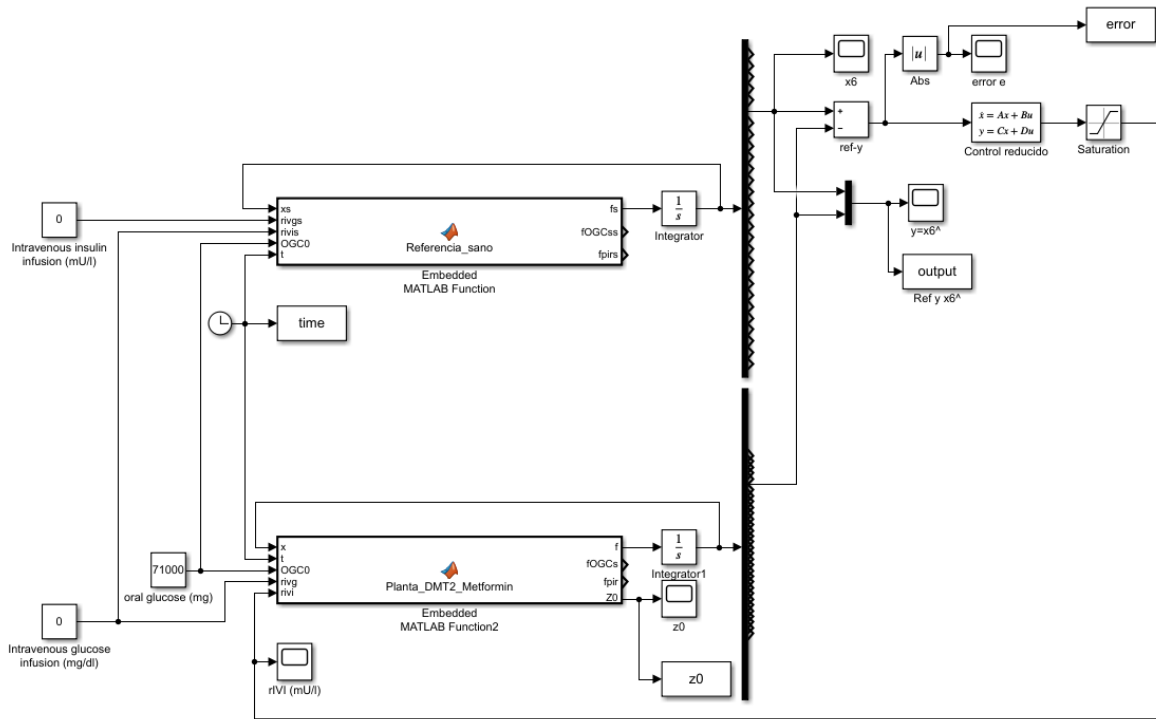


Figura 5.8 Diagrama del sistema de control en *Simulink*. El diagrama permite simular el sistema de control en lazo cerrado para los distintos controladores \tilde{K} .

Para hacer una comparación de la respuesta del sistema para diferentes terapias, se simuló la respuesta del sistema de DMT2 y del sujeto no diabético sin control y el sistema de DMT2 en lazo abierto con Metformin en lazo cerrado con insulina exógena y Metformin, y en lazo cerrado con insulina exógena. Para estas simulaciones se hicieron las siguientes consideraciones:

- El sistema de control en lazo cerrado se probó para todos los controladores de orden reducido (i.e. controladores \tilde{K}).
- El sistema que describe a la referencia se tomó del sistema no lineal de la Ecuación (2.39) considerando los valores nominales de los parámetros.
- El sistema de control para el modelo de DMT2 se probó sobre el sistema no lineal de la Ecuación (4.13).
- En las simulaciones con una terapia que incluye insulina, la señal de control se acotó dentro de la siguiente manera: $0 \leq r_{VI} \leq 140$ mU/L.
- La duración de todas las simulaciones fue de 720 minutos.
- Se consideró una ingesta de 71 g de glucosa oral al minuto 0, 300 y 600. Por lo tanto, la entrada de glucosa se definió como $OGC_0 = 71,000$ con $r_{IVG} = 0$;

- g) En las simulaciones con una terapia que incluye Metformin se consideró una administración de una dosis única de 500 mg al minuto cero, a través de la función z_0 de la Ecuación (4.5).
- h) Las condiciones para la inicialización del modelo de Alverhag y Martin fueron $G_{PV}^B = G_{PV}(0) = 89$ mg/dL, e $I_{PV}^B = I_{PV}(0) = 13$ mU/L, mientras que para el modelo de DMT2 fueron $G_{PV}^B = G_{PV}(0) = 150$ mg/dL, e $I_{PV}^B = I_{PV}(0) = 13$ mU/L y con $z_1(0) = z_2(0) = z_3(0) = z_4(0) = 0$.

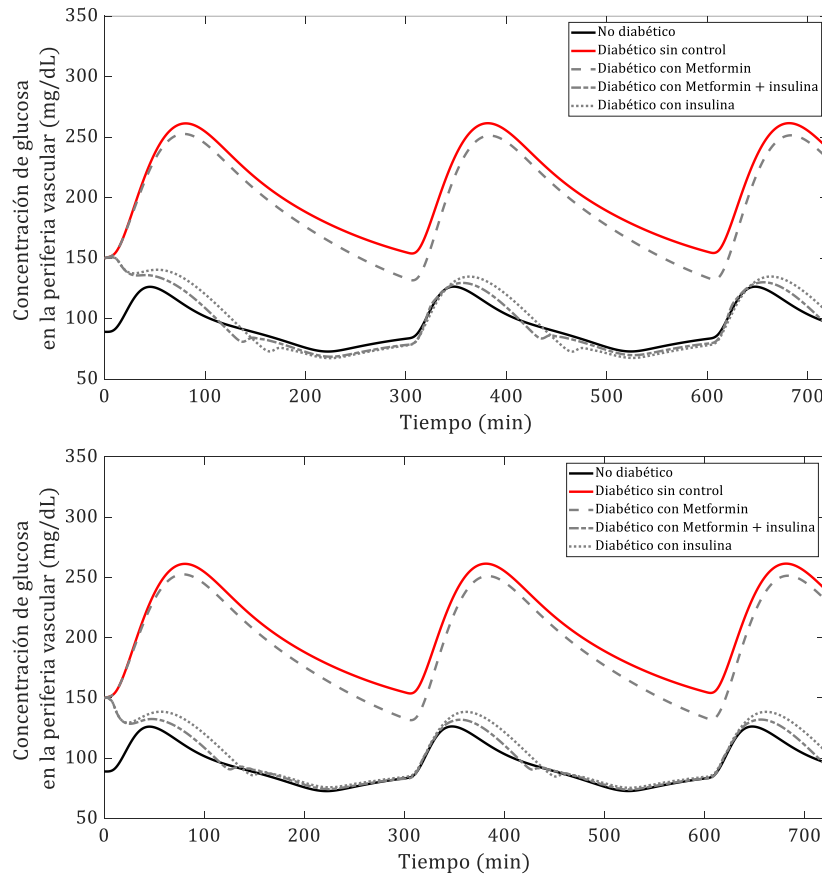


Figura 5.9 Simulación del sistema en lazo cerrado con control nominal. La grafica superior e inferior muestra las simulaciones para el sistema de control intravenoso y subcutáneo, respectivamente.

En la Figura 5.9 y 5.10 se observa la simulación del sistema de control para los controladores nominales \tilde{K}_0^{IV} y \tilde{K}_0^{SC} y los controladores robustos \tilde{K}^{IV} y \tilde{K}^{SC} , respectivamente. Como se puede ver, el sistema que describe la dinámica de un paciente con DMT2 se ha inicializado en una condición de hiperglucemia (*i.e.* $G_{PV}^B \geq$

126 mg/dL), esta condición es característica de un paciente con DMT2 pobremente controlada [65]. Por otro lado, la dinámica de modelo no diabético se ha inicializado en una condición de normoglucemia (*i.e.* $G_{PV}^B < 126$ mg/dL). Durante todo el tiempo de simulación, la dinámica de la glucemia se incrementa en tres ocasiones debido a la ingesta de glucosa. Debido a estas perturbaciones, la glucemia del sistema del modelo de DMT2 sin control aumenta hasta alcanzar un pico de glucosa por arriba de 250 mg/dL, mientras que la glucemia del modelo no diabético no sobrepasa los 130 mg/dL ante la misma perturbación.

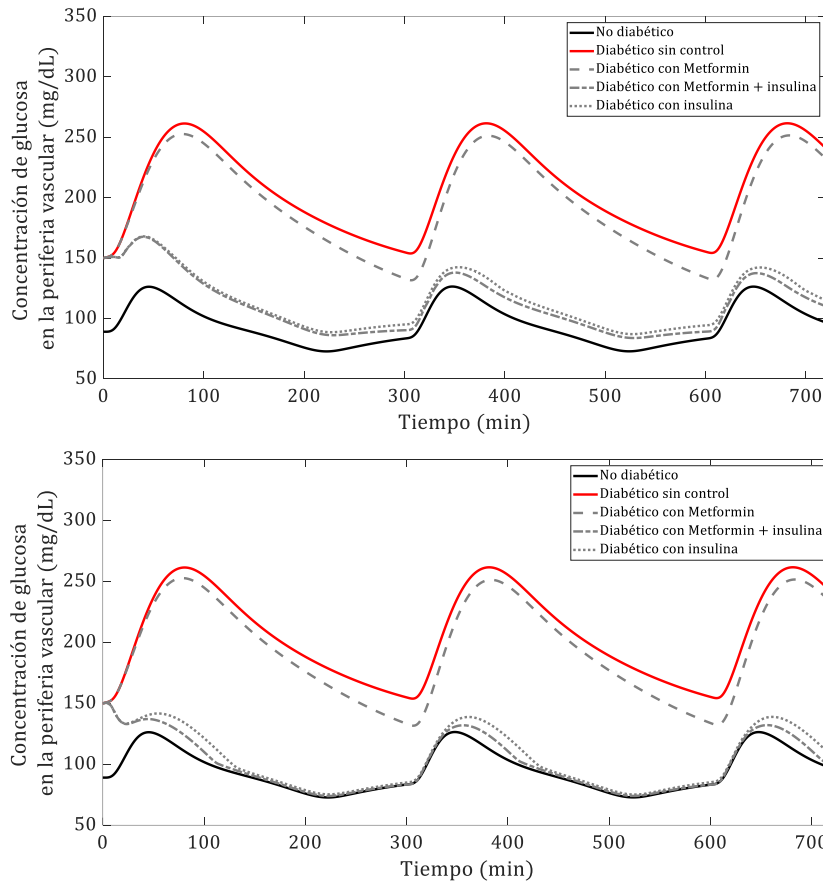


Figura 5.10 Simulación del sistema en lazo cerrado con control robusto. La grafica superior e inferior muestra las simulaciones para el sistema de control intravenoso y subcutáneo, respectivamente.

Una dosis de 500 mg de Metformin permite disminuir ligeramente la glucemia del modelo de DMT2, sin embargo, la concentración de glucosa sigue siendo muy elevada en comparación con la glucemia de referencia. Más aún, no es posible lograr el segundo objetivo del control de la glucemia con una dosis única de 500 mg de

Metformin, ya que como se puede observar, la concentración de glucosa después de las 2 h de la ingesta de glucosa no es menor a 140 mg/dL. En contraste, en los sistemas de control de lazo cerrado la dinámica de la glucemia se encuentra por debajo de 120 mg/dL a las dos horas de la ingesta de glucosa. En este sentido todos los controladores permiten lograr el objetivo de control.

Respecto al desempeño, los sistemas de control en lazo cerrado permiten que la dinámica de la glucemia del modelo de DMT2 siga de manera muy cercana a la referencia de un paciente no diabético. Más aún, con excepción del sistema en lazo cerrado con el control K^{IV} , los sistemas de control en lazo cerrado tienen un error entre la glucemia del modelo de DMT2 y el de Alverhag y Martín es menor a los 2 mg/dL, después de 130 minutos de la ingesta de alimento.

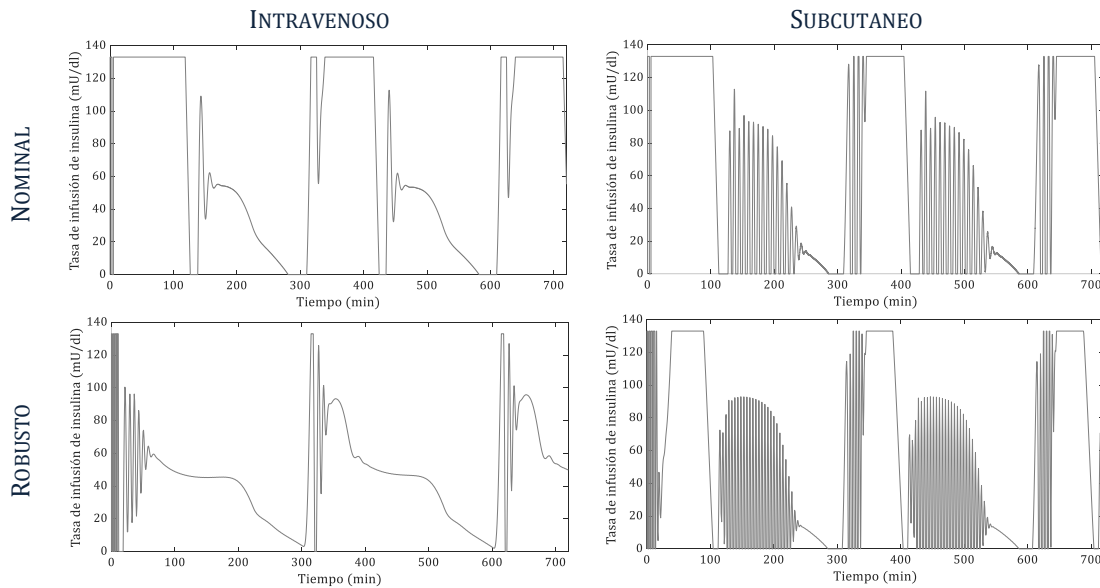


Figura 5.11 Señal de control en terapia combinada. Las figuras muestran la señal de salida del controlador r_{IV} . Esta señal representa la tasa de suministro de insulina con la que se controla al sistema en combinación con una dosis de 500 mg de Metformin.

Es importante hacer notar que, partiendo de la condición inicial, los sistemas de control en lazo cerrado alcanzan la referencia alrededor de los 110 minutos (con excepción del sistema en lazo cerrado con el control K^{IV}). A diferencia de los sistemas de control cuyo objetivo es alcanzar la referencia lo más rápido posible, en este sistema lo anterior puede ocasionar un grave problema de salud. Bajar la glucosa extremadamente rápido podría ocasionar una descompensación de la cantidad de masa que debe haber en plasma haciendo que las células se hinchen o también puede

ocasionar una hipoglucemia severa. Como se puede observar en las figuras, lo anterior no ocurre en estos sistemas de control en lazo cerrado en parte a que el sistema de control está saturado a 140 mU/L. Esto se puede comprobar en la Figura 4.11 la cual muestra la respuesta del controlador para los diferentes sistemas de control de lazo cerrado que incluyen una dosis de 500 mg de Metformin. Basados en el desempeño del sistema, se puede sugiere utilizar preferentemente el control robusto con entrada subcutánea de insulina K^{SC} .

Para probar la robustez del sistema a variaciones paramétricas, el sistema de control en lazo cerrado con K^{SC} fue simulado para variaciones en los parámetros de la Tabla 5.1. Las variaciones de los parámetros se mantuvieron dentro de los límites considerados para el diseño del controlador. En cada simulación se varió un solo parámetro a la vez y la respuesta del sistema de DMT2 en lazo abierto, el sistema de DMT2 en lazo cerrado con terapia múltiple se graficaron simultáneamente. Estas simulaciones se pueden observar en la Figura 5.12. Es importante mencionar que ninguno de los parámetros del modelo dinámico que describe la referencia fue modificado.

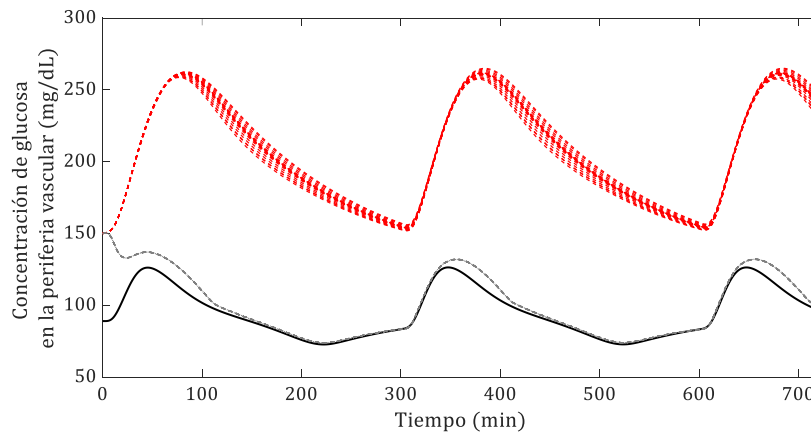


Figura 5.12 Prueba de robustez ante variaciones paramétricas del control K^{SC} . Las líneas discontinuas rojas y grises muestran las simulaciones del sistema en lazo abierto del modelo de DMT2, y en lazo cerrado con el control K^{SC} y Metformin, para diversos valores de los parámetros del sistema. La línea negra muestra la referencia de un sujeto no diabético.

Como se puede observar en la Figura 5.12, para los diferentes valores de parámetros las simulaciones del sistema del modelo de DMT2 sin control varían considerablemente. Más aún, al igual que en las simulaciones anteriores, la concentración de glucosa de este sistema está en el rango de hiperglucemia para todo

el tiempo de simulación. Por otro lado, la variación entre las diferentes simulaciones para el sistema de DMT2 en lazo cerrado con terapia múltiple es casi imperceptible. En todas las simulaciones del sistema controlado en terapia múltiple el sistema sigue muy de cerca al valor de la referencia. Lo anterior muestra que el sistema permite alcanzar los objetivos del control de la glucemia a pesar de las variaciones paramétricas del sistema.

Con base en los resultados de la implementación *in silico* se muestra que el problema de control para T2DM es solucionable usando la teoría H_∞ para ambas rutas, intravenosa y subcutánea. Más aún, se muestra que la terapia combinada de Metformin con insulina es la que logra los mejores resultados ya que permite que el modelo de DMT2 se comporte lo más similar posible al modelo del paciente no diabético a pesar de perturbaciones y variaciones paramétricas de la planta. De todos los controladores propuestos, basados en su desempeño se sugiere utilizar preferentemente el control K^{SC} .

Esta página se ha dejado en blanco intencionalmente.

Capítulo 6

Conclusión y trabajo futuro.

En las secciones anteriores se llevaron a cabo los tres objetivos específicos: desarrollar un modelo matemático que emula la dinámica de la glucemia en la DMT2, interconectar este modelo con un modelo PKPD para emular el efecto de una dosis fija de Metformin y desarrollar un control robusto que permita determinar la dosis de insulina necesaria para lograr los objetivos del control de la glucemia en DMT2 considerando una terapia múltiple con Metformin. Como resultado de estos tres objetivos específicos se concluyó con éxito el objetivo general de esta investigación. En esta sección se realizarán unas breves conclusiones sobre cada uno de estos objetivos y finalmente se mencionarán algunas cuestiones del trabajo que podrían ser abordadas a futuro.

6.1. Conclusiones

El ajuste de las rutas metabólicas sensibles permitió reproducir aceptablemente la fisiopatología de la DMT2. Numéricamente, el modelo de DMT2 emula los datos clínicos ante perturbaciones debidas al suministro intravenoso de glucosa y la ingesta de glucosa. El ajuste individual, utilizando datos clínicos de entrada-salida del órgano de interés, permitió preservar su sentido fisiológico. Esto estableció una contribución con respecto a lo presentado por Vahidi *et al.*, en donde no se asegura la correspondencia fisiológica de las rutas que fueron ajustadas mediante una técnica de optimización no lineal a un único conjunto de datos de un solo experimento clínico [37].

El modelo resultante (modelo de DMT2) está basado en la técnica de modelado PKPD y las rutas metabólicas que son blanco de Metformin son consideradas como funciones algebraicas. Por lo anterior, la interconexión de este modelo con el modelo PKPD de Metformin fue directa. Nuevamente, una técnica de ajuste se utilizó para determinar la tasa de aparición de Metformin al cuerpo para una dosis de 500 mg.

Tras lo anterior, la interconexión del modelo PKPD de Metformin con el modelo de DMT2 permitió emular con suficiente precisión la dinámica de la glucosa bajo el efecto de 500 mg de Metformin oral.

Utilizando el modelo anterior como planta a controlar, se sintetizaron controladores nominales y robustos de orden reducido para regular la glucemia de un paciente con DMT2 mediante la técnica de control H_∞ . Estos controladores se desarrollaron considerando ya sea un suministro intravenoso o subcutáneo de insulina. Todos los controladores resolvieron el problema de seguimiento a una referencia que corresponde a la dinámica de la glucemia de un sujeto no diabético. Tanto el control nominal como robusto rechazaron perturbaciones debidas a la ingesta de alimento.

Aunque el control fue desarrollado tomando como planta a un sistema linealizado alrededor de un punto de operación, el controlador mostró funcionar de manera adecuada sobre la planta no lineal y comenzando con una condición inicial alejada del punto de linealización. Más aún, aunque los controladores probados fueron de orden reducido, estos mostraron ser capaces de resolver el problema de seguimiento a pesar de perturbaciones debidas a la ingesta de alimento.

Finalmente se puede decir que utilizando la teoría de control H_∞ el problema de la regulación automática de la glucosa en pacientes con T2DM es solucionable para ambas rutas de suministro de insulina, intravenosa y subcutánea. Más aún, de las posibles terapias para la regulación de la glucemia en la DMT2 que incluyen Metformin e Insulina, la terapia combinada es la opción más efectiva ya que tiene el menor error de seguimiento y menor acción de control.

6.2. Trabajo futuro.

Si bien el objetivo de esta investigación fue alcanzado con éxito, durante su desarrollo surgieron una serie de ideas que pueden permitir mejorar los alcances o el impacto de esta investigación. Con respecto al modelado de la glucemia en la DMT2 se sugiere incluir el efecto de otras hormonas contra-regulatorias como la hormona de crecimiento, el cortisol o la adrenalina. Más aún, dado que la DMT2 se presenta mayormente en personas con obesidad debería incluirse en el modelo el efecto sobre la glucemia del aumento de los ácidos grasos libres en el cuerpo. Con respecto al modelo PKPD y su interconexión con el modelo de DMT2 la primera idea a futuro es la de generar nuevas funciones algebraicas que permitan capturar la PK a diferentes

dosis de Metformin. Más aún, queda como trabajo futuro considerar incluir efectos PKPD de otros HO utilizados para el tratamiento de la diabetes, por ejemplo, las glitazonas.

Finalmente, con respecto al control quedan diversas preguntas abiertas que pudieran abordarse en trabajos futuros. Por ejemplo, un trabajo que permitiría extender estos resultados sería encontrar un control robusto para una familia de plantas que extienda el rango de variación de los parámetros de sensibilidad, o también desarrollar un control que considere múltiples entradas y que permita regular la glucemia considerando un suministro continuo de insulina y un suministro continuo de Metformin intravenoso. Más aún, teniendo el control desarrollado y probado mediante simulaciones un siguiente paso sería realizar la implementación física junto a un sensor y una bomba de insulina. Agregando la seguridad necesaria, este tipo de dispositivos podría ser utilizados con éxito para el control estricto de la glucemia de un paciente con DMT2 que requiera ser hospitalizado para un pre o post-operatorio.

Esta página se ha dejado en blanco intencionalmente.

Referencias

- [1] Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología médica. 9ª Edición. Interamericana-McGraw-Hill. Madrid.International, 1996.
- [2] Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.
- [3] Jennings AM, *et al.* Randomised Trial comparing Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Conventional Insulin Therapy in Type II Diabetic Patients Poorly Controlled with Sulfonylureas. *R Diab. Care*; 14(8):738-44, 1991.
- [4] Raskin P, *et al.* Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injection Therapy are Equally Effective in Type 2 Diabetes. *Emerg. Treat. Technol*; 26(9): 2598-2603, 2003.
- [5] Handelsman Y, *et al.* American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology-clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015. *Endocr Pract*; 21(1):1-87, 2015.
- [6] Andraca RA, Cisneros TA. Prescripción de agentes orales a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Guía de tratamiento; *Med Int Mex*; 24(1):52-58, 2008.
- [7] American Diabetes Association. Glycemic targets: Standards of Medical Care in diabetes 2018. *Diabetes Care*; 41(1): S55–64, 2018.
- [8] Ajmera I, Swat M, Laibe C, Novére NL, Chelliah V. The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*; 10(2):e54, 2013.
- [9] FDA, U.S. Draft guidance for industry and food and drug administration staff; the content of investigational device exemption and premarket approval applications for artificial pancreas device systems. *Federal register*; 76(234), 2011.
- [10] Ceresa F, *et al.* Control of blood glucose in normal and in diabetic subjects. Studies by compartmental analysis and digital computer technics. *Diabetes*; 17(9):570-8, 1968.
- [11] Parker RS, Doyle FJ, Ward JH, Peppas, N.A. Robust H_{∞} glucose control in diabetes using a physiological model. *AIChE J*; 46: 2537-49, 2000.

- [12] Ruiz-Velázquez E, Femat R, Campos-Delgado DU. Blood glucose control for type I diabetes mellitus: A robust tracking H_∞ problem. *Control Engineering Practice*; 12(9):1179–95, 2004.
- [13] Hovorka R, *et al.* Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas*; 25(4):905-20, 2004.
- [14] Femat R, Ruiz-Velazquez E, Quiroz G. Weighting restriction for intravenous insulin delivery on T1DM patient via H_∞ control. *IEEE Trans. Autom. Sci. Eng*; 6(2):239-47, 2009.
- [15] Quiroz G, Flores-Gutiérrez CP, Femat R. Suboptimal H_∞ hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia. *Optim. Control Appl. Meth*; 32:239-52, 2011.
- [16] Szalay P, Kovács L. Applicability of Asymptotic Tracking in Case of Type 1 Diabetes. *Applied Computational Intelligence in Engineering*; 1: 249–260, 2012.
- [17] Huang M, Li J, Song X, Guo H. Modeling Impulsive Injections of Insulin: Towards Artificial Pancreas. *SIAM J Appl Math*; 72(5):1524-48, 2012.
- [18] Aicha H Mourad A. H-infinity controller design for blood glucose regulation in diabetes patients in the presence of uncertain parameters. 3rd International Conference on Control, Engineering & Information Technology (CEIT); 1-6, 2015.
- [19] Mourad A, Keltoum G, Aicha H. Blood Glucose Regulation in Diabetics Using H_∞ Control Techniques. *Euro. J. Adv. Engg. Tech*; 2(5):1-6, 2015.
- [20] Ekram F, Sun L, Vahidi O, Kwok E, Gopaluni RB. A feedback glucose control strategy for type II diabetes mellitus based on fuzzy logic. *Can. J. Chem. Eng* 90(6):1411-17, 2012.
- [21] Huang M, Li J, Song X, Guo H. Modeling Impulsive Injections of Insulin: Towards Artificial Pancreas. *SIAM J Appl Math*; 72(5):1524-48, 2012.
- [22] Palumbo P, Pepe P, Panunzi S, Gaetano AD. Time-delay model-based control of the glucose-insulin system, by means of a state observer. *European Journal of Control*; 18(6):591-606, 2012.
- [23] Abu-Rmileha A, Garcia-Gabin W. Wiener sliding-mode control for artificial pancreas: A new nonlinear approach to glucose regulation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*; 107(2): 327-40, 2012.

- [24] Parker RS, Doyle FJ, Ward JH Peppas, N.A. Robust H_{∞} glucose control in diabetes using a physiological model. *AIChE J*; 46:2537-49, 2000.
- [25] American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan–2015. *Endocrine Practice*; 21(1): 1-87, 2015.
- [26] Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*; 42(1):S1-325, 2018.
- [27] Global Guideline for Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*; 104(1): 1-52, 2014.
- [28] Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Organización Panamericana de la Salud/ALAD; 2008.
- [29] De Winter W, *et al.* A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacokinetic Pharmacodyn*; 33(3):313-43, 2006.
- [30] Hardy T, Abu-Raddad E, Porksen N, De Gaetano A. Evaluation of a mathematical model of diabetes progression against observations in the Diabetes Prevention Program. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 303(2): E200-12, 2012.
- [31] Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes care*; 24(3): 539-48 2001.
- [32] Hovorka R, Chassin L, Luzio SD, Playle R, Owens DR. Pancreatic beta-cell responsiveness during meal tolerance test: model assessment in normal subjects and subjects with newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*; 83(3):744-50, 1998.
- [33] Boutayeb A, Twizell EH. An age structured model for complications of diabetes mellitus in Morocco. *Simul Model Pract Th*; 12(1): 77-87, 2004.
- [34] Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM*; 96(4): 281-8, 2003.
- [35] Sorensen JT. A Physiological Model of Glucose Metabolism in Man and its use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes. Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, 1985.

- [36] Alverhag K, Martin C. The feedback control of glucose: on the road to type II diabetes. In Decision and Control 45th IEEE Conference 685-90, 2006.
- [37] Vahidi O, Kwok KE, Gopaluni RB, Sun L. Developing a physiological model for type II diabetes mellitus. *Biochem. Eng. J* 55:7-16, 2011.
- [35] Cedersund G, Stralfors P. Putting the pieces together in diabetes research: towards a hierarchical model of whole-body glucose homeostasis. *Eur J Pharm Sci* 31; 36(1):91-104, 2009.
- [36] Guyton JR, *et al.* A Model of Glucose–Insulin Homeostasis in Man That Incorporates the Heterogeneous Fast Pool Theory of Pancreatic Insulin Release. *Diabetes*; 27(10):1027-42, 1978.
- [37] Foster RO, Soeldner JS, Tan MH, Guyton JR. Short term glucose homeostasis in man: a systems dynamic model. *J. Dyn. Syst. Meas. Control*; 95:308-14, 1973.
- [38] Bolie VW. Coefficients of normal blood glucose regulation. *J Appl Physiol* 16:783-8, 1961.
- [39] Magni L, *et al.* Model predictive control of glucose concentration in type I diabetic patients: An in silico trial. *J Diabetes Sci Technol* 1(6):804-12, 2007.
- [40] Lehmann ED, Deutsch T. A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *J Biomed Eng* 14(3):235-42, 1992.
- [41] DeFronzo, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics*, 88, 787-835, 2004.
- [42] Leahy, J. L Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Archives of medical research*, 36, 197-209, 2005.
- [43] López-Palau, Nelida Elizabeth. Análisis de la metabolización de carbohidratos en sujetos sanos: una explicación determinista hacia diabetes mellitus tipo 2. M.Sc. Thesis, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., San Luis Potosí, Mexico, 2011.
- [44] Grodsky GM, Curry D, Herbert L, Leslie B. Further studies on the dynamic aspects of insulin release in vitro with evidence for a two-compartmental storage system. *Acta Diabetol La*; 6(Suppl 1):554-78, 1969.
- [45] Jennrich RI, Ralston ML. Fitting nonlinear models to data. *Annu Rev Biophys Bioeng*; 8:195-238, 1979.
- [46] Li Y. Centering, trust region, reflective techniques for nonlinear minimization subject to bounds. Cornell University, 1993.

- [47] Vaag A, Damsbo P, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. Hyperglycaemia compensates for the defects in insulin-mediated glucose metabolism and in the activation of glycogen synthase in the skeletal muscle of patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*; 35(1):80-8, 1992.
- [48] Kelley DE, Mandarino LJ. Hyperglycemia normalizes insulin-stimulated skeletal muscle glucose oxidation and storage in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*; 86(6):1999-2007, 1990.
- [49] Capaldo B, Santoro D, Riccardi G, Perrotti N, Sacca L. Direct evidence for a stimulatory effect of hyperglycemia per se on peripheral glucose disposal in type II diabetes. *J Clin Invest*; 77(4):1285-90, 1986.
- [50] Kalant N, Leibovici T, Rohan I, Ozaki S. Interrelationships of glucose and insulin uptake by muscle of normal and diabetic man. Evidence of a difference in metabolism of endogenous and exogenous insulin. *Diabetologia* 16(6):365-72, 1979.
- [51] Hawkins M, *et al.* Glycemic control determines hepatic and peripheral glucose effectiveness in type 2 diabetic subjects. *Diabetes*; 51(7):2179-89, 2002.
- [52] Mevorach M, *et al.* Regulation of endogenous glucose production by glucose per se is impaired in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*; 102(4):744-53, 1998.
- [53] Groop LC, *et al.* Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest*; 84(1):205-13, 1987.
- [54] Campbell PJ, Mandarino LJ, Gerich JE. Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*; 37(1):15-21, 1988.
- [55] DeFronzo RA, Gunnarsson R, Björkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest*; 76(1):149-55, 1985.
- [56] Revers RR, Fink R, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG. Influence of hyperglycemia on insulin's in vivo effects in type II diabetes. *J Clin Invest*; 73(3): 664-72, 1984.

- [57] Matsuda M, *et al.* Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism*; 51(9):1111-19, 2002.
- [58] Baron AD, Schaeffer L, Shragg P, Kolterman OG. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes* 36(3): 274-83, 1987.
- [59] Del Prato S. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia. *Diabetologia*; 46(Suppl. 1): M2-8, 2003.
- [60] Kjems LL, Vølund A Madsbad S. Quantification of betacell function during IVGTT in Type II and non-diabetic subjects: assessment of insulin secretion by mathematical methods. *Diabetologia*; 44(10):1339-48, 2001.
- [61] Ward WK, Bolgiano DC, McKnight B, Halter JB, Porte DJr. Diminished B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*; 74(4): 1318-28, 1984.
- [62] Carpentier A, Mittelman SD, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*; 49(3):399-408, 2000.
- [63] Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest* 77(5):1525-32, 1986.
- [64] Mari A, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A, Ferrannini E. Relationships between insulin secretion after intravenous and oral glucose administration in subjects with glucose tolerance ranging from normal to overt diabetes. *Diabet Med*; 25(6):671-7, 2008.
- [65] World Health Organization & International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization, (2006).
- [66] Nielsen MF, *et al.* Normal glucose-induced suppression of glucose production but impaired stimulation of glucose disposal in type 2 diabetes: evidence for a concentration dependent defect in uptake. *Diabetes*; 47(11):1735-47, 1998.
- [67] Del Prato S, Simonson DC, Sheehan P, Cardi F, DeFronzo RA. Studies on the mass effect of glucose in diabetes. Evidence for glucose resistance. *Diabetologia*; 40(6):687-97, 1997.

- [68] Staehr P, Hother-Nielsen O, Levin K, Holst JJ, Beck-Nielsen H. Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes*; 50(6):1363-70.
- [69] DeFronzo RA, Simonson D, Ferrannini E. Hepatic and Peripheral Insulin Resistance: A Common Feature of Type 2 (Non-Insulin-Dependent) and Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia*; 23(4):313-19, 1982.
- [70] Llave-Gomero FJ. Actualización en el manejo de los antidiabéticos orales en Atención Primaria. *Medicina de Familia*; 8(2): 98-111, 2008.
- [71] Mediavilla-Bravo JJ. Nuevos antidiabéticos orales. *Semergen*; 26: 304-09, 2000.
- [72] Saudek CD, *et al.* Implantable Insulin Pump Vs Multiple-Dose Insulin for Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, a Randomised Clinical Trial. *JAMA*; 27:1322-27, 1996.
- [73] Cornelia B, Landersdorfer WJ. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling in Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet*; 47(7):417-448, 2008.
- [74] Stepensky D, Friedman M, Raz I, Hoffman A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass Pharmacodynamic effect. *Drug metabolism and disposition*; 30(8): 861-68, 2002.
- [75] Sun L, Kwok E, Gopaluni B, Vahidi O. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Metformin for the Treatment of Type II Diabetes Mellitus. *Open Biomed Eng J*; 5:1-7, 2011.
- [76] Lee SH, Kwon K. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for the relationship between glucose-lowering effect and plasma concentration of metformin in volunteers. *Arch. Pharm. Res*; 27(7): 806-10, 2004.
- [77] Williams-Herman D, *et al.* Effect of initial combination therapy with sitagliptin and metformin on β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*; 14: 67-76, 2012.
- [78] Zhou K, Doyle JC, Glover K. *Robust and Optimal Control*. Prentice Hall. New Jersey, 1996.

A. Artículo de revista indexada. Modelado de la glucemia.

www.nature.com/scientificreports

**SCIENTIFIC
REPORTS**

nature research



OPEN

Mathematical model of blood glucose dynamics by emulating the pathophysiology of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus

Nelida Elizabeth López-Palau^{1,2} & José Manuel Olais-Govea^{2,3✉}

Mathematical modelling has established itself as a theoretical tool to understand fundamental aspects of a variety of medical-biological phenomena. The predictive power of mathematical models on some chronic conditions has been helpful in its proper prevention, diagnosis, and treatment. Such is the case of the modelling of glycaemic dynamics in type 2 diabetes mellitus (T2DM), whose physiology-based mathematical models have captured the metabolic abnormalities of this disease. Through a physiology-based pharmacokinetic-pharmacodynamic approach, this work addresses a mathematical model whose structure starts from a model of blood glucose dynamics in healthy humans. This proposal is capable of emulating the pathophysiology of T2DM metabolism, including the effect of gastric emptying and insulin enhancing effect due to incretin hormones. The incorporation of these effects lies in the implemented methodology since the mathematical functions that represent metabolic rates, with a relevant contribution to hyperglycaemia, are adjusting individually to the clinical data of patients with T2DM. Numerically, the resulting model successfully simulates a scheduled graded intravenous glucose test and oral glucose tolerance tests at different doses. The comparison between simulations and clinical data shows an acceptable description of the blood glucose dynamics in T2DM. It opens the possibility of using this model to develop model-based controllers for the regulation of blood glucose in T2DM.

For some decades, mathematical models have been used in biological sciences to understand diverse aspects of *diabetes mellitus* (DM)¹. For example, DM progression^{2,3}, diagnostic test evaluations^{4,5}, long-term micro and macrovascular complications^{6,7}, and blood glucose dynamics^{8–10}, among others, have been modeled. Particularly, mathematical models to emulate blood glucose dynamics in DM have been classified, according to the complexity of their description, in two major groups¹¹. The first group considers the whole-body models developed under a pharmacokinetic–pharmacodynamic (PKPD) approach, which is characterized by being structurally simple with a limited physiological interpretation. The second group considers the physiological based PKPD (PB-PKPD) models, which mathematically describe the physiological interactions between different subsystems of the human body. Due to its structural simplicity, most of the models in the literature are PKPD¹. Although these models are widely used, they do not include most of the processes responsible for glucose homeostasis. Hence, its use to model complex processes in DM, such as the DM pathophysiology, is limited and, it induces a trend toward the development of PB-PKPD models¹. These models have focused on emulating the metabolic processes involved in glucose homeostasis, and are usually organ-based. Moreover, the PB-PKPD models of blood glucose dynamics in type 1 DM (T1DM) have been useful to synthesize model-based controllers for blood glucose regulation in T1DM^{12–16}. However, type 2 DM (T2DM) affects multiple subsystems of the body and, consequently, the mathematical representation of the metabolic abnormalities in T2DM is challenging¹⁷.

¹División de Matemáticas Aplicadas, IPICyT, Camino a la Presa San José No. 2055, Lomas Cuarta Sección, 78216 San Luis Potosí, SLP, Mexico. ²Tecnologico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Av. Eugenio Garza Sada 300, 78211 San Luis Potosí, SLP, Mexico. ³Tecnologico de Monterrey, Writing Lab, TecLab, Vicerrectoría de Investigación y Transferencia de Tecnología, 64849 Monterrey, NL, Mexico. ✉email: olais@tec.mx

One of the most widely used PB-PKPD models was performed by Sorensen¹⁰. This organ-based compartmental model emulates the blood glucose dynamics of a healthy human by considering the main glucose metabolic rates as mathematical functions. In this model, each mathematical function was individually fitted to a set of clinical data of healthy people where the metabolic response of the patients was measured for different stimuli. Then, the physiology of the main metabolic rates of a healthy human body was mathematically reproduced. Although Sorensen's model is quite robust, it has some limitations. For instance, the model does not include blood glucose and insulin dynamics in the pancreas. Instead, a single function representing the pancreatic insulin release rate is connected to the bloodstream. The above does not represent the physiology of the human body. In addition, the model does not consider the effect of gastric emptying. Therefore, the blood glucose dynamics after oral glucose intake, and the potentiating-insulin effect of the incretin hormones cannot be reproduced.

An extension of the Sorensen's model, which covers its main limitations, was proposed by Alverhag and Martin⁹. Thus, the model included two ordinary differential equations (ODE) to quantify, through mass balance, the time-variation of the blood glucose and insulin in the pancreas. Additionally, the gastric emptying process, and the enhancing effect on insulin due to the incretin hormones were included by considering two new sub-system attached to the model. Furthermore, Alverhag and Martin hypothesize that a model of the blood glucose dynamics in T2DM can be developed by identifying the parameters of the mathematical functions representing the metabolic rates related to the pathophysiology of this condition⁹. Based on the above, Vahidi et al. used a nonlinear optimization approach to identify some parameters of the Sorensen's model from a single data set of an oral glucose tolerance test (OGTT) in T2DM patients⁸. Even though in this article, the system response acceptably reproduces the OGTT, the set of identified parameters that minimize the error between clinical data and the system may not be unique. Therefore, it cannot be assured that the metabolic functions containing the identified parameters emulate the pathophysiology of the T2DM individually.

Consequently, this article proposes a PB-PKPD model of the blood glucose dynamics in T2DM, where some mathematical functions representing metabolic rates of the body, are individually fit to emulate the pathophysiology of the T2DM. Moreover, the effect of the gastric emptying, and the enhancing effect of insulin due to the incretin hormones are included to reproduce the blood glucose dynamics after oral glucose intake. To achieve this, the mathematical model of the blood glucose dynamics in a healthy human body, proposed in Alverhag and Martin⁹, will be described as a set of 28-dimensional ODE. From the ODE set, the mathematical functions representing the impaired metabolic rates in T2DM were individually fitted to clinical data of T2DM patients by using the least-squares method (LSM). The clinical data were taken from several clinical tests where direct measurements of the tissues or organ response to local changes in solutes concentration were made. The resulting model was numerically simulated to test its ability to reproduce the blood glucose dynamic in T2DM patients for different inputs, and initial conditions. Finally, the error between the simulation, and the clinical data of the T2DM patients is quantified by using a statistical function.

This manuscript is organized as follows: "Methodology" shows the methodology, while the results and discussions are set out in "Results and discussion". Finally, the article ends with some concluding observations on this work in "Concluding remarks". Also, Supplementary information have been included to show the nomenclature of all the variables and the numerical values of the parameters contained in the equations used throughout the manuscript.

Methodology

The mathematical model in Alverhag y Martin is a nonlinear dynamic system consisting of four clustered subsystems⁹. The subsystems are compartmental representations of the human body, where each compartment represents an organ or tissue where an important process of mass exchange is carried out. The compartments are interconnected through the blood flow. Then, by means of a mass balance in the compartments, each of the subsystems quantifies the concentration of one solute (i.e., glucose, insulin, glucagon, or incretins). A detailed explanation of the system and its nomenclature can be found the Supplementary information.

The system is a set of 28 ODEs composed of nonlinear continuous functions. Therefore, it follows that the solution of the system ($x(t)$) exists in a domain \mathbb{D} as long as the initial conditions are in \mathbb{D} . As a methodological approach in this work, the solution of the system is represented from a state-space theory as the vector:

$$x = [G_{BV}, G_{BI}, G_H, G_L, G_K, G_{PV}, G_{PI}, G_G, G_{PN}, I_B, I_H, I_L, I_K, I_{PV}, I_{PI}, I_G, I_{PN}, \Gamma^N, \omega, \omega_G, M_{HGP}^I, M_{HGU}^I, F_2, P, I, Q, G_s, r_{OGA}] \quad (1)$$

where $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_{28}(t)) \in \mathbb{D} \subset \mathbb{R}^{28}$ is semidefined positive, which means that it belongs to the set \mathbb{R}_+^{28} . Using the state definition in Eq. (1), the system is defined as:

$$\dot{x}(t) = F(x(t); \pi, \eta), \quad x(t_0) = x_0 \in \mathbb{D} \quad (2)$$

where the vector field $F(x(t); \pi, \eta) : \mathbb{R}^{28} \rightarrow \mathbb{R}^{28}$ determines the time evolution of $x(t)$ starting at initial condition (x_0) in the initial time (t_0), and $\pi \in \Pi \subset \mathbb{R}^{46}$ contains the parameters in the functions representing hemodynamical processes, while $\eta \in \mathbb{H} \subset \mathbb{R}^{67}$ contains the parameters in the functions representing the metabolic rates of the system. The parameter values of the system in Eq. (2) can be found in the Supplementary information.

Model simulation and initialization. The mathematical model in Eq. (2) successfully simulates the blood glucose dynamics of a healthy human body after intravenous glucose infusion and oral glucose intake⁹. For the above, an input to the system is considered containing: (i) a continuous intravenous glucose infusion rate (r_{IVG}),

which is introduced to the system as an insulin rate in $\text{mg} \cdot (\text{dL} \cdot \text{min})^{-1}$, and (ii) an oral glucose intake (OGC_0), which is introduced to the system in mg and it is connected to the gastric emptying process (see the Supplementary information). The output of the system (y) is considered as $x_6 = G_{PV}$ and $x_{14} = I_{PV}$, whose meaning concerns to glucose and insulin vascular concentration in peripheral tissues, respectively. The time evolution of y is used to compare the model simulation with clinical data where the glucose and insulin concentrations are taken from a blood sample of the patient's forearm during a test. For all the simulations, the model in Eq. (2) was numerically solved by using a variable step in the function *ode45* (Dormand-Prince) of MATLAB¹⁸. The simulation time was defined as the time length of the clinical trial.

For model initialization, the basal condition x^B and x_0 were computed from the solute concentrations in the fasting state of the patients. The condition x^B is determined as the mean fasting glucose and insulin concentration from the blood samples collected over several days, this is x_6^B and x_{14}^B , respectively. The condition x_0 is determined as the fasting glucose and insulin concentrations from a blood sample at time zero of the clinical test; this is $x_6(0)$ and $x_{14}(0)$, respectively. Mathematically, the fasting state has a physiological correspondence with the steady-state of the system (x^*) in Eq. (2), this is:

$$F(x^*; \pi; \eta) = 0 \quad (3)$$

then, since interstitial, arterial, and venous concentrations are the same at the steady-state, the peripheral vascular data for x^B and x_0 are computed from the arterial or venous data. The remaining 26 components of x^B and x_0 are obtained from the solution of the Eq. (3).

Metabolic rates of the model. The subsystems described in the Supplementary information are coupled by the functions representing the metabolic rates of the glucose, insulin, glucagon, and incretins. These metabolic rates are mathematically modeled as constant or linear functions of the mass accumulation in the compartments; or multiplicative functions of the metabolic basal rate. Specifically, the metabolic rates in the glucose, and glucagon subsystems are multiplicative functions with the following general form:

$$r = M^G M^I M^\Gamma r^B \quad (4)$$

where r^B represents the basal value of the metabolic rate r , and each M is the isolated effect of the normalized concentration of glucose (M^G), insulin (M^I), and glucagon (M^Γ) of the normalized metabolic rate ($r^N = r/r^B$). The above implies that $M^G = M^I = M^\Gamma = 1$ when the glucose, insulin, and glucagon are basal, therefore $r = r^B$. To represent the characteristic sigmoidal non-linearities of biological data correlations, excepting the isolated effects that are states of the system in Eq. (2) (i.e., M_{HGP}^I and M_{HGU}^I), all the isolated effects are hyperbolic tangent functions of some normalized component of the state, this is:

$$M(x_i^N) = \eta_{j_1} + \eta_{j_2} \tanh(\eta_{j_3}(x_i^N + \eta_{j_4})) \quad (5)$$

where $x_i^N = x_i/x_i^B$ for $i \in \{1, 2, \dots, 28\}$, and $\eta_{j_1}, \eta_{j_2}, \dots, \eta_{j_4} \in H$ with $j_1, j_2, \dots, j_4 \in \mathbb{N} \leq 67$ are dimensionless parameters. A list containing the nominal values of the η parameters can be found in the Supplementary information. Using these values, the system in Eq. (2) simulates the blood glucose dynamics after an intravenous glucose infusion or an oral glucose intake in a healthy human body⁸. For the mathematical modelling of the blood glucose dynamics of T2DM, the pathophysiology of T2DM must be emulated by modifying the value of the parameters of the functions representing the metabolic rates responsible of the characteristic hyperglycaemia. The above will be described in "Curve fitting".

Curve fitting. For decades, different studies have identified the metabolic problems associated with the progression of T2DM in healthy humans^{19,20}. It has been found that these problems are related to the metabolism of fats, and carbohydrates^{19,20}. The metabolism of this latter is the object of study in this work.

Mainly, the pathophysiology of the T2DM is characterized by¹⁵: (i) insulin resistance, defined as an impaired effect of insulin on glucose uptake by peripheral tissues, (ii) excessive hepatic glucose production, due to accelerated gluconeogenesis, and (iii) β -cell dysfunction, represented by an impaired pancreatic insulin release. Then, the mathematical functions of the system in Eq. (2) modelling the aforementioned metabolic rates are: the effect of insulin in peripheral glucose uptake (i.e., M_{HGU}^I), the effect of glucose, insulin, and glucagon on the hepatic glucose production (i.e., M_{HGP}^G , M_{HGP}^I , and M_{HGP}^Γ , respectively), and the pancreatic insulin release (i.e., r_{PIR}). Since a small variation in the parameters of the after-mentioned metabolic rates results in a variation of the solute concentrations in the model, in the following sections, the terminology of the sensitivity analysis from Khalil will be adopted²¹. Therefore, the above metabolic rates will be called *sensitive metabolic rates*.

In what it follows, the sensitive metabolic rates were selected to fit the clinical data of T2DM patients. Explicitly, the fitting of r_{PIR} is supported by several clinical tests where a decrease of the first phase of pancreatic insulin release in patients with T2DM is exhibited^{22–24}. The above is consistent with the early proposal to induce a partial impairment on insulin release from the labil compartment, in order to decrease the first phase of insulin release in T2DM patients²⁵. Due to the above, the functions representing the first phase of insulin release (X and P_∞), and the time-variation of the amount of labile insulin ready to be released, were studied by a sensitivity analysis as in Khalil²¹ to select the parameters that show a major contribution to the sensitivity on solution $x(t; \eta, \pi_0)$. The selected parameters were identified from the clinical data of T2DM patients. The rest of the parameters remained unaltered.

Static and dynamic fitting approach. To solve the parameter fitting problem, two things are required:

Rate	Conditions
M_{PGU}^I	The glucose concentration was maintained in its basal state by a glucose clamp (i.e., $M_{PGU}^G = 1$). The above allows to observe the isolated effect of insulin in the peripheral glucose uptake (i.e., M_{PGU}^I) by knowing the normalized value of the peripheral glucose uptake (i.e., $r_{PGU}^I = r_{PGU}^I / r_{PGU}^I$)
M_{HGP}^G	Somatostatin was administered to block the endogenous release of insulin, and glucagon. Exogenous insulin, and glucagon replacements were introduced to the patients to maintain them in their basal state (i.e., $M_{HGP}^I = 1, x_{21} = x_{21}^*$). The above allows to observe the isolated effect of glucose on the hepatic glucose production (i.e., M_{HGP}^G) by knowing the normalized value of hepatic glucose production (i.e., $r_{HGP}^G = r_{HGP}^G / r_{HGP}^G$)
$M_{HGP}^{I\infty}$	Glucose concentration was maintained at basal state by means of a glucose clamp. The above allows to observe the isolated effect of insulin in the hepatic glucose production after a stabilization time (i.e., $M_{HGP}^{I\infty}$)
$M_{HGP}^{I\infty}$	Somatostatin was administered to block the endogenous release of insulin, and glucagon. Exogenous insulin, and glucose replacements were introduced to the patients to maintain them in their basal state by means of a glucose clamp (i.e., $M_{HGP}^G = 1, x_{21} = x_{21}^*$). The above allows to observe the isolated effect of glucagon on the hepatic glucose production (i.e., $M_{HGP}^{I\infty}$) by knowing the normalized value of hepatic glucose production (i.e., $r_{HGP}^{I\infty} = r_{HGP}^{I\infty} / r_{HGP}^{I\infty}$)

Table 1. Conditions of the clinical test and its interpretation in the mathematical model. The clinical data from the studies that fulfill the criteria in the table were used to fit the isolated effects of the sensitive metabolic rates of the model.

1. A set of clinical data in T2DM patients.
2. A mathematical method to fit such data to the function representing the sensitive metabolic rates.

The set of clinical data used for the isolated effects fitting was obtained from selected clinical tests of T2DM patients. The conditions of each one of the selected articles are consistent with those originally considered for mathematical modeling in Ref.¹⁰. These conditions are compiled in Table 1. In the selected articles, the clinical data was taken from a set n_p of individual with no other significant medical history than T2DM. Nevertheless, for curves fitting, we used the reported mean value of the tissue/organ response to local changes in the solute concentration of the n_p subjects. Originally, to mathematically model the metabolic rate r_{PIR} , Grodsky obtained data from a graded glucose step-response with the isolated perfused pancreas in rats²⁵. Since it is impossible to obtain this data from humans, the selected parameters of this metabolic rate were identified using clinical data from an input–output approach of the system, in Eq. (2). The data were taken from an OGTT in DeFronzo et al.²⁶, where the plasma glucose and insulin response to oral intake were measured in nine T2DM subjects after the consumption of 1 g/kg-body weight of oral glucose.

The mathematical method used to fit the functions to clinical data is the least squares (LSM). In general, the LSM lies that the following relation is fulfilled²⁷:

$$\bar{y} = g(z, \theta) \tag{6}$$

where z , and \bar{y} are vectors containing n observations, and $\theta \in \mathbb{R}^{p \times 1}$ is a vector of p unknown parameters of the sensitive metabolic rate. To estimate θ the n values of g are computed for all z . Then, $\hat{\theta}$ is the estimation of the vector of parameters corresponding to θ that minimizes the residual sum of squares of an objective function $Q(\theta)$ over some feasible the vector of parameters $\hat{\theta} \geq 0 \subset \Theta$. The isolated effects of the sensitive metabolic rates were fitted to clinical data by a static approach of the LSM. After that, a dynamical approach of the LMS was used to identify the parameters of the r_{PIR} function. In what follows, both approaches will be described.

In the static approach, the unknown parameters from the Eq. (5) are grouped as $\theta = [\eta_{j_1}, \eta_{j_2}, \eta_{j_3}, \eta_{j_4}]^T$. The vector $\hat{\theta}$ is estimated with an iterative process using the following objective function:

$$Q(\theta) = \sum_{k=1}^n (y_k - M(z_k, \theta))^2 \tag{7}$$

where y_k is clinical data of the mean of the normalized metabolic rate in T2DM patients respect its basal value in Ref.⁹, and z_k is the clinical data of the mean of the normalized solute concentration taken from the forearm. The minimization of the objective function in Eq. (7) was numerically solved with the function *lsqcurvefit* of the optimization toolbox of MATLAB[®]. The iterative algorithm used to find $\hat{\theta}$ was ‘trust-region reflective’ proposed in Li²⁸. After fitting, (z_k, y_k) are graphically compared with the fitted isolated effects functions. Then, the values of the parameters in θ were replaced by the values in $\hat{\theta}$.

In the dynamical approach the selected parameters from r_{PIR} were grouped as $\theta = [\eta_{i_1}, \eta_{i_2}, \eta_{i_3}, \eta_{i_4}, \eta_{i_5}, \eta_{i_6}]^T$ with $i_1, i_2, \dots, i_6 \in \mathbb{N} \leq 67$. The vector $\hat{\theta}$ was estimated with an iterative process using the following objective function:

$$Q(\theta) = \sum_{k=1}^n \left(\left(\frac{y_{1k} - f_1(z_k, \theta)}{w_1} \right)^2 + \left(\frac{y_{2k} - f_2(z_k, \theta)}{w_2} \right)^2 \right)^{1/2} \tag{8}$$

where y_{1k} , and y_{2k} are the clinical data obtained from the mean of glucose and insulin concentrations, respectively, taken at the z_k time, the weights w_1 and w_2 are the mean of the basal glucose, and insulin concentrations, respectively; and $f_1 = x_6(z_k, \theta)$, $f_2 = x_{14}(z_k, \theta)$ were obtained from the model simulation. The above clinical data

was taken from DeFronzo et al.²⁶. The LSM problem in Eq. (8) was numerically solved using the function *fmincon* of the optimization toolbox of MATLAB¹⁸ with the iterative algorithm ‘interior-point’. After the identification of the parameters of r_{PIR} , the values in θ (from the static, and dynamical approach) were replaced by $\hat{\theta}$ in order to emulate the pathophysiology of T2DM. Hereinafter, the resulting model is called *T2DM model*.

Comparison of the T2DM model with clinical data. The T2DM model was numerically simulated for comparison with a clinical test in T2DM where the blood glucose dynamics is observed after different stimuli. Considering that the route of glucose entry into the body plays an essential role overall glucose homeostasis²⁶, the T2DM model was simulated for the following test: (i) a programmed graded intravenous glucose infusion test (PGIGI) to account for the rapid response of the intravenous infusions, and (ii) an OGTT considering a dose of 50 g of glucose (50 g-OGTT), and a dose of 75 g of glucose (75 g-OGTT) to account for blood glucose changes due to the gastric emptying process, and the effects of the incretin.

The clinical data used to compare the DMT2 model with a PGIGI test was obtained from Carperntier et al.²⁹. In this test, the glucose was administered intravenously in a total of 7 subjects with DMT2 (i.e., $n_p = 7$). Mathematically, this is that the glucose was supplied through r_{IVG} while $OGC_0 = 0$. The duration of the test was 270 min distributed as follows: a basal sampling period was considered where $r_{IVG} = 0$ from 0 to 30 min, after this, the steps of intravenous glucose infusion were introduced as $r_{IVG} = 1, 2, 3, 4, 6, \text{ and } 8 \text{ mg (dL min)}^{-1}$ for a period of 40 min each one. The conditions for model simulation were $G_{PV}^E = G_{PV}(0) = 157.5 \text{ mg dL}^{-1}$, and $I_{PV}^E = I_{PV}(0) = 13.02 \text{ mU L}^{-1}$.

The clinical data used to compare the DMT2 model with an OGTT was obtained from Firth et al.³⁰, and Mari et al.³¹. In these test, 50 and 75 g of oral glucose was consumed by a total of 13 and 46 subjects with DMT2, respectively (i.e., $n_p = 13$ or $n_p = 46$). Mathematically, this is that the glucose was supplied through OGC_0 while $r_{IVG} = 0$. For the OGTT, the duration of the simulation was 180 min. The conditions for model simulation were $OGC_0 = 50,000 \text{ mg}$, $G_{PV}^E = G_{PV}(0) = 185 \text{ mg dL}^{-1}$, and $I_{PV}^E = I_{PV}(0) = 14 \text{ mU L}^{-1}$, for the 50 g-OGTT. Further, the conditions for model simulation were $OGC_0 = 75,000 \text{ mg}$, $G_{PV}^E = G_{PV}(0) = 176 \text{ mg dL}^{-1}$, and $I_{PV}^E = I_{PV}(0) = 11.2 \text{ mU L}^{-1}$, for the 75 g-OGTT.

The difference between the clinical data, and the model simulation was quantified with the following statistical expression:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} S_e} \quad (9)$$

where $S_e = \sum_{i=1}^n (x_6(t_i) - G(t_i))^2$, and G is the glucose concentration taken from the T2DM patients at the time t_i . All the clinical tests were different from those used for parameter fitting.

Declarations. The source of clinical data was obtained from publicly available sources, namely, recognized research journals and properly cited through the manuscript. No person was directly involved in this study as a source of clinical data.

Results and discussion

The clinical data that fulfill the conditions provided in Table 1 were taken from the references grouped in Table 2. The parameter set $\hat{\theta}$ for each isolated effect of the sensitive metabolic rate can be seen in Table 3. Furthermore, in Fig. 1 it can be found a graphic representation of the curves that fit the isolated effects functions of the sensitive metabolic rates to the clinical data of the Table 1. As can be seen, the curves in Fig. 1 do not necessarily pass through the point $(x_i^N, M^N(x_i)) = (1, 1)$. This is because the isolated effects of the metabolic rates were normalized with respect to the basal value of the metabolic rates in Alverhag and Martin⁹, which correspond to a mathematical model of the blood glucose dynamics in a healthy human body. The above is justified by the fact that not all isolated effects of glucose, insulin, or glucagon on a metabolic rate are observed altered in T2DM patients. Since the metabolic rates are expressed as multiplier factors of the basal metabolic rate, the isolated effects that have not been observed altered in patients with T2DM will continue to be multiplier factors of the basal metabolic rate (r^B) of a healthy human body.

As can be seen in Fig. 1a the curve corresponding to M_{PGU}^I goes close to the point $(x_{15}^N, M_{PGU}^I(x_{15}^N)) = (1, 1)$. The above means that the insulin-stimulated peripheral glucose uptake in a T2DM patient does not differ much from the one in a healthy human when the fasting hyperglycaemia, and basal insulin concentration are maintained in the T2DM patient. This characteristic of the T2DM has been previously reported in several articles^{32–35}. In contrast, as can be seen in Fig. 1b, for $x_4^N = 1$, the value of M_{HGP}^G is higher than one. Considering basal hyperglycaemia, it means that the hepatic glucose production is higher in T2DM patients compared to that observed in healthy humans. The above has been previously reported by various articles where the effect of glucose on the hepatic glucose production rate was verified for healthy control subjects, and T2DM patients. Hawkins et al.³⁶ have associated this increase with accelerated gluconeogenesis since glycolysis is normal for healthy subjects and diabetic subjects. Besides, Mevorach et al.³⁷ report that this inefficient suppression is due to a deficient inhibition of glucose-6-phosphatase activity and/or lack of inhibition of glucose-6-phosphate formation.

The characteristic hepatic insulin resistance of the T2DM is evident in Fig. 1b,c. This can be observed in the behavior of the curves for high values of the solute concentration, where the hepatic glucose production can not be suppressed entirely despite significant increment of the normalized glucose and insulin concentration in the liver. The above is consistent with clinical evidence where the blood glucose has an impaired ability to inhibit the hepatic glucose production at basal insulin and glucagon concentrations in T2DM^{19,36,37}, and the insulin concentration is ineffective to suppress the hepatic glucose production at basal glucose and glucagon

Rate	References	n_p
M_{FGU}^I	DeFronzo et al. ²⁶	9
	Vaag et al. ³²	12
	Kelly and Mandarino ³³	15
	Capaldo et al. ³⁴	6
	Kalant et al. ³⁵	11
M_{HGP}^G	Hawkins et al. ³⁶	10
	Mevorach et al. ³⁷	9
	Nielsen et al. ⁴⁷	9
	Del Prato et al. ⁴⁸	9
M_{HGP}^F	Staehr et al. ⁴⁹	10
	Groop et al. ³⁸	9
	Campbell et al. ³⁹	14
	Baron et al. ⁴¹	10
	DeFronzo et al. ²⁶	9
	Revers et al. ⁴⁰	10
M_{HGP}^D	DeFronzo et al. ⁵⁰	38
	Matsuda et al. ⁴²	8
M_{HGP}^D	Baron et al. ⁴¹	10

Table 2. References of the clinical studies. The table shows the set of references containing the clinical data used to fit the isolated effects of the sensitive metabolic rates. Column n_p indicates the number of patients analyzed in each reported clinical study according to the reference in the central column of the table. The proposed parametric adjustment results from taking the means of each set of n_p patients.

$M(x_k, \hat{\theta})$	$\hat{\theta}$
$M_{FGU}^I(x_{15}^I, \hat{\theta})$	[7.9869, 7.2537, 0.4852, -5.2518]
$M_{HGP}^G(x_{15}^G, \hat{\theta})$	[1.0720, -1.0064, 0.8712, -1.4930]
$M_{HGP}^F(x_{12}^F, \hat{\theta})$	[0.3240, -0.2020, 0.7625, -3.6977]
$M_{HGP}^D(x_{18}^D, \hat{\theta})$	[0, 1.495, 0.6773, -0.0469]

Table 3. Vector of fitted parameters from the static approach. The table shows the parameter values that minimize the residual sum of squares of the objective function for the different isolated effects.

concentrations in T2DM^{26,38–40}. Finally, the role of glucagon in hepatic glucose production in T2DM patients can be seen in Fig. 1d. In this graphical representation, the behavior of the function M_{HGP}^G is consistent with the clinical data of patients with T2DM^{41,42}. Then, it follows that by fitting the isolated effect functions to the clinical data, it is possible to individually emulate the pathophysiology of the T2DM.

After isolated effects fitting, a parameter set containing the parameters of r_{PIR} that shows a greater contribution to the sensitivity on the solution $x(t; \eta, \pi_0)$ was selected. From the sensitive analysis, the selected set of parameters was $\hat{\theta} = [\eta_{36}, \eta_{39}, \eta_{40}, \eta_{42}, \eta_{44}, \eta_{45}]^T$. The values of $\hat{\theta}$ that minimize the objective function in Eq. (8) can be seen in Table 4.

Once the nominal values of the parameters are replaced by those in $\hat{\theta}$ of Tables 3, and 4, the system simulates the response to a 70 g-OGTT. The results of the simulation, and its comparison with clinical data from DeFronzo et al.²⁶ can be seen in Fig. 2. As can be seen there, is an acceptable approximation of the simulation curve to the clinical data. Moreover, during almost all the simulation time, the model output remains within the bars of the standard error. It should be noted that even when y_{1k} and y_{2k} have different orders of magnitude, the emulation of both blood glucose and insulin was successfully achieved. This is mainly due to the addition of weight functions of weights in the objective function of the Eq. (8).

As noted in "Methodology", since there is no clinical data of the individual response of r_{PIR} measured against different stimuli, the dynamic approach used to fit r_{PIR} is based on nonlinear optimization. As a result, the set of values obtained minimizes the objective function of the Eq. (8), nevertheless, it cannot be assured that the pathophysiology of the pancreatic insulin secretion in T2DM is individually emulated. However, due to the individual fitting of the isolated effects, the number of parameters to be identified by a dynamic approach is minimal. A proposal to avoid the above is to replace the pancreatic insulin subsystem with a model of the pancreas whose pathophysiology could be described by a set of clinical data of patients with DM2.

After the metabolic rates fitting the resulting model (i.e., T2DM model) was simulated and compared with clinical data. In Fig. 3, it can be seen the T2DM model response for the PGIGI test, and the clinical data from Carpentier et al.²⁹. As can be seen, the simulation of the T2DM model is not significantly different from the reported clinical data. Moreover, the absolute of the maximum difference between simulation, and the clinical data is 9.4

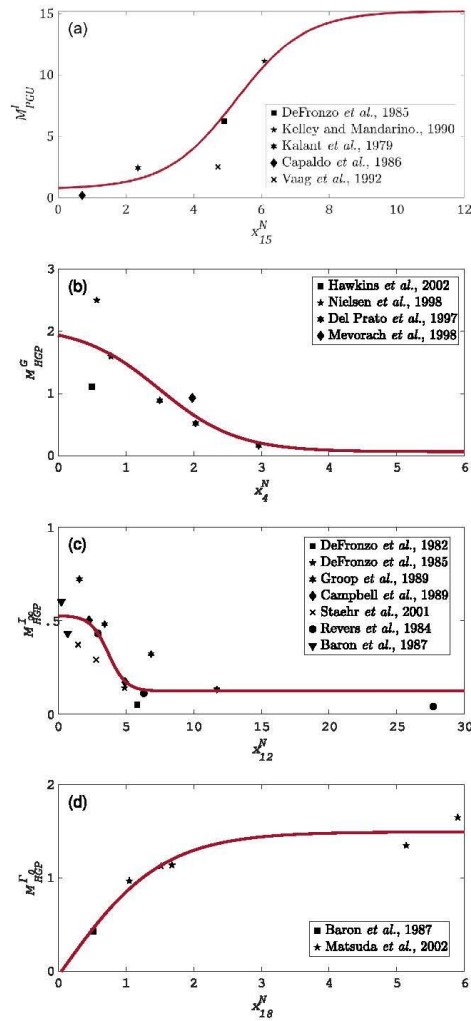


Figure 1. Isolated effects fitting to clinical data. In these plots the solid line represents the isolated effects functions (a) M_{FGU}^I , (b) M_{HGP}^G , (c) M_{HGP}^I , and (d) M_{HGP}^I fitted to the clinical data from T2DM patients. Each symbol represents the mean measured value of the tissue/organ response to a local change on the solute concentration, from n_p subjects. For these metabolic rates, the fitting approach was static.

$f(x_k, \hat{\theta})$	$\hat{\theta} = [\eta_{36}, \eta_{39}, \eta_{40}, \eta_{42}, \eta_{44}, \eta_{45}]^T$
$x_9(t, \hat{\theta})$	[3.2717, 2.8504, 0.9330, 0.0867, 7.6707, 0.0565]
$x_{14}(t, \hat{\theta})$	

Table 4. Vector of identified parameters from the dynamical approach. The table shows the parameter values that minimize the residual sum of squares of the objective function for the sensitive metabolic rate r_{PIR} .

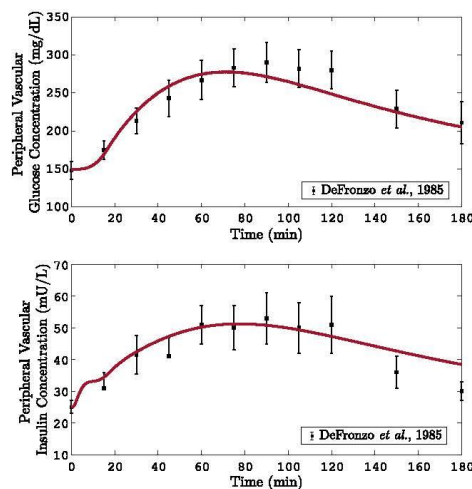


Figure 2. Graphical result of r_{PIR} fitting to the clinical data. In these plots the solid line represents the variation of the (a) glucose or (b) insulin concentration in the peripheral compartment of the T2DM model. The symbols represent the mean \pm SEM value of the solute from the n_p subjects. These data were taken from DeFronzo et al. where a 70 g-OGTT was performed²⁶. For the simulation it was considered a consumption of 70 g of glucose at time equal to zero. The r_{PIR} parameters are those whom minimized the objective function from the dynamic fitting approach.

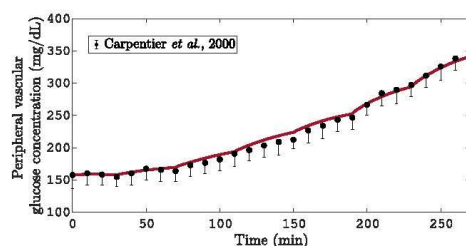


Figure 3. Simulation of a PGIGI test. In this plot the solid line represents the simulation of the blood glucose in the peripheral compartment of the T2DM model. The symbols represent the mean \pm SEM value of solute from the n_p subjects. These data were taken from Carpentier et al. where a PGIGI test was performed²⁹.

mg dL^{-1} . This is consistent with the obtained statistical value $\sigma = 5.37 \text{ mg dL}^{-1}$ for this test. It follows that the T2DM model can reproduce the step response of the blood glucose due to an intravenous glucose infusion input.

Figure 4 shows the T2DM model response of the OGTT for different doses. Similarly to the observed clinical data, the model response x_6 rises to a maximum peak approximately at 80 min after the stimulus of 50 g and 75 g. The statistical value σ for the 50 and 75 g-OGTT is 16.84 mg dL^{-1} , and 13 mg dL^{-1} , respectively. As can be seen, after oral glucose intake, the response of the model for the OGTT test is relatively slow, showing a maximum peak at approximately 80 min after glucose stimulation. Compared with the results of the PGIGI, the increase in glycaemia in the OGTT is slower. This is because of the digestion process, after an oral glucose intake, induces a delay proportional to the glucose appearance rate in the gut. Furthermore, as can be seen in Figs. 2, 3 and 4 the basal blood glucose is slightly elevated compared to the concentration of a healthy subject.

According to the World Health Organization guidance for diagnostic tests of DM, a fasting glucose concentration $\geq 126 \text{ mg dL}^{-1}$ is characteristic of DM⁴³. Moreover, the patients with this impaired blood glucose should undergo by a formal 75 g-OGTT for DM diagnosis⁴³. A representation of this test can be seen in Fig. 4 where after two-hour postload glucose the dotted curve had shown a glucose concentration $\geq 140 \text{ mg dL}^{-1}$. This is a characteristic behavior of DM2 that contrasts with that of a healthy subject, where the normal homeostatic glucose process results in a concentration of less than 140 mg dL^{-1} after 2 h of the glucose intake.

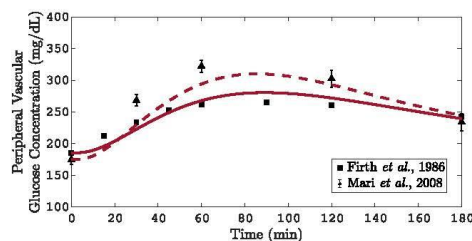


Figure 4. Simulation of 25 g and 75 g-OGTT. In this plot the solid and dashed lines represent the simulation of the blood glucose in the peripheral compartment of the T2DM model during a 25 g and 75 g-OGTT, respectively. The symbols represent the mean value of solute from the n subjects. Particularly, the triangles represent the mean \pm SEM. The data for the 25 g and 75 g-OGTT were taken from Mari et al., and Firth et al., respectively.

Based on the values of the σ function, it can be concluded that the model emulates with acceptable precision what is reported in the clinical data for PGIGI, and OGTT. However, this model considers only the carbohydrate metabolism but not fat, and protein metabolism. Therefore, the effect of free fatty acids, and the physiology related to amino acids level on blood glucose dynamics are not included. Besides, the model does not consider the counter-regulatory effect of growth hormones, adrenaline, or cortisol. Nevertheless, the above can be considered later in the model by adding other subsystems for the free fatty acids dynamics, and other metabolic functions to consider the effect of the missing hormones.

Concluding remarks

The main contribution of this article was deriving a model for T2DM, including physiological features to emulate blood glucose dynamics. The modelling departs from a PB-PKPD modelling approach, and the individual fitting of the sensitive metabolic rates allows us to capture the pathophysiology of the metabolic rates in T2DM. This methodological procedure enables us to successfully emulate the blood glucose dynamics of T2DM after a continuous intravenous glucose infusion or an oral glucose intake. As convincing numerical evidence of the above, Figs. 3 and 4 show to what extent the T2DM model predicts the clinical data.

The individual fitting of the sensitive metabolic rates to clinical data ensures that the pathophysiology of T2DM is preserved, such that diverse scenarios might be predicted. For instance, this model can be used to determine appropriate oral therapy for blood glucose regulation by connecting a PKPD model of a hypoglycaemic drug (e.g., sulfonylureas, biguanides, thiazolidinediones, among others). Such is the case of metformin therapy, where the target metabolic rates were modified by adding a multiplicative factor in r_{HGP} , r_{PGU} , and r_{GGU} ⁴⁴. Similarly, the mathematical model we present lights up some complementarity to other research approaches. For example, the recent finding in improved glucose metabolism due to continued treatment with deuterium-depleted water (DDW) content in patients with T2DM⁴⁵ could be emulated with an organ-based model. Again, it is feasible to consider a multiplicative factor to the metabolic rate r_{PGU} to reproduce the alteration on peripheral glucose disposal, as indicated in some clinical researches⁴⁶. Furthermore, this model can be used to develop a feedback model-based controllers for blood glucose regulation in T2DM patients. This idea triggers the possibility to achieve the normoglycaemia by means of single or combined therapy of oral hypoglycaemic agents with an exogenous insulin input connected to r_{TVL} . Finally, as a consequence of its mathematical structure, it is possible to consider structured or unstructured uncertainties in the described physiological-based model. Therefore, we can employ robust control techniques such as H_{∞} theory.

Received: 23 March 2020; Accepted: 10 July 2020

Published online: 29 July 2020

References

1. Ajmera, I., Swat, M., Laibe, C., Le Novère, N. & Chelliah, V. The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* **2**, e54. <https://doi.org/10.1038/psp.2013.30> (2013).
2. Hardy, T., Abu-Raddad, E., Porksen, N. & De Gaetano, A. Evaluation of a mathematical model of diabetes progression against observations in the Diabetes Prevention Program. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **303**, E200. <https://doi.org/10.1152/ajpen.00421.2011> (2012).
3. De Winter, W. et al. A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **33**, 313. <https://doi.org/10.1007/s10928-006-9008-2> (2006).
4. Mari, A., Pacini, G., Murphy, E., Ludvik, B. & Nolan, J. J. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* **24**, 539. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.53> (2001).
5. Hovorka, R., Chassin, L., Luzio, S. D., Playle, R. & Owens, D. R. Pancreatic β -cell responsiveness during meal tolerance test: Model assessment in normal subjects and subjects with newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 744. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4646> (1998).

6. Boutayeb, A. & Twizell, E. H. An age structured model for complications of diabetes mellitus in Morocco. *Simul. Model. Pract. Theory* **12**, 77. <https://doi.org/10.1016/j.simpat.2003.11.003> (2004).
7. Bagust, A. & Beale, S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: A long-term model. *QJM Int. J. Med.* **96**, 281. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg040> (2003).
8. Vahidi, O., Kwok, K. E., Gopaluni, R. B. & Sun, L. Developing a physiological model for type II diabetes mellitus. *Biochem. Eng. J.* **55**, 7. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2011.02.019> (2011).
9. Alverhag, K. & Martin, C. The feedback control of glucose: on the road to Type II diabetes. In *Proceedings of the 45 IEEE Conference on Decision and Control, San Diego* 685–690 <https://doi.org/10.1109/CDC.2006.377192> (2006).
10. Sorensen, J. T. A. *Physiological Model of Glucose Metabolism in Man and its use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes*. Ph.D. Thesis, Massachusetts Institute of Technology (1985).
11. Cedersund, G. & Strålfors, P. Putting the pieces together in diabetes research: Towards a hierarchical model of whole-body glucose homeostasis. *Eur. J. Pharm. Sci.* **36**, 91–104. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.10.027> (2009).
12. Ekram, F., Sun, L., Vahidi, O., Kwok, E. & Gopaluni, R. B. A feedback glucose control strategy for type II diabetes mellitus based on fuzzy logic. *Can. J. Chem. Eng.* **90**, 1411–17. <https://doi.org/10.1002/cjce.21667> (2012).
13. Huang, M., Li, J., Song, X. & Guo, H. Modeling impulsive injections of insulin: Towards artificial pancreas. *SIAM J. Appl. Math.* **72**(5), 1524. <https://doi.org/10.1137/110860306> (2012).
14. Quiroz, G., Flores-Gutiérrez, C. P. & Femat, R. Suboptimal H_{cc} hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia. *Optim. Control Appl. Methods* **32**, 239–252. <https://doi.org/10.1002/oca.989> (2011).
15. Femat, R., Ruiz-Velazquez, E. & Quiroz, G. Weighting restriction for intravenous insulin delivery on T1DM patient via H_{cc} control. *IEEE Trans. Autom. Sci. Eng.* **6**, 239–247. <https://doi.org/10.1109/TASE.2008.2009089> (2009).
16. Parker, R. S., Doyle, F. J., Ward, J. H. & Peppas, N. A. Robust H_{cc} glucose control in diabetes using a physiological model. *AICHE J.* **46**, 2537–2549. <https://doi.org/10.1002/aic.690461220> (2000).
17. Yamanaka, Y. *et al.* Mathematical modeling of septic shock based on clinical data. *Theor. Biol. Med. Model.* **16**, 5. <https://doi.org/10.1186/s12976-019-0101-9> (2019).
18. MATLAB. 9.5.0.944444 (R2018b). Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc. https://www.mathworks.com/products/new_products/release2018b.html (2018).
19. DeFronzo, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med. Clin.* **88**, 787–835. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.013> (2004).
20. Leahy, J. L. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch. Med. Res.* **36**, 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2005.01.003> (2005).
21. Khalil, H. K. Differentiability of solutions and sensitivity equations. In *Nonlinear Systems* 3rd edn 99–102 (Prentice Hall, Upper Saddle River, 2002).
22. Kjems, L. L., Volund, A. & Madsbad, S. Quantification of beta-cell function during IVGTT in Type II and non-diabetic subjects: Assessment of insulin secretion by mathematical methods. *Diabetologia* **44**, 1339–1348. <https://doi.org/10.1007/s001250100639> (2001).
23. DelPrato, S. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycaemia. *Diabetologia* **46**, M2–M8. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0930-6> (2003).
24. Ward, W. K., Bolgiano, D. C., McKnight, B., Halter, J. B. & Porte, D. Jr. Diminished B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Investig.* **74**(4), 1318–1328. <https://doi.org/10.1172/JCI11542> (1984).
25. Grodsky, G. M., Curry, D., Herbert, L. & Leslie, B. Further studies on the dynamic aspects of insulin release in vitro with evidence for a two-compartmental storage system. *Acta Diabetol. Latina* **6**, 554–578 (1969).
26. DeFronzo, R. A., Gunnarsson, R., Björkman, O., Olsson, M. & Wahren, I. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J. Clin. Investig.* **76**, 149–155. <https://doi.org/10.1172/JCI11938> (1985).
27. Jennrich, R. I. & Ralston, M. L. Fitting nonlinear models to data. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* **8**, 195–238 (1979).
28. Li, Y. *Centering, Trust Region, Reflective Techniques for Nonlinear Minimization Subject to Bounds* (Cornell University, New York, 1993).
29. Carpentier, A., Mittelman, S. D., Bergman, R. N., Giacca, A. & Lewis, G. F. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* **49**, 399–408. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.399> (2000).
30. Firth, R. G., Bell, P. M., Marsh, H. M., Hansen, I. & Rizza, R. A. Postprandial hyperglycemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Investig.* **77**, 1525–1532. <https://doi.org/10.1172/JCI12467> (1986).
31. Mari, A., Tura, A., Pacini, G., Kautzky-Willer, A. & Ferrannini, E. Relationships between insulin secretion after intravenous and oral glucose administration in subjects with glucose tolerance ranging from normal to overt diabetes. *Diabet. Med.* **25**, 671. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02441.x> (2008).
32. Vaag, A., Damsbo, P., Hother-Nielsen, O. & Beck-Nielsen, H. Hyperglycaemia compensates for the defects in insulin-mediated glucose metabolism and in the activation of glycogen synthase in the skeletal muscle of patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/BF00400856> (1992).
33. Kelley, D. E. & Mandarino, L. J. Hyperglycemia normalizes insulin-stimulated skeletal muscle glucose oxidation and storage in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Investig.* **86**, 1999–2007. <https://doi.org/10.1172/JCI114935> (1990).
34. Capaldo, B., Santoro, D., Riccardi, G., Perrotti, N. & Saccà, L. Direct evidence for a stimulatory effect of hyperglycemia per se on peripheral glucose disposal in type II diabetes. *J. Clin. Investig.* **77**, 1285–1290. <https://doi.org/10.1172/JCI12432> (1986).
35. Kalant, N., Leibovici, T., Rohan, I. & Ozaki, S. Interrelationships of glucose and insulin uptake by muscle of normal and diabetic man. Evidence of a difference in metabolism of endogenous and exogenous insulin. *Diabetologia* **16**, 365–372. <https://doi.org/10.1007/BF01223156> (1979).
36. Hawkins, M. *et al.* Glycemic control determines hepatic and peripheral glucose effectiveness in type 2 diabetic subjects. *Diabetes* **51**, 2179–89. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.7.2179> (2002).
37. Mevorach, M. *et al.* Regulation of endogenous glucose production by glucose per se is impaired in type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Investig.* **102**, 744–753. <https://doi.org/10.1172/JCI2720> (1998).
38. Groop, L. C. *et al.* Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J. Clin. Investig.* **84**, 205–213. <https://doi.org/10.1172/JCI114142> (1989).
39. Campbell, P. J., Mandarino, L. J. & Gerich, J. E. Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* **37**, 15–21. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(88\)90023-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(88)90023-6) (1988).
40. Revers, R. R., Fink, R., Griffin, J., Olefsky, J. M. & Kolterman, O. G. Influence of hyperglycemia on insulin's in vivo effects in type II diabetes. *J. Clin. Investig.* **73**, 664–672. <https://doi.org/10.1172/JCI11258> (1984).
41. Baron, A. D., Schaeffer, L., Shrago, P. & Kolterman, O. G. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetes. *Diabetes* **36**, 274–83. <https://doi.org/10.2337/diab.36.3.274> (1987).
42. Matsuda, M. *et al.* Glucagon dose-response curve for hepatic glucose production and glucose disposal in type 2 diabetic patients and normal individuals. *Metabolism* **51**, 1111–1119. <https://doi.org/10.1053/meta.2002.34700> (2002).

43. World Health Organization & International Diabetes Federation. *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consultation* (World Health Organization, Geneva, 2006).
44. Sun, L., Kwok, E., Gopaluni, B. & Vahidi, O. Pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling of metformin for the treatment of type II diabetes mellitus. *Open Biomed. Eng. J.* 5, 1–7. <https://doi.org/10.2174/1874120701105010001> (2011).
45. Boros, L. G. *et al.* Submolecular regulation of cell transformation by deuterium depleting water exchange reactions in the tricarboxylic acid substrate cycle. *Med. Hypotheses* 87, 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.11.016> (2016).
46. Somlyai, G. *et al.* Effect of systemic subnormal deuterium level on metabolic syndrome related and other blood parameters in humans: A preliminary study. *Molecules* 25, 1376. <https://doi.org/10.3390/molecules25061376> (2020).
47. Nielsen, M. E. *et al.* Normal glucose-induced suppression of glucose production but impaired stimulation of glucose disposal in type 2 diabetes: Evidence for a concentration dependent defect in uptake. *Diabetes* 47, 1735–1747. <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.11.1735> (1998).
48. Del Prato, S., Simonson, D. C., Sheehan, P., Cardì, F. & DeFronzo, R. A. Studies on the mass effect of glucose in diabetes. Evidence for glucose resistance. *Diabetologia* 40, 687–697. <https://doi.org/10.1007/s001250050735> (1997).
49. Staehr, P., Hother-Nielsen, O., Levin, K., Holst, J. J. & Beck-Nielsen, H. Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes* 50, 1363–70. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1363> (2001).
50. DeFronzo, R. A., Simonson, D. & Ferrannini, E. Hepatic and peripheral insulin resistance: A common feature of type 2 (non-insulin-dependent) and type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 23, 313–319. <https://doi.org/10.1007/BF00253736> (1982).

Acknowledgements

This work was supported by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, México), through Grant 262267.

Author contributions

N.E.L.-P. retrieved, analyzed, and interpreted the data, carrying out the comparison between the clinical data and the simulation results, wrote the supplementary information, and part of the document. J.M.O.-G. wrote part of the report and supervised the results of the article. Both authors contributed to the description of the theoretical framework and the discussion of the results.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69629-0>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to J.M.O.-G.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020

B. Artículo de revista indexada. Carta al editor.

Biochemical Engineering Journal 164 (2020) 107769



Contents lists available at ScienceDirect

Biochemical Engineering Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bej



Letter to the Editor

Comments on “Developing a physiological model for type II diabetes mellitus”



ARTICLE INFO

ABSTRACT

Keywords

Type 2 diabetes
Mathematical model
Compartmental model
Blood glucose dynamics
Model simulation
Parameter identification

In the commented paper, Vahidi et al. developed a mathematical model of blood glucose dynamics in type II diabetes mellitus by using a compartmental physiological model proposed for a healthy human body. Although we recognize their manuscript as an outstanding contribution, in this comment we discuss some points of the article whose variations concerning the original model are not justified by the authors. Finally, for the sake of promoting the practical use of the mathematical model provided by the authors, we carefully enclosed a list of mismatches that must be considered for a proper model simulation.

1. Introduction

We read with great interest the article “Developing a physiological model for type II diabetes mellitus” published in the *Biochemical Engineering Journal* 55 (2011): 7–16 (Authors: O. Vahidi, K. E. Kwok, R. B. Gopaluni and L. Sun) [1]. In this article, the authors developed a mathematical model of the blood glucose dynamics in type II diabetes mellitus. Their proposal is based on the structure of the compartmental physiological model published by Sorensen [2]. The authors’ contribution is outstanding, as it is one of the few references that describes the dynamics of blood glucose in patients with type II diabetes. In this sense, we highly appreciate these efforts on the subject. For this reason, we consider it fair to comment on some points of the article whose variations concerning the reference of the original model are not justified.

2. Discussion

The original model used by the authors describes blood glucose dynamics in a healthy 70 kg subject. Their methodological route was to use available clinical data from patients with type II diabetes mellitus, to estimate some parameters of the Sorensen model through a nonlinear optimization method. The motivation behind this estimate is to reproduce the malfunction of different organs, which causes the characteristic hyperglycemia of type II diabetes mellitus. Based on clinical reports, the authors selected the following 16 parameters for estimation [1]: (a) 4 parameters in both the insulin multipliers in the peripheral glucose uptake (M_{FGU}^p) and the hepatic glucose production (M_{HGP}^p), (b) 4 parameters of the glucose multiplier in the hepatic glucose uptake (M_{HGU}^p), (c) 2 parameters in the insulin multiplier in the hepatic glucose uptake (M_{HGU}^i) and, (d) 2 parameters of the insulin secretion rate (*i.e.* $N1$ and $N2$).

The authors declare that the remaining parameters maintain the same values as in the original model. With this in mind, we have found unwarranted changes in some of the equations reported in the article by Vahidi et al. These changes are listed below:

1. The basal rate of hepatic glucose production, r_{HGP}^b , was obtained by Sorensen through the collection of data from more than 200 studies where an infusion of [3H - 3]-glucose was used. The resulted value was 2.2 ± 0.1 mg/kg (body weight)/min, that is, the equivalent of 155 mg/min for a person weighing 70 kg. The above was reported by Sorensen as $r_{HGP}^b = 155$ mg/min [2]. Nevertheless, the authors set $r_{HGP}^b = 35$ mg/min.
2. The glucagon mediation of hepatic glucose production, M_{HGP}^c , was defined by Sorensen as the difference between (a) the initial effect of glucagon on the rate of hepatic glucose production, M_{HGP}^o , and (b) the function representing a degradation of the maximal response of M_{HGP}^o to half its initial impact from a glucagon step change, f_2 [2]. Note that f_2 corresponds to f in Vahidi et al.. Both functions are dependent on the value of the normalized plasma glucagon concentration, Γ^N [2]. This normalized variable was defined by the authors simply as Γ . Nevertheless, they set M_{HGP}^o and f as dependent on Γ/Γ^b , where Γ^b represent the basal concentration of Γ . Therefore, the above induces an inconsistency in the units of the equations.
3. The rate of kidney glucose excretion, r_{KGE} , was originally modeled through a compromise between the rate at which glucose is filtered, excreted and reabsorbed by the kidneys. The above resulted in a piecewise function with a crossover at 460 mg/dl as follows [2]:

$$r_{KGE} = \begin{cases} 71 + 71 \tanh(0.11(G_K - 460)) & 0 \leq G_K < 460 \\ -330 + 0.872G_K & G_K \geq 460 \end{cases} \quad (1)$$

However, the authors only reported the hyperbolic tangent function of r_{KGE} in Eq. (1) for the entire domain of the function.

4. The kidney insulin clearance, r_{KIC} , was originally defined as a function of the concentration of arterial insulin, I_H [2]. Nevertheless, the authors arbitrarily defined r_{KIC} as a function of the concentration of insulin in the kidneys, I_K .
5. The rate of pancreatic glucagon release, r_{PR} , was defined as the product of the basal rate of pancreatic glucagon release, r_{PR}^b , and the isolated effects of insulin and glucose on the pancreatic glucagon release in plasma, (*i.e.* M_{PR}^i and M_{PR}^g , respectively) [2]. However,

<https://doi.org/10.1016/j.bej.2020.107769>

Received 7 April 2020

Available online 11 September 2020

1369-703X/© 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

instead r_{PIR}^B , the authors wrote M_{PIR}^B . This term is not defined within the manuscript.

6. The multiplicative effect of glucose and insulin on the rate of pancreatic glucagon release, M_{PIR}^G and M_{PIR}^I respectively, were fitted to clinical data by a least square method. From the above, the resulting functions were defined by Sorensen as [2]:

$$M_{PIR}^G = 2.93 - 2.10 \tanh(4.18(G_H/G_H^B - 0.61)) \quad (2)$$

$$M_{PIR}^I = 1.31 - 0.61 \tanh(1.06(I_H/I_H^B - 0.47)) \quad (3)$$

However, the authors arbitrarily exchanged all the parameters in Eq. (2) for those in Eq. (3) [1].

7. The authors state that the natural effect of the hepatic glucose production is to decrease when the normalized insulin concentration in the liver is greater than 1 [1]. The above is shown in Fig. 6b of its manuscript. Nevertheless, to reproduce this graph, the long term effect of insulin on the rate of hepatic glucose production, M_{HGP}^I , has to be considered with a minus sign on the hyperbolic tangent. This is:

$$M_{HGP}^I = 0.691 - 0.626 \tanh(0.998(I_L/I_L^B - 1.54)) \quad (4)$$

Otherwise, the behavior of the liver would be the opposite of what was reported by the authors.

Beyond the equation discrepancies, we consider that in order to properly reproduce and understand the information proposed in the manuscript, it is necessary to consider the following:

- (5) The rate of pancreatic insulin release, r_{PIR} , was modeled by Sorensen in terms of a multiplicative scaling of the basal secretion rate, r_{PIR}^B . However, the authors did not include any equations in the manuscript to explain this relationship. In order to promote the practical use of the model, the following equations should be considered:

$$r_{PIR} = S^I r_{PIR}^B \quad (5)$$

$$S^I = S(G_H)/S(G_H^B) \quad (6)$$

$$r_{PIR}^B = Q_L^I L / 0.6 - Q_G^I G - Q_A^I I_H \quad (7)$$

- (6) In Vahidi et al. Fig. 6b the vertical axis is not corresponding to the mathematical information and the captions. Taking into account the information in the figure and what was mentioned in the article by the authors, the label "Insulin multiplier in Hepatic

Glucose Production Rate" must be "Insulin multiplier in Hepatic Glucose Uptake Rate".

3. Conclusion

It is essential to bear in mind that when considering the corrections listed above, it is possible to reproduce the dynamic physiological model for type II diabetic patients based on a previous model proposed by Sorensen for normal subjects. Otherwise, it would not be possible to retrieve in the computer simulations the abnormalities associated with patients with type II diabetes as well as a response that is clinically consistent with their physiological response.

Credit author statement

N. E. López-Palau: conceptualization, software, formal analysis writing-original draft, project administration.

J. M. Olais-Govea: formal analysis, writing-review & editing, supervision.

Declaration of Competing Interest

The authors report no declarations of interest.

References

- [1] O. Vahidi, K.E. Kwok, R.B. Gopaluni, L. Sun, Developing a physiological model for type II diabetes mellitus, *Biochem. Eng. J.* 55 (2011) 7–16.
- [2] J.T. Sorensen, A Physiological Model of Glucose Metabolism in Man and Its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes (Ph.D. thesis), Massachusetts Institute of Technology, 1985.

Nelida Elizabeth López-Palau^{a,b,*}

^a División de Matemáticas Aplicadas, IPICYT, Camino a la Presa San José No. 2055, Lomas Cuarta Sección, 78216 San Luis Potosí, SLP, Mexico

^b Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Av. Eugenio Garza Sada 300, 78211 San Luis Potosí, SLP, Mexico

José Manuel Olais-Govea^{b,c}

^b Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias, Av. Eugenio Garza Sada 300, 78211 San Luis Potosí, SLP, Mexico

^c Tecnológico de Monterrey, Writing Lab, TecLab, Vicerrectoría de Investigación y Transferencia de Tecnología, Monterrey 64849, NL, Mexico

* Corresponding author at: División de Matemáticas Aplicadas, IPICYT, Camino a la Presa San José No. 2055, Lomas Cuarta Sección, 78216 San Luis Potosí, SLP, Mexico.

C. Artículo de congreso internacional.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

IFAC PapersOnLine 51-13 (2018) 91–96

IFAC Papers
Online
CONFERENCE PAPER ARCHIVE

Robust H_∞ control of glycemia in Type 2 Diabetes Mellitus via continuous insulin plus Metformin^{*}

N. E. López-Palau^{*} C.P. Flores-Gutiérrez^{**} R. Femat^{*}

^{*} Grupo de Biodinámica y Sistemas Alimentarios. División de Matemáticas Aplicadas, IPICYT. Camino a la Presa San José 2055, Lomas 4a. Sección, 78216, San Luis Potosí, S. L. P., México (e-mail: {nelida.lopez, rfemat}@ipicyt.edu.mx)

^{**} Centro Nacional de Supercomputo, IPICYT. Camino a la Presa San José 2055, Lomas 4a. sección, 78219, San Luis Potosí, S. L. P., México (e-mail: patricia@ipicyt.edu.mx)

Abstract: Several studies have shown that an adequate therapy for glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) can delay or prevent complications derived from this condition. To achieve the control objectives an adequate therapy should be performed by using insulin alone or in combination with an oral hypoglycemic agent. However, the key point of glycemic control is to determine the amount of insulin to be delivered. In order to achieve the above different strategies have been proposed, one of them is the design of feedback control algorithms. In this article a robust feedback control algorithm of glycemia in T2DM was designed. The algorithm determines the continuous insulin infusion to be delivered to maintain normoglycemia considering a combined therapy with a dose of metformin. The problem approach was to find a controller that minimized in the sense of the H_∞ norm: *i*) the difference between the glycemia of a T2DM patient and a healthy subject (tracking problem) and *ii*) the effect of disturbances due to glucose intake and noise from a glucose sensor.

© 2018, IFAC (International Federation of Automatic Control) Hosting by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Robust control, Dynamic modelling, Closed-loop Control, Biomedical systems, Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modelling.

1. INTRODUCTION

In a healthy human body insulin and glucagon are released into the blood in response to rising and falling glucose concentration (*i.e.* glycemia), respectively (Guyton and Hall, 2006). When these processes do not work properly and the homeostatic balance is disrupted then various pathologies can be developed. One of the most common, affecting one in eleven people in the world, is Diabetes Mellitus (DM) (Diabetes Atlas, 2015). Mainly there are two different types of DM: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) which occurs due to a lack of insulin secretion; and Type 2 diabetes mellitus (T2DM) caused by defects in insulin secretion and insulin action (Guyton and Hall, 2006). Both are characterized by an above normal glycemia (*i.e.* hyperglycemic), which over time is responsible for the development of disabling and life-threatening health complications (Diabetes Atlas, 2015).

Although to date there is no cure for DM, several studies have shown that an adequate therapy to regulate those factors responsible for hyperglycemia in people with DM may delay or prevent the occurrence of complications and reduce the risk of mortality (Raskin et al, 2003; Jennings et al, 1991). Consequently, a glycemic control therapy is encouraged for patients with DM. According

to the American Association of Clinical Endocrinologists the glycemic control objectives in DM are: *i*) maintain a fasting glycemia < 110 mg/dL, and *ii*) a 2h postprandial glycemia < 140 mg/dL (Handelsman et al, 2015). In order to achieve these control objectives an adequate therapy should be performed by using *i*) insulin infusion for T1DM or *ii*) insulin infusion alone or in combination with oral hypoglycaemic agents for T2DM (Handelsman et al, 2015). However, determining the dose of insulin to be delivered is not a trivial problem, since an inadequate amount can result in a dangerous decrement of glycemia (*i.e.* hypoglycemia). In consequence, the development of feedback control algorithms based on mathematical models of glycemic dynamics have been the focus of diverse research for many years (Ajmera et al, 2013).

Mainly, feedback control algorithms have been focused on glycemic control for T1DM (Aicha and Mourad, 2015; Mourad et al, 2015; Huang et al, 2012; Quiroz et al, 2011). Whereas just a few glycemic control algorithms for T2DM can be found (Ekram et al, 2012; Huang et al, 2012; Palumbo et al, 2012). One of the main challenges is the wide variety of endogenous and exogenous conditions that may affect glucose homeostasis. In this sense, the development of glycemic controllers for DMT2 robust under perturbations may be promising. Specifically, the robust control technique by H_∞ have been tested for glycemic control in DMT1 (Aicha and Mourad, 2015;

^{*} This work was supported by National Council of Science and Technology (CONACyT) in México [grant number 262267].

Mourad et al, 2015; Quiroz et al, 2011). However, until our knowledge this technique has not yet been tested for DMT2.

In this article, a robust H_∞ feedback control algorithm was developed for glyceamic control in T2DM. The control objective was to find a controller that maintain glyceamic of a T2DM patient as close as possible to a healthy behaviour, while the effect of disturbances are reduced. To achieve the above a continuous insulin infusion has been used as control input with a single 500 mg dose of metformin.

2. A MATHEMATICAL MODEL OF GLYCEMIC DYNAMICS IN T2DM

We designed a robust H_∞ controller using the Jacobian linearization of a non-linear physiological model of glyceamic dynamics in T2DM. The T2DM model was developed by a re-parametrization of a glyceamic dynamics model of a nondiabetic subject taken from Alverhag and Martin (2006). The re-parameterization allows to reproduce the disturbances on glucose homeostasis that contribute to hyperglycemia in T2DM, these are: a) insulin resistance in liver and peripheral tissue, b) abnormalities in hepatic glucose uptake, and c) impaired pancreatic insulin release (DeFronzo, 2004).

2.1 Non-linear model description

The model of glyceamic dynamics in T2DM is divided into compartments where principal processes of glucose regulation are carried out. As in drug modelling, a matter balance is performed in each compartment to obtain an ordinary differential equation which quantifies the solute accumulation of glucose, insulin, glucagon or incretins. In order to include the pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) effect of Metformin a previous model developed by Stepensky et al (2004) was interconnected with the T2DM model as in Sun et al (2011). Then the set of equations of the whole model can be represented as:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= F(x(t), u(t), d(t)), & x(t_0) &= x_0 \\ y &= Cx \end{aligned} \quad (1)$$

where $x \in \mathbb{R}^{32 \times 1}$, $C \in \mathbb{R}^{1 \times 32}$, u is the control input defined as the continuous insulin infusion, $d = [d_M, d_{GE}]$, represent the model disturbances due to ingestion of 500mg oral metformin (d_M) and oral glucose intake (d_{GE}), and y stands for peripheral glyceamic (i.e. $y = x_6$). The model in 1 is capable of emulating the glyceamic response in T2DM after external perturbations such as *i*) intravenous glucose infusion, *ii*) intravenous insulin infusion, *iii*) oral glucose intake, and *iv*) a dose of 500 mg of Metformin. For a complete overview of vector field (F) and the mathematical functions representing metabolic rates of 1 refer to Appendix A and Appendix B, respectively. Appendix C contains the full list of model parameters and their nominal values, whereas the model nomenclature can be found in Appendix D.

2.2 Model linearization

For control synthesis a Jacobian linearization of 1 was performed around an operation point $[x^*, u^*, d^*]$ that

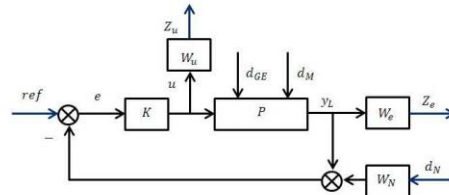


Fig. 1. Block diagram of a robust feedback control for glyceamic dynamics in T2DM to solve a tracking problem considering disturbance rejection.

represents the basal state of a healthy human body given by the the operation point of the proposed model in Alverhag and Martin (2006) when $u^* = 0$ and $d^* = [0, 0]$. Based on the above x^* has the following components:

$$\begin{aligned} x^* &= [79.45 \quad 46.79 \quad 91.32 \quad 100.44 \quad 91.32 \quad 89 \quad 86.22 \\ &\quad 89.23 \quad 91.32 \quad 15.29 \quad 15.29 \quad 21.64 \quad 10.71 \\ &\quad 13 \quad 5.35 \quad 15.29 \quad 534.6 \quad 1 \quad 0 \quad 0 \quad 1 \quad 1 \\ &\quad 0 \quad 0.31 \quad 0.25 \quad 17.78 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0]^T \quad (2) \end{aligned}$$

Following the procedure defined in W. J Rugh. (1993) the Jacobian matrices were defined as: $A = \partial F / \partial x|_{x=x^*, u=u^*, d=d^*}$, $B_1 = \partial F / \partial u|_{x=x^*, u=u^*, d=d^*}$, and $B_2 = \partial F / \partial d|_{x=x^*, u=u^*, d=d^*}$. Then, the obtained linearized system was:

$$\begin{aligned} \dot{x}_L &= Ax_L + B_1u + B_2d, & x_L(t_0) &= x_{L_0} \\ y_L &= Cx_L \end{aligned} \quad (3)$$

3. METHODS: ROBUST CONTROL SYNTHESIS

The H_∞ robust control synthesis presented in this paper is based on the close-loop system shown in Fig. 1 where the reference signal (ref) represent the glyceamic response of a nondiabetic healthy subject and the controlled plant (P) was taken as the transfer function in frequency domain of the dynamic linear system defined in 3. The approach of control objective is to find a robust controller (K) that determines u such that y_L tracks ref as closely as possible despite d and the measured noise in data reception from the glucose sensor (d_N). In order to achieve the above, the signals u , e and the effect of d_N represented by weight functions, $W_u(s)$, $W_e(s)$ and $W_N(s)$, these were minimized in the sense of the H_∞ norm which guarantees internal stability. The weight functions were defined as a variation of the transfer functions presented in Quiroz et al (2011). The resulted transfer functions are:

$$W_u(s) = [4s + 0.1] / [s + 20] \quad (4)$$

$$W_e(s) = [2s + 0.020] / [0.05s + 0.013] \quad (5)$$

$$W_N(s) = 1/10000 \quad (6)$$

The block diagram on Fig. 1 was simplified as Fig. 2 performing a linear fractional transformation (LFT) as in Zhou et al (1996). Then, the generalized plant $G(s)$ of the

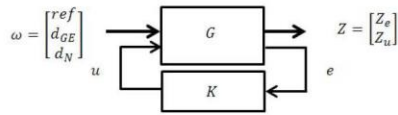


Fig. 2. Linear fractional transformation of the robust feedback control for glycemic dynamics in T2DM.

feedback control system arises from $Z = G(s)\omega$ by taking $z = [Z_e \ Z_u]^T$, $d = [ref \ d_{GE} \ d_N]^T$, and:

$$G(s) = \begin{bmatrix} 0 & W_e P_2 & 0 & W_e P_1 \\ 0 & 0 & 0 & W_u \\ 0 & -P_2 & -W_N & -P_1 \end{bmatrix} \quad (7)$$

where P_1 and P_2 represent the transfer functions of P due to inputs u and d_{GE} , respectively. From the previous discussion, the general control problem H_∞ can be formulated as follows: find a K such that $\|G(s)\|_\infty < \gamma$. With $\gamma < \gamma_0 := \min \|G(s)\| < 1$. Under this formulation, K was found by using the procedure defined in Zhou et al (1996).

4. RESULTS AND DISCUSSION

The full order controller K was derived from an iterative numerical process by using the tool *hinfsyn* of the Optimization Toolbox of MatLab®. The obtained γ value was 0.0079, ensuring robust internal stability and performance. The order of the resulted controller was 131. Nevertheless, a reduced model was obtained by means of Hankel values inspection using the *balmr* function of the Optimization Toolbox of MatLab®. The reduced controller order (K_{red}) was 7, and it is given by:

$$K_{red}(s) = \frac{num_{K_{red}}(s)}{den_{K_{red}}(s)} \quad (8)$$

where: $num_{K_{red}} = -144.1s^6 - 3035s^5 - 3478s^4 - 1136s^3 - 162.7s^2 - 6.868s - 0.05676$ and $den_{K_{red}} = s^7 + 9.884s^6 + 22.96s^5 + 26.18s^4 + 20.53s^3 + 5.496s^2 + 0.2369s + 0.001705$.

The performance of K_{red} was proved by means of numerical simulations using *Simulink* by MatLab® in closed-loop with the non-linear plant defined in 1. For simulations two different kinds of ref were taken: i) a dynamical reference where ref was the glycemic response of an oral glucose intake of a non-linear model that emulates glucose homeostasis in a healthy subject, and ii) a static reference where a constant glycemic of 90 mg/dl was used to represent the normoglycemic fasting state.

For dynamical reference the glycemic response of an oral glucose intake was taken from the non-linear model proposed in Alverhag and Martin (2006). Figure 3 shows a numerical simulation considering two glucose bolus of 71000 g at minute 0 and at minute 250. Whereas, at minute 0 a single metformin dose of 500 mg was given to the controlled T2DM patient. As can be seen the glycemic response of the T2DM patient with control action closely tracks the reference, while the response of the T2DM patient without control action reaches up to 150 mg/dL as a response for an oral glucose intake.

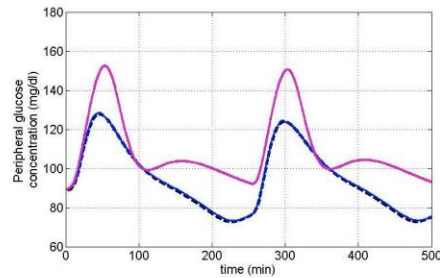


Fig. 3. The output of system 1 under action of the reduced controller (blue line) tracks the time evolution of the peripheral glycemia of a healthy human subject (dotted black line). The purple line shows the output of system 1 without control action.

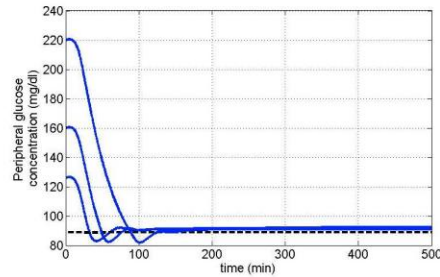


Fig. 4. The proposed controller in 8 allows us to regulate the peripheral glycemia of a T2DM patient. The blue lines represent the output of system 1 under action of the reduced controller while dotted black line is a normoglycemic fasting glucose concentration.

By the other hand, Figure 4 shows that starting from the fasting stage at minute 0 a single metformin dose of 500 mg and a continuous insulin infusion were administered to the T2DM patient in order to achieve the normoglycemic fasting state at 90 mg/dl. As can be seen the closed-loop allows that the T2DM patient reaches a normoglycemic state from a fasting state of 160mg/dL in around 50 minutes, which is a suitable time for a DM patient. Moreover, although the blood glucose level is below the reference before stabilization, it does not reaches a critical hypoglycaemic state (glycemia < 70 mg/dL). After achieving stabilization, the glycemic response of the DMT2 patient is maintained with a steady state error < 2 mg/dl.

5. CONCLUSION

In this paper a robust controller of glycemic in T2DM was designed by using the robust H_∞ technique. Through the use of a combined therapy of a continuous insulin and a single dose of metformin, the designed controller shows that it is capable of solving the tracking control problem whether the reference represents the dynamics of a healthy subject or a constant normoglycemic value. The control approach allowed to find a controller that is robust under

exogenous disturbances such as oral glucose intake or noise due to the glucose sensor.

6. ACKNOWLEDGEMENT

This investigation was supported by CONACyT under grants 262267 and 257120. N.E. López-Palau thanks Kovalévskaja Foundation for the financial support. The authors thank Lucia Aldana Navarro for her grammar correction of this paper.

REFERENCES

- A. Mourad, G. Keltoum, and H. Aicha. Blood Glucose Regulation in Diabetics Using H_∞ Control Techniques. *Euro. J. Adv. Engg. Tech*, 2(5):1–6, 2015.
- A.M. Jennings, K.S. Lewis, S. Murdoch, J.F. Talbot, C. Bradley and J.D. Ward. Randomised Trial comparing Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Conventional Insulin Therapy in Type II Diabetic Patients Poorly Controlled with Sulfonylureas. *R Diab. Care*, 14(8):738–744, 1991.
- C.G. Guyton and J.E. Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. Elsevier, 11th edition, 2006.
- D. Stepensky, M. Friedman, W. Srouf, I. Raz, and A. Homan. Preclinical evaluation of pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for oral CR metformin formulation. *J. Control Release.*, 71(1):107–115, 2004.
- F. Ekram, L. Sun, O. Vahidi, E. Kwok and R.B. Gopaluni. A feedback glucose control strategy for type II diabetes mellitus based on fuzzy logic. *Can. J. Chem. Eng*, 90(6): 1411–1417, 2012.
- G. Quiroz, C.P. Flores-Gutiérrez and R. Femat. Suboptimal H_∞ hyperglycemia control on T1DM accounting biosignals of exercise and nocturnal hypoglycemia. *Optim. Control Appl. Meth*, 32:239–252, 2011.
- H. Aicha and A. Mourad. H-infinity controller design for blood glucose regulation in diabetes patients in the presence of uncertain parameters. *3rd International Conference on Control, Engineering & Information Technology (CEIT)*, Tlemcen, 1–6, 2015.
- I. Ajmera, M. Swat, C. Laibe, N.L. Novère and V. Chelliah. The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 10(2):e54:1–14, 2013. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. International Diabetes Federation, Brussels, 7th edition, 2015.
- K. Alvehag and C. Martin. The Feedback Control of Glucose: On the road to type II diabetes. *Proceedings of the 45th IEEE Conference on Decision and Control.*, pages 685–690. San Diego, CA, 2006.
- K. Zhou, J. C. Doyle and K. Glover. Robust and Optimal Control. Prentice Hall. New Jersey, 1996.
- L. Sun, E. Kwok, B. Gopaluni, O. Vahidi. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Metformin for the Treatment of Type II Diabetes Mellitus. *Open Biomed Eng J.*, 5:1–7, 2011.
- M. Huang, J. Li, X. Song, and H. Guo. Modeling Impulsive Injections of Insulin: Towards Artificial Pancreas *SIAM J. Appl. Math.*, 72(5):1524–1548, 2012.
- P. Palumbo, P. Pepe, S. Panunzi, and A. D. Gaetano. Time-delay model-based control of the glucose-insulin system, by means of a state observer. *European Journal of Control*, 18(6):591–606, 2012.
- P. Raskin, B.W. Bode, J.B. Marks, I.B. Hirsch, R.L. Weinstein, J.B. McGill, G.E. Peterson, S.R. Mudaliar and R.R. Reinhardt. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injection Therapy are Equally Effective in Type 2 Diabetes. *Emerg. Treat. Technol*, 26(9):2598–2603, 2003.
- R.A. DeFronzo. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America.*, 88(4):787–835, 2004.
- W. J. Rugh. Linear System Theory Prentice Hall, New Jersey, 2nd Edition, 1993
- Y. Handelsman, Z.T. Bloomgarden, G. Grunberger, G. Umpierrez, R.S. Zimmerman, T.S. Bailey, L. Blonde, G.A. Bray, A.J. Cohen, S. Dagogo-Jack, J.A. Davidson, D. Einhorn, O.P. Ganda, A.J. Garber, W.T. Garvey, R.R. Henry, I.B. Hirsch, E.S. Horton, D.L. Hurley, P.S. Jellinger, L. Jovanović, H.E. Lebovitz, D. LeRoith, P. Levy, J.B. McGill, J.I. Mechanick, J.H. Mestman, E.S. Moghissi, E.A. Orzcek, R. Pessah-Pollack, P.D. Rosenblit, A.I. Vinik, K. Wyne and F. Zangeneh. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015. *Endocr Pract*, 21(1):1–87, 2015.

Appendix A. MODEL IN STATE SPACE

The state space variables are defined:

$$\begin{aligned} x_1 &= G_{BV} & x_9 &= G_p & x_{17} &= I_p & x_{25} &= L \\ x_2 &= G_{BI} & x_{10} &= I_B & x_{18} &= \Gamma^N & x_{26} &= Q \\ x_3 &= G_H & x_{11} &= I_H & x_{19} &= \omega & x_{27} &= G_S \\ x_4 &= G_L & x_{12} &= I_L & x_{20} &= \omega_G & x_{28} &= r_{OGA} \\ x_5 &= G_K & x_{13} &= I_K & x_{21} &= M_{HGP}^I & x_{29} &= z_1 \\ x_6 &= G_{PV} & x_{14} &= I_{PV} & x_{22} &= M_{HGU}^I & x_{30} &= z_2 \\ x_7 &= G_{PI} & x_{15} &= I_{PI} & x_{23} &= f_2 & x_{31} &= z_3 \\ x_8 &= G_G & x_{16} &= I_G & x_{24} &= P & x_{32} &= z_4 \end{aligned}$$

Thus, the full 32-dimension vector field is as follows:

$$\dot{x}_1 = [\pi_5[x_3 - x_1] - \pi_2[x_1 - x_2]/\pi_3]/\pi_1 \quad (\text{A.1})$$

$$\dot{x}_2 = [\pi_2[x_1 - x_2]/\pi_3 - r_{BGU}]/\pi_2 \quad (\text{A.2})$$

$$\dot{x}_3 = [\pi_5x_1 + \pi_6x_4 + \pi_7x_5 + \pi_8x_6 - \pi_9x_3 - r_{RBCU} + r_{IVG}]/\pi_4 \quad (\text{A.3})$$

$$\dot{x}_4 = [\pi_{13}x_3 + \pi_{14}x_8 + \pi_{39}x_9 - \pi_6x_4 + r_{HGP} - r_{HGU}]/\pi_{10} \quad (\text{A.4})$$

$$\dot{x}_5 = [\pi_7[x_3 - x_5] - r_{KGE}]/\pi_{15} \quad (\text{A.5})$$

$$\dot{x}_6 = [\pi_8[x_3 - x_6] - \pi_{17}[x_6 - x_7]/\pi_{18}]/\pi_{16} \quad (\text{A.6})$$

$$\dot{x}_7 = [\pi_{17}[x_6 - x_7]/\pi_{18} - r_{PGU}]/\pi_{17} \quad (\text{A.7})$$

$$\dot{x}_8 = [\pi_{14}[x_3 - x_8] - r_{CGU} + r_{OGA}]/\pi_{19} \quad (\text{A.8})$$

$$\dot{x}_9 = \pi_{39}[x_3 - x_9]/\pi_{42} \quad (\text{A.9})$$

$$\dot{x}_{10} = \pi_{21}[x_{11} - x_{10}]/\pi_{20} \quad (\text{A.10})$$

$$\dot{x}_{11} = [\pi_{21}x_{10} + \pi_{32}x_{12} + \pi_{33}x_{13} + \pi_{34}x_{14} - \pi_{35}x_{11} + r_{IVI}]/\pi_{22} \quad (\text{A.11})$$

$$\dot{x}_{12} = [\pi_{36}x_{11} + \pi_{37}x_{16} - \pi_{32}x_{12} + \pi_{38}x_{17} - r_{LIC}]/\pi_{23} \quad (\text{A.12})$$

$$\dot{x}_{13} = [\pi_{33}[x_{11} - x_{13}] - r_{KIC}]/\pi_{24} \quad (\text{A.13})$$

$$\dot{x}_{14} = [\pi_{34}[x_{11} - x_{14}] - \pi_{46}[x_{14} - x_{15}]/\pi_{26}]/\pi_{25} \quad (\text{A.14})$$

$$\dot{x}_{15} = [\pi_{46}[x_{14} - x_{15}]/\pi_{26} - r_{PIC}]/\pi_{46} \quad (\text{A.15})$$

$$\dot{x}_{16} = \pi_{37}[x_{11} - x_{16}]/\pi_{27} \quad (\text{A.16})$$

$$\dot{x}_{17} = [\pi_{38}[x_{11} - x_{17}] + r_{PIR}]/\pi_{40} \quad (\text{A.17})$$

$$\dot{x}_{18} = \eta_{33}[r_{PIR}^N - x_{18}]/\pi_{28} \quad (\text{A.18})$$

$$\dot{x}_{19} = [r_{G\omega R} - r_{P\omega C}]/\pi_{41} \quad (\text{A.19})$$

$$\dot{x}_{20} = \eta_{65}OGC_s - r_{G\omega R} \quad (\text{A.20})$$

$$\dot{x}_{21} = [M_{HGP}^{\infty} - x_{21}]/\pi_{11} \quad (\text{A.21})$$

$$\dot{x}_{22} = [M_{HGU}^{\infty} - x_{22}]/\pi_{11} \quad (\text{A.22})$$

$$\dot{x}_{23} = [[M_{HGP}^0 - 1]/2 - x_{23}]/\pi_{12} \quad (\text{A.23})$$

$$\dot{x}_{24} = \eta_{35}[P_{\infty} - x_{24}] \quad (\text{A.24})$$

$$\dot{x}_{25} = \eta_{41}[X - x_{25}] \quad (\text{A.25})$$

$$\dot{x}_{26} = \eta_{42}[\eta_{43} - x_{26}] + \eta_{44}x_{24} - S \quad (\text{A.26})$$

$$\dot{x}_{27} = OGC_S - x_{27}/\pi_{44} \quad (\text{A.27})$$

$$\dot{x}_{28} = x_{27}/[\pi_{43}\pi_{44}] - x_{28}/\pi_{43} \quad (\text{A.28})$$

$$\dot{x}_{29} = -x_{29}(\eta_{68} + \eta_{69}) + zO \quad (\text{A.29})$$

$$\dot{x}_{30} = x_{29}\eta_{69} + x_{32}\eta_{70} - x_{30}\eta_{71} \quad (\text{A.30})$$

$$\dot{x}_{31} = x_{30}\eta_{71} + x_{32}\eta_{72} - x_{31}\eta_{73} \quad (\text{A.31})$$

$$\dot{x}_{32} = x_{31}\eta_{73} - x_{32}(\eta_{72} + \eta_{70} + \eta_{74}) \quad (\text{A.32})$$

Appendix B. METABOLIC RATES

Glucose Subsystem rates

$$r_{BGU} = \eta_{21} \quad (\text{B.1})$$

$$r_{RBCU} = \eta_{22} \quad (\text{B.2})$$

$$r_{HGP} = x_{21}M_{HGP}^{\Gamma}M_{HGP}^G r_{HGP}^B \quad (\text{B.3})$$

$$r_{HGU} = x_{22}M_{HGU}^G r_{HGU}^B \quad (\text{B.4})$$

$$r_{PGU} = M_{PGU}^I M_{PGU}^G r_{PGU}^B \quad (\text{B.5})$$

$$r_{GGU} = \eta_{23} \quad (\text{B.6})$$

$$r_{HGP}^B = \eta_{11} \quad (\text{B.7})$$

$$r_{KGE} = \eta_{12} + \eta_{61}\tanh[\eta_{13}(x_5 - \eta_{14})], x_5 < 460 \quad (\text{B.8})$$

$$r_{KGE} = \eta_{58} + \eta_{59}x_5, x_5 \geq 460 \quad (\text{B.9})$$

$$r_{HGU}^B = \eta_{11} \quad (\text{B.10})$$

$$r_{PGU}^B = \eta_{15} \quad (\text{B.11})$$

Insulin Subsystem rates

$$r_{LIC} = \pi_{31}[\pi_{36}x_{11} + \pi_{37}x_{16} + \pi_{38}x_{17}] \quad (\text{B.12})$$

$$r_{KIC} = \pi_{30}[\pi_{33}x_{11}] \quad (\text{B.13})$$

$$r_{PIC} = x_{15}/[[1 - \pi_{29}]/\pi_{29}\pi_{34} - \pi_{26}/\pi_{46}] \quad (\text{B.14})$$

$$r_{PIR} = S/S^N r_{PIR}^B \quad (\text{B.15})$$

$$r_{PIR}^B = x_{11}[\pi_{35}/(1 - \pi_{31}) - \pi_{36} - \pi_{37} - (1 - \pi_{39})/(1 - \pi_{31})\pi_{34} - \pi_{21}/(1 - \pi_{31}) - \pi_{33}(1 - \pi_{30})/(1 - \pi_{31}) - \pi_{38}] \quad (\text{B.16})$$

Glucagon Subsystem rates

$$r_{PIR}^N = M_{PIR}^G M_{PIR}^I \quad (\text{B.17})$$

$$r_{PGC} = r_{MGC}x_{16} \quad (\text{B.18})$$

$$r_{MGC} = \eta_{33} \quad (\text{B.19})$$

Incretins Subsystem rates

$$r_{G\omega R} = x_{20}/\pi_{45} \quad (\text{B.20})$$

$$r_{P\omega C} = r_{M\omega C}x_{19} \quad (\text{B.21})$$

$$r_{M\omega C} = \eta_{64} \quad (\text{B.22})$$

Where:

$$M_{HGP}^{\Gamma} = M_{HGP}^{\Gamma_0} - x_{23} \quad (\text{B.23})$$

$$M_{HGP}^{\Gamma_0} = \eta_{22}\tanh[\eta_{73}x_{18}] \quad (\text{B.24})$$

$$M_{HGP}^G = \eta_{44} - \eta_{75}\tanh[\eta_{76}(x_{14}/\eta_{48} - \eta_{77})] \quad (\text{B.25})$$

$$M_{HGU}^G = \eta_{78} + \eta_{60}\tanh[\eta_{79}(x_{14}/\eta_{48} - \eta_{77})] \quad (\text{B.26})$$

$$M_{PGU}^I = \eta_{117} + \eta_{118}\tanh[\eta_{119}(x_{15}/\eta_{49} - \eta_{20})] \quad (\text{B.27})$$

$$M_{PGU}^G = x_{7}/\eta_{116} \quad (\text{B.28})$$

$$M_{PIR}^G = \eta_{24} - \eta_{25}\tanh[\eta_{26}(x_{13}/\eta_{47} - \eta_{27})] \quad (\text{B.29})$$

$$M_{PIR}^B = \eta_{28} - \eta_{29}\tanh[\eta_{30}(x_{11}/\eta_{50} - \eta_{31})] \quad (\text{B.30})$$

$$M_{HGP}^I = \eta_{54} - \eta_{55}\tanh[\eta_{56}(x_{12}/\eta_{51} - \eta_{57})] \quad (\text{B.31})$$

$$M_{HGU}^I = \eta_{52}\tanh[\eta_{53}x_{12}/\eta_{51}] \quad (\text{B.32})$$

$$E_{gi} = (\eta_{75}(\eta_{69}x_{29})^{\eta_{76}})/(\eta_{77}^{\eta_{76}} + (\eta_{69}x_{29})^{\eta_{76}}) \quad (\text{B.33})$$

$$E_i = (\eta_{78}(\eta_{71}x_{31})^{\eta_{79}})/(\eta_{80}^{\eta_{79}} + (\eta_{71}x_{31})^{\eta_{79}}) \quad (\text{B.34})$$

$$E_p = (\eta_{81}x_{32}^{\eta_{81}})/(\eta_{83}^{\eta_{82}} + x_{32}^{\eta_{82}}) \quad (\text{B.35})$$

$$S = [\eta_{45}Y + \eta_{46}[X - x_{25}]^{10^+} + \eta_{63}x_{19}]x_{26} \quad (\text{B.36})$$

$$Y = P_{\infty} = X^{\eta_{40}} + \eta_{62}x_{19} \quad (\text{B.37})$$

$$X = x_3/[\eta_{37}^{\eta_{36}} + \eta_{38}x_3^{\eta_{39}}] \quad (\text{B.38})$$

$$zO = \eta_{84}e^{-\eta_{85}t} - \eta_{86}e^{-\eta_{87}t} \quad (\text{B.39})$$

$$OGC_s = [OGC_0/\eta_{66}][\{(t - \eta_{67})u(t - \eta_{67}) - (t - \eta_{67} - 1)u(t - \eta_{67} - 1) - (t - \eta_{67} - 4)u(t - \eta_{67} - 4) + (t - \eta_{67} - 5)u(t - \eta_{67} - 5)\}] \quad (\text{B.40})$$

Appendix C. PARAMETERS

Hemodynamical parameters

$\pi_1 = 3.5$ dL	$\pi_2 = 4.5$ dL
$\pi_3 = 2.1$ L/min	$\pi_4 = 13.8$ dL
$\pi_5 = 5.9$ dL/min	$\pi_6 = 12.6$ dL/min
$\pi_7 = 10.1$ dL/min	$\pi_8 = 15.1$ dL/min
$\pi_9 = 43.7$ dL/min	$\pi_{10} = 23.5$ dL
$\pi_{11} = 25$ min	$\pi_{12} = 65$ min
$\pi_{13} = 2.5$ dL/min	$\pi_{14} = 9.6$ dL/min
$\pi_{15} = 6.6$ dL	$\pi_{16} = 10.4$ dL
$\pi_{17} = 63$ dL	$\pi_{18} = 5$ min
$\pi_{19} = 11.2$ dL	$\pi_{20} = 0.265$ L
$\pi_{21} = 0.45$ L/min	$\pi_{22} = 0.985$ L
$\pi_{23} = 1.07$ L	$\pi_{24} = 0.051$ L
$\pi_{25} = 0.735$ L	$\pi_{26} = 20$ min
$\pi_{27} = 0.945$ L	$\pi_{28} = 9930$ mL
$\pi_{29} = 0.15$	$\pi_{30} = 0.30$
$\pi_{31} = 0.40$	$\pi_{32} = 0.9$ L/min
$\pi_{33} = 0.72$ L/min	$\pi_{34} = 1.05$ L/min
$\pi_{35} = 3.12$ L/min	$\pi_{36} = 0.18$ L/min
$\pi_{37} = 0.684$ L/min	$\pi_{38} = 0.036$ L/min
$\pi_{39} = 0.5$ dL/min	$\pi_{40} = 0.07$ L
$\pi_{41} = 9.930$ L	$\pi_{42} = 1.6$ dL
$\pi_{43} = 22$ min	$\pi_{44} = 156.59$ min
$\pi_{45} = 25$ min	$\pi_{46} = 6.3$ L

Metabolic parameters

$\eta_1 = 155$ mg/min	$\eta_2 = 2.7$
$\eta_3 = 0.39$	$\eta_4 = 1.42$
$\eta_5 = 1.41$	$\eta_6 = 0.62$
$\eta_7 = 0.497$	$\eta_8 = 5.66$
$\eta_9 = 2.4$	$\eta_{10} = 1.48$
$\eta_{11} = 20$ mg/min	$\eta_{12} = 71$
$\eta_{13} = 0.011$	$\eta_{14} = 460$
$\eta_{15} = 35$ mg/dL	$\eta_{16} = 86.2$ mg/dL
$\eta_{17} = 7.03$	$\eta_{18} = 6.52$
$\eta_{19} = 0.338$	$\eta_{20} = 5.82$
$\eta_{21} = 70$ mg/min	$\eta_{22} = 10$ mg/min
$\eta_{23} = 20$ mg/min	$\eta_{24} = 2.93$
$\eta_{25} = 2.10$	$\eta_{26} = 4.18$
$\eta_{27} = 0.61$	$\eta_{28} = 1.31$
$\eta_{29} = 0.61$	$\eta_{30} = 1.06$
$\eta_{31} = 0.47$	$\eta_{32} = 9.11$ mg/min
$\eta_{33} = 910$ ml/min	$\eta_{34} = 18.69$ mU/min
$\eta_{35} = 0.0482$	$\eta_{36} = 3.27$
$\eta_{37} = 132$	$\eta_{38} = 5.93$
$\eta_{39} = 3.02$	$\eta_{40} = 1.11$
$\eta_{41} = 0.931$ l/min	$\eta_{42} = 0.00794$ l/min
$\eta_{43} = 6.33$ U	$\eta_{44} = 0.575$ U/min
$\eta_{45} = 0.00797$ l/min	$\eta_{46} = 0.136$ l/min
$\eta_{47} = 91.3$ mg/dL	$\eta_{48} = 100.4$ mg/dL
$\eta_{49} = 5.3$ mU/L	$\eta_{50} = 15.2$ mU/L
$\eta_{51} = 21.6$ mU/L	$\eta_{52} = 2$
$\eta_{53} = 0.55$	$\eta_{54} = 1.21$
$\eta_{55} = 1.14$	$\eta_{56} = 1.66$
$\eta_{57} = 0.89$	$\eta_{58} = 330$
$\eta_{59} = 0.872$	$\eta_{60} = 5.66$
$\eta_{61} = 71$	$\eta_{62} = 0.003$ l/pmol
$\eta_{63} = 0.0001$ l/pmol	$\eta_{64} = 0.14$
$\eta_{65} = 0.009$	$\eta_{66} = 4$ min
$\eta_{67} = 0$ min	$\eta_{68} = 0.00188$ l/min
$\eta_{69} = 0.00185$ l/min	$\eta_{70} = 4.13$ l/min
$\eta_{71} = 0.458$ l/min	$\eta_{72} = 0.0101$ l/min
$\eta_{73} = 0.910$ l/min	$\eta_{74} = 0.509$ l/min
$\eta_{75} = 0.486$	$\eta_{76} = 2$
$\eta_{77} = 431$ μ g	$\eta_{78} = 0.378$
$\eta_{79} = 5$	$\eta_{80} = 521$ μ g
$\eta_{81} = 0.148$	$\eta_{82} = 5$
$\eta_{83} = 1024$ μ g	$\eta_{84} = 63578$ μ g/min
$\eta_{85} = 0.0067$	$\eta_{86} = 63632$ μ g/min
$\eta_{87} = 0.0072$	

Appendix D. NOMENCLATURE

Variables:

G = glucose concentration
 I = insulin concentration
 Γ = glucagon concentration
 ω = incretins concentration
 ω_G = quantity of incretins in the gut above normal
 r = metabolic rate
 S = Secretion rate
 M = Multiplier of basal metabolic rate
 t = time
 P = Potentiator

L = Inhibitor
 Q = Labile insulin
 Z_1 = Metformin quantity in GI lumen
 Z_2 = Metformin quantity in GI wall
 Z_3 = Metformin quantity in liver
 Z_4 = Metformin quantity in periphery
 f_2 = Lowering effect of glucagon in HGP
 G_s = Glucose quantity in stomach
 OGC_s = Quantity of ingested glucose
 E_{gi} = Metformin stimulation of glucose absorption in GI
 E_l = Metformin inhibition of glucose production in liver
 E_p = Metformin stimulation of glucose absorption in periphery
 X, Y, P_∞ = Intermediate variables

First Subscript:

B = Brain
 G = Gut
 H = Heart and Lungs
 L = Liver
 P = Periphery
 p = Pancreas
 K = Kidney

Second Subscript:

I = Interstitial space
 V = Vascular space

First Superscript:

G = Glucose model
 I = Insulin model
 Γ = Glucagon model
 B = Basal value
 N = Normalized value (divided by basal value)

Second Superscript:

0 = Initial value (normalized value as $t \rightarrow 0$)
 ∞ = asymptotic or final steady state value (normalized)

Metabolic rate Subscripts:

BGU = Brain glucose uptake
 GGU = Gut glucose utilization
 HGP = Hepatic glucose production
 HGU = Hepatic glucose uptake
 KGE = Kidney glucose excretion
 PGU = Peripheral glucose uptake
 $RBCU$ = Red blood cell glucose uptake
 KIC = Kidney insulin clearance
 LIC = Liver insulin clearance
 PIC = Peripheral insulin clearance
 IVG = Intravenous glucose infusion
 IVI = Intravenous insulin infusion
 OGA = Oral glucose absorption
 PTR = Pancreatic glucagon release
 PTC = Pancreatic glucagon clearance
 $G\omega R$ = Gut incretins release
 $P\omega C$ = Plasma incretins clearance
 PIR = Pancreatic insulin release