



**UNIDAD IZTAPALAPA**  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**“MODELADO Y CONTROL RETROALIMENTADO DE LAS INTERACCIONES DINÁMICAS DE  
GLUCOSA E INSULINA EN EL FLUJO SANGUÍNEO”**

DISERTACION PÚBLICA PARA OBTENER EL  
GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS (INGENIERÍA QUÍMICA)

PRESENTA: FILIBERTO MARTINEZ MARTINEZ  
Matricula: 2153805266

DIRECTOR: Dr. JOSE DE JESUS ALVAREZ RAMIREZ

SINODO

PRESIDENTE: DR. JESUS ALVAREZ CALDERON

VOCAL DR. BASILIO DEL MURO CUELLAR

VOCAL DR. GUILLERMO FERNANDEZ ANAYA

VOCAL DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA

SECRETARIO: DR. HECTOR FERNANDO PUEBLA NUÑEZ

IZTAPALAPA, CIUDAD DE MEXICO, 11 DEL MES DE OCTUBRE DEL AÑO 2022

# Agradecimientos

A mis padres, por su apoyo, muchas gracias.

Gracias al Dr. José de Jesús Álvarez Ramírez por su valiosa orientación durante el doctorado para la elaboración de este y otros proyectos y por compartir sus experiencias y puntos de vista sobre más que el trabajo académico.

Agradezco a los doctores Juan Carlos Echeverría Arjonilla, José Álvarez Calderón, Hector Fernando Puebla Núñez, Guillermo Fernández Anaya y Basilio del Muro Cuéllar por su participación en la revisión de este proyecto, sus valiosos comentarios y sugerencias.

Gracias al Conacyt por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

# Resumen

La concentración de glucosa en el torrente sanguíneo es un índice importante sobre el buen funcionamiento del sistema fisiológico. Normalmente, la glucosa se obtiene del procesamiento digestivo de comidas, y es absorbida a través de la pared intestinal hacia el torrente sanguíneo y transportada a través del sistema vascular a las células, donde, con ayuda de la insulina, ingresa a éstas para ser utilizada como la principal fuente de energía. Bajo condiciones saludables, la concentración de glucosa en plasma aumenta después de las comidas y disminuye a niveles basales en las horas posteriores a la ingesta. La diabetes es una condición metabólica inducida por el mal desempeño de los islotes de Langerhans, que se ve reflejado en la producción deficiente de insulina, lo que conduce a la falla parcial o total de la regulación de la glucosa en el torrente sanguíneo. Se ha dedicado una gran cantidad de trabajo experimental a obtener información valiosa sobre los orígenes y consecuencias de la diabetes, así como para tratar de identificar cuando un individuo es propenso a desarrollarla. Estos esfuerzos se han complementado con modelos matemáticos para describir las interacciones glucosa-insulina. Dichos modelos son propuestos y sus parámetros ajustados a los datos clínicos de los trabajos de laboratorio mediante técnicas de optimización.

Contar con modelos adecuados capaces de presentar la dinámica de glucosa en sangre en condiciones reales, y que permitan incorporar mediciones de glucosa e insulina tanto en torrente sanguíneo como en fluido intersticial, será útil en la implementación de esquemas de control simples orientados al estudio de la dosificación exógena de insulina en pacientes con diabetes. El presente trabajo consta del estudio de tres modelos sobre las dinámicas

glucosa-insulina. El primer estudio, presentado en el Capítulo 3, trata sobre la búsqueda de parámetros del modelo de Bergman mediante un algoritmo genético de optimización que ajusta el modelo a datos clínicos (tomados de la literatura) obtenidos mediante una prueba de tolerancia a la glucosa. El segundo estudio presentado en el Capítulo 4 se hace sobre el modelo de Hovorka, cuya estructura permite explorar la incorporación de un esquema de control en cascada y finalmente, en el Capítulo 5 se propone un modelo cuya estructura permite incorporar información sobre mediciones de glucosa e insulina tanto en plasma como en fluido intersticial, disponibles actualmente gracias al desarrollo de dispositivos capaces de medir dichas concentraciones en relativamente poco tiempo.

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
1.1. Hipótesis . . . . .	4
1.2. Objetivos . . . . .	4
1.2.1. Objetivo general . . . . .	4
1.2.2. Objetivos particulares . . . . .	4
1.2.3. Estructura de la tesis . . . . .	5
<b>2. Modelos para la interacción Glucosa-Insulina</b>	<b>6</b>
2.1. Modelo de Bolie . . . . .	6
2.2. Modelo de Sorensen . . . . .	7
2.3. Modelo de Fabietti . . . . .	9
2.4. Modelo de Dalla Man . . . . .	9
<b>3. Modelo de Bergman</b>	<b>11</b>
3.1. Estructura del modelo de Bergman . . . . .	13
3.2. Dinámica de glucosa e insulina . . . . .	14

3.3. Modelo de Bergman para personas con diabetes tipo 1 . . . . .	16
3.4. Test de tolerancia a la ingesta de glucosa (TTIG); prueba clínica y búsqueda de parámetros . . . . .	17
3.4.1. Modelo de Bergman para el TTIG . . . . .	18
3.4.2. Estimación de parámetros del modelo mediante el TTIG . . . . .	20
3.4.3. Algoritmo genético para el cálculo de parámetros . . . . .	23
3.4.4. Análisis de uso de glucosa dependiente e independiente de insulina . . . . .	30
3.5. Conclusiones del capítulo . . . . .	34
<b>4. Modelo de Hovorka . . . . .</b>	<b>35</b>
4.1. Esquema del modelo . . . . .	37
4.2. Dinámica de glucosa e insulina a lazo abierto . . . . .	41
4.3. Control glucosa-insulina a lazo cerrado . . . . .	46
4.3.1. Control tradicional P y PI . . . . .	47
4.3.2. Control en sujetos con condiciones de Diabetes 1 . . . . .	50
4.3.3. Control en cascada . . . . .	51
4.4. Conclusiones sobre el modelo de Hovorka . . . . .	56
<b>5. Modelo de cuatro estados . . . . .</b>	<b>57</b>
5.1. Planteamiento del modelo . . . . .	59
5.2. Correspondencia con el MM . . . . .	64
5.3. Dinámica de glucosa-insulina a lazo abierto . . . . .	68
5.4. Respuesta en frecuencia a lazo abierto . . . . .	75

5.5. Control a lazo cerrado . . . . .	80
5.5.1. Control tradicional PI . . . . .	80
5.5.2. Control en cascada . . . . .	84
5.6. Conclusiones del capítulo . . . . .	91
<b>6. Conclusiones y perspectivas</b>	<b>92</b>
6.1. Conclusiones generales . . . . .	92
6.2. Perspectivas . . . . .	94
<b>Bibliografía</b>	<b>95</b>

# Índice de figuras

2.1. Esquema de Sorensen [19] . . . . .	8
2.2. Subsistema de Glucosa planteado por Fabietti et al. [22] . . . . .	8
2.3. Subsistema de insulina planteado por Fabietti et al. [22] . . . . .	9
2.4. Subsistemas de glucosa e insulina utilizados por Dalla Man et al. [23] . . .	10
3.1. Esquema del modelo de Bergman et al. [28] para la glucosa y la acción de la insulina . . . . .	13
3.2. Esquema del modelo de Bergman et al. [28] para la insulina . . . . .	14
3.3. Dinámicas de glucosa ( $G$ ), acción de insulina ( $X$ ), e insulina ( $I$ ) . . . . .	15
3.4. Codificación de enteros base 10 a números binarios de 12 bits . . . . .	24
3.5. Aproximación a los datos clínicos: Parámetros reportados por Pacini vs obtenidos con el AG . . . . .	26
3.6. Error entre $G_{aux}$ , $I_{aux}$ y $G$ e $I$ obtenidos mediante los parámetros de Pacini y el AG . . . . .	29
3.7. Error acumulado entre $G_{aux}$ , $I_{aux}$ y $G$ e $I$ obtenidos mediante los parámetros de Pacini y el AG . . . . .	30

3.8. Acción remota de insulina y uso de glucosa mediante los mecanismos independientes de insulina: A) y b) correspondientes a los parámetros AG y c) y d) para los parámetros reportados por Pacini . . . . .	31
3.9. Uso de glucosa mediante los mecanismos dependientes e independientes de insulina . . . . .	33
4.1. Esquema de seis compartimentos para la descripción de las interacciones dinámicas glucosa-insulina propuesto por Hovorka et al. [11] para una persona capaz de producir insulina endógena . . . . .	38
4.2. Esquema de ocho compartimentos para la descripción de las interacciones dinámicas glucosa-insulina propuesto por Hovorka et al. [44] para una persona en condiciones de diabetes tipo 1 . . . . .	42
4.3. Dinámica de glucosa para diferentes ingestas de glucosa $D_G$ . Conforme la glucosa entra en el sistema, dispara los niveles de su concentración en sangre, hasta que es regulada por la insulina . . . . .	44
4.4. Relación entre la concentración de glucosa en plasma y glucosa en fluido intersticial a diferentes ingestas de glucosa $D_G$ . . . . .	46
4.5. Desempeño de un esquema proporcional y un proporcional integral . . . . .	49
4.6. $G_{FI}/G$ para los casos de la Figura 4.5 . . . . .	50
4.7. Efecto del tiempo de muestreo en el desempeño del control de glucosa para sujetos en condiciones de Diabetes tipo 1 . . . . .	51
4.8. Representación de los lazos de control del esquema en cascada en el modelo de Hovorka . . . . .	53
4.9. Desempeño del control proporcional vs el esquema en cascada para mediciones en $G$ cada 45 minutos . . . . .	54

4.10. <i>Demanda de insulina del esquema de control proporcional vs el esquema en cascada . . . . .</i>	55
5.1. <i>Esquema de dos compartimentos para la descripción de la interacción glucosa-insulina . . . . .</i>	60
5.2. <i>(a) Respuesta de la concentración de glucosa en plasma para perturbaciones de entrada de glucosa de distinta amplitud; (b) relación de concentraciones de glucosa en FI y plasma para las perturbaciones (a) . . . . .</i>	71
5.3. <i>(a) Respuesta de la concentración de glucosa en plasma para una perturbación de glucosa y reducción de la transferencia de masa en la pared vascular; (b) relación de las concentraciones de glucosa en FI y plasma de las condiciones (a) . . . . .</i>	73
5.4. <i>(a) Respuesta de la concentración de glucosa en plasma para un volumen de plasma reducido; (b) relación de las concentraciones de glucosa en FI y plasma para las condiciones (a) . . . . .</i>	74
5.5. <i>(a) Diagramas de Bode y (b) Nyquist de la respuesta en frecuencia de la entrada-salida del sistema de dos compartimentos para el flujo de entrada de insulina como señal de entrada y la concentración de glucosa en plasma como la señal de salida; los círculos rojos representan el ajuste de mínimos cuadrados a un sistema de segundo orden . . . . .</i>	76
5.6. <i>(a) Gráficos de Bode y (b) Nyquist del efecto de la reducción de los coeficientes de transferencia de masa . . . . .</i>	79
5.7. <i>Respuesta de la concentración de glucosa en plasma (a) y tasa de infusión de insulina (b) para diferentes valores de la ganancia de control proporcional</i>	82
5.8. <i>Desempeño de una estrategia de compensación PI con diferentes valores de la constante integral <math>\tau_I</math>; dinámica de la glucosa en plasma (a) y tasa de infusión exógena de insulina (b) . . . . .</i>	83

- 
- 5.9. *Efecto del período de muestreo de las mediciones de glucosa plasmática en el rendimiento de un compensador PI; (a) concentración de glucosa, y (b) acción de control dada por el caudal de insulina . . . . .* 86
- 5.10. *Diagrama representativo del esquema de control en cascada; el esquema de control en cascada tiene como objetivo combinar una acción de control rápida y estabilizadora en el lazo externo y una acción de control reguladora lenta en el lazo exterior . . . . .* 89
- 5.11. *Comparación del rendimiento de un control PI muestreado y un esquema de control en cascada que incorpora mediciones de glucosa en fluido intersticial; (a) la concentración de glucosa exhibió una respuesta más rápida bajo el acción de control en cascada, mientras que (b) el caudal de insulina requerido fue menos exigente . . . . .* 90

# Índice de tablas

3.1. Valores para los parámetros de las ecuaciones 3.1 y 3.2, reportados por Pacini et al. [29] . . . . .	14
3.2. Parámetros reportados por Pacini et al. [29] y optimizados mediante el algoritmo genético en 10 iteraciones y búsqueda aleatoria después de 100 iteraciones . . . . .	28
3.3. Error acumulado con respecto a los datos clínicos por los parámetros reportados por Pacini et al. [29] y optimizados mediante el algoritmo genético en 10 iteraciones y búsqueda aleatoria después de 100 iteraciones . . . . .	29
4.1. Constantes para el sistema 4.9, reportados por Hovorka et al. [44] y (†) Pacini et al. [29] . . . . .	45

# Capítulo 1

## Introducción

La concentración de glucosa en el torrente sanguíneo es un índice importante sobre el buen funcionamiento del sistema fisiológico. Normalmente, la glucosa se obtiene del procesamiento digestivo de comidas (principalmente carbohidratos), absorbidos a través de la pared intestinal hacia el torrente sanguíneo y transportado a través del sistema vascular a las células para ser utilizado como la principal fuente de energía. Bajo condiciones saludables, la concentración de glucosa en plasma aumenta después de las comidas y disminuye a niveles basales de aproximadamente  $800\text{-}1200\text{ mgL}^{-1}$  en las horas posteriores a la ingesta [1].

La acción de la insulina y el glucagón regulan el nivel de glucosa en el torrente sanguíneo dentro de los niveles normales. En particular, se libera glucagón para aumentar los niveles de glucosa ante concentraciones bajas (es decir, hipoglucemia). Por otro lado, los niveles altos de glucosa desencadenan liberación de insulina de los islotes de Langerhans en el páncreas, que actúa como facilitadora en el proceso de transporte de glucosa desde el líquido intersticial hacia el interior las células. La producción deficiente de insulina y glucagón pueden provocar condiciones peligrosas que amenazan la integridad de la salud humana. La hiperglucemia (niveles de glucosa en plasma superior a unos  $1800\text{ mg L}^{-1}$ ) aumenta el riesgo de paro cardíaco, insuficiencia renal y accidente cerebrovascular [2]. Por

otro lado, eventos de hipoglucemia severa (niveles de glucosa por debajo de  $500 \text{ mg L}^{-1}$ ) están ligados a coma diabético e insuficiencia del funcionamiento cerebral [3].

La diabetes es una condición metabólica inducida por el mal desempeño de los islotes de Langerhans, lo que conduce a la falla parcial o total de la regulación de la glucosa en el torrente sanguíneo. La diabetes tipo 1 es una enfermedad originada cuando el páncreas es incapaz de producir los requerimientos necesarios de insulina. Por otro lado, la diabetes tipo 2 es una condición compleja en la que la insulina no puede reducir los niveles de glucosa (es decir, se presenta resistencia a la insulina)[4].

Se ha dedicado una gran cantidad de trabajo experimental a obtener información valiosa sobre los orígenes y consecuencias de la diabetes [5]. Así como para tratar de identificar cuando un individuo es propenso a desarrollarla [6]. Estos esfuerzos se han complementado con modelos matemáticos para describir las interacciones glucosa-insulina. Dichos modelos son propuestos y sus parámetros ajustados a los datos clínicos de los trabajos de laboratorio mediante técnicas de optimización [7].

En particular, el modelado matemático es una herramienta valiosa para guiar el diseño de estrategias de control retroalimentado para tratar la diabetes tipo 1 a través del suministro exógeno de insulina. Algunos de los modelos planteados para describir las interacciones glucosa-insulina en el plasma son el modelo de Bolie et al. [8], que es el modelo más simple y consta de dos ecuaciones, una para describir la dinámica de glucosa promedio y otra para la descripción de la insulina. Bergman et al. [9], partieron de un esquema de dos compartimentos para desarrollar un modelo de tres estados, conocido como modelo mínimo (MM), que involucra las concentraciones de glucosa e insulina en plasma. Como es descrito por Parker et al. [10], el modelo de Sorensen involucra 19 ecuaciones diferenciales para describir la dinámica de insulina, glucosa, y comidas. El modelo propuesto por Hovorka et al. [11] parte de dos compartimentos para la glucosa y un compartimento para insulina. El enfoque de Tolic et al. [12], considera una única concentración de glucosa para plasma y líquido intersticial, así como concentraciones individuales de insulina para plasma y fluido intersticial. El simulador UVA/Padova implica un gran conjunto de relaciones algebraicas

y ecuaciones diferenciales para la dinámica de la insulina, la glucosa y los carbohidratos [13], y ha sido aprobado por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) como sustituto de los ensayos con animales.

Los modelos matemáticos de la dinámica de la insulina-glucosa se han utilizado como punto de partida para desarrollar estrategias de control retroalimentado para tratar la diabetes tipo 1. La representación de las interacciones insulina-glucosa más básicas (por ejemplo, la dinámica dominante) en general son suficientes para analizar la estabilidad y el rendimiento de los sistemas controlados por retroalimentación. En este sentido, el modelo de Bergman es el modelo más utilizado debido a su simplicidad y reducido número de ecuaciones diferenciales. Por ejemplo, Dua et al. [14] utilizaron algoritmos de programación paramétrica para obtener la dosis óptima de insulina para el manejo de la diabetes tipo 1. Hernández et al. [15] propusieron una estrategia de control de modos deslizantes de tercer orden para regular la concentración de glucosa en plasma. Farahmand et al. [16] analizaron en el modelo de Bergman y en el modelo de Tolic el desempeño de controladores difusos que tienen en cuenta las no linealidades. García-Tirado et al. [17] ampliaron el MM con una descripción de los requisitos de energía inducidos por el ejercicio para explorar el rendimiento de controles de modelo predictivo. Khodakaramzadeh et al. [18] usaron un controlador subóptimo no lineal, lo que conduce a un fuerte compensación entre la agresividad de la acción de control y la dinámica de la glucosa postprandial.

El presente trabajo consta del estudio de tres modelos sobre las dinámicas glucosa-insulina. El primer estudio, presentado en el Capítulo 3, trata sobre la búsqueda de parámetros del modelo de Bergman mediante un algoritmo genético de optimización que ajusta el modelo a datos clínicos obtenidos mediante una prueba de tolerancia a la glucosa. El segundo estudio presentado en el Capítulo 4 se hace sobre el modelo de Hovorka, cuya estructura permite explorar la incorporación de un esquema de control en cascada y finalmente, en el Capítulo 5 se propone un modelo cuya estructura permite incorporar información sobre mediciones de glucosa e insulina tanto en plasma como en fluido intersticial disponibles actualmente gracias al desarrollo de dispositivos capaces de medir dichas concentraciones

en relativamente poco tiempo.

## 1.1. Hipótesis

Contar con modelos que permitan incorporar mediciones de glucosa e insulina, tanto en torrente sanguíneo como en fluido intersticial, mejorará el desempeño de esquemas de control simples (como control en cascada) orientados al estudio de la dosificación exógena de insulina en pacientes con diabetes. Por otra parte, el uso de un algoritmo genético para la optimización de parámetros en el modelo de Bergman brindará ajustes más exactos que los métodos de gradiente.

## 1.2. Objetivos

### 1.2.1. Objetivo general

Estudiar dos modelos establecidos para la descripción de interacciones glucosa-insulina y desarrollar un modelo de dos compartimentos con estructura simple y adecuada para la implementación de estrategias de control retroalimentado, que involucre mediciones de glucosa e insulina tanto en plasma como en fluido intersticial.

### 1.2.2. Objetivos particulares

- Presentar un resumen de los modelos existentes para la descripción de las interacciones glucosa-insulina
- Presentar el modelo de Bergman y el estudio de tolerancia a la ingesta de glucosa a través de cual se plantea la estimación de parámetros para el modelo de Bergman mediante un algoritmo genético

- Estudiar la implementación de un esquema de control en cascada en el modelo de Hovorka, cuya estructura es compartida con algunos modelos propuestos por diferentes autores
- Desarrollo de un modelo simple de dos compartimentos cuya estructura permite el uso de mediciones de concentración de glucosa e insulina, posibles en años recientes gracias al desarrollo de tecnología.

### 1.2.3. Estructura de la tesis

En el siguiente capítulo se presenta un resumen de algunos de los modelos planteados para la descripción de las interacciones glucosa-insulina que se han desarrollado a lo largo de los años, de manera breve se expondrá su estructura. En los capítulos siguientes se presenta un análisis sobre la búsqueda de parámetros mediante un algoritmo genético para el modelo de Bergman, y dada la estructura del modelo de Hovorka, se propone el uso de un esquema de control en cascada para la regulación de glucosa en plasma. En el capítulo 5 se desarrolla un modelo simple de dos compartimentos cuya estructura permite incorporar las mediciones de glucosa e insulina en plasma y fluido intersticial en el diseño de controladores retroalimentados.

## Capítulo 2

# Modelos para la interacción Glucosa-Insulina

Como se mencionó brevemente en la introducción, el uso de modelos matemáticos para el estudio de la dinámica de glucosa tiene una larga historia con modelos propuestos desde al menos 1960 [8]. A continuación, se presentan algunos de los más representativos en orden de su aparición en la literatura. Se omite la presentación de los modelos de Bergman y Hovorka cuyo desarrollo se presenta en los capítulos siguientes, dedicados a su estudio.

### 2.1. Modelo de Bolie

En 1961, Bolie et al. [8] utilizaron un modelo de un compartimento para describir las interacciones glucosa-insulina, éste consta de dos ecuaciones diferenciales para representar las concentraciones promedio en el organismo y no hace diferencias entre las concentraciones intravasculares y extravasculares, dicho modelo presenta la siguiente estructura;

$$V \frac{dX}{dt} = \dot{I} - F_1(X) + F_2(Y) \quad (2.1)$$

$$V \frac{dY}{dt} = \dot{G} - F_3(X, Y) + F_4(X, Y) \quad (2.2)$$

donde  $X$  e  $Y$  son las desviaciones de las concentraciones fisiológicas medias de insulina y glucosa,  $\dot{I}$  y  $\dot{G}$  representan dosificaciones intravenosas de insulina y glucosa respectivamente (éstas fueron introducidas para poder someter a perturbaciones al modelo).  $F_1(X)$  y  $F_2(X)$  son las tasas de producción y destrucción de insulina,  $F_3(X, Y)$  y  $F_4(X, Y)$  son las tasas de acumulación/remoción de glucosa por parte del hígado y la utilización de esta por las células. En dicho sistema se observa la dependencia de la glucosa con la insulina y que ésta se comporta de manera independiente a la primera.

## 2.2. Modelo de Sorensen

El modelo de Sorensen [19] es un modelo más complejo y completo (fisiológicamente) que considera la acción de más órganos en el uso, producción y distribución de la glucosa e insulina. El modelo, basado en trabajos anteriores de Guyton et al. [20], divide el cuerpo en seis compartimentos fisiológicos: (1) el cerebro que representa el sistema nervioso central, (2) el corazón y el pulmón, que representan los volúmenes que se mezclan rápidamente del corazón, el pulmón y las arterias, (3) la periferia, que incluye el sistema muscular y tejido adiposo, (4) el intestino, (5) el hígado y (6) los riñones (Fig. 2.1). En dichos órganos se consideran los subsistemas de glucosa e insulina por separado, con acoplamiento a través de efectos metabólicos. El modelo fue originalmente desarrollado para representar a un sujeto sano utilizando 22 ecuaciones diferenciales no lineales incluyendo 3 ecuaciones para describir la secreción endógena de insulina. Para simular un sujeto con diabetes tipo 1, se omite el término de secreción de insulina, lo que da como resultado un modelo que comprende 19 ecuaciones diferenciales y 44 parámetros [21].

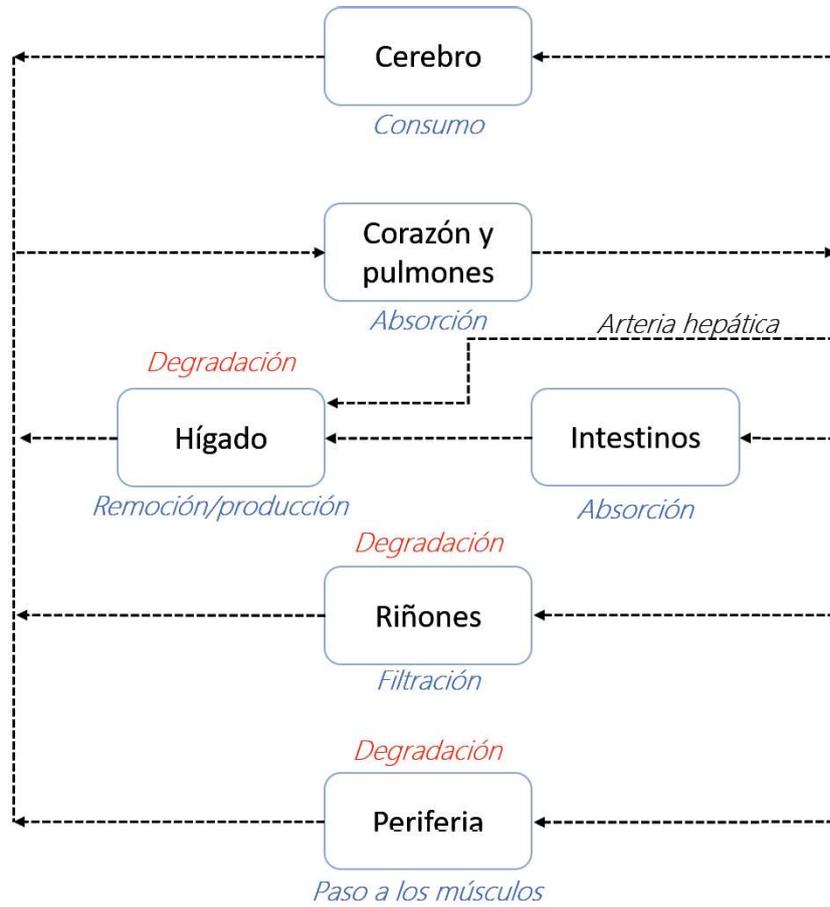


Figura 2.1: Esquema de Sorensen [19]

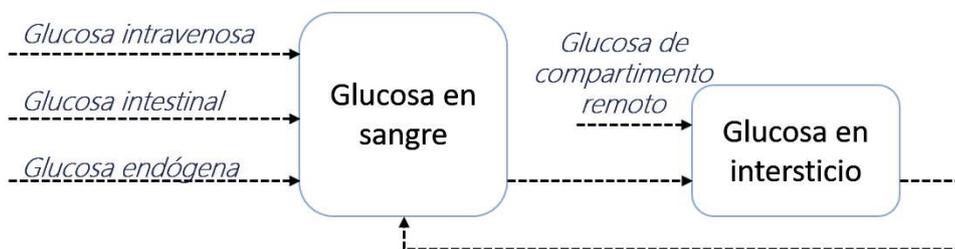


Figura 2.2: Subsistema de Glucosa planteado por Fabietti et al. [22]

### 2.3. Modelo de Fabietti

El modelo de Fabietti et al. [22] se basa en el MM propuesto por Bergman et al. [28] al cual agregan un compartimento para la descripción de la dinámica de glucosa intersticial. El modelo consta de 5 ecuaciones diferenciales, una para la insulina subcutánea y una para su aparición al torrente sanguíneo, una ecuación para un compartimento remoto y dos ecuaciones para las dinámicas de glucosa en sangre e intersticio. Las ecuaciones corresponden a los compartimentos presentados en las figuras (2.2) y (2.3).

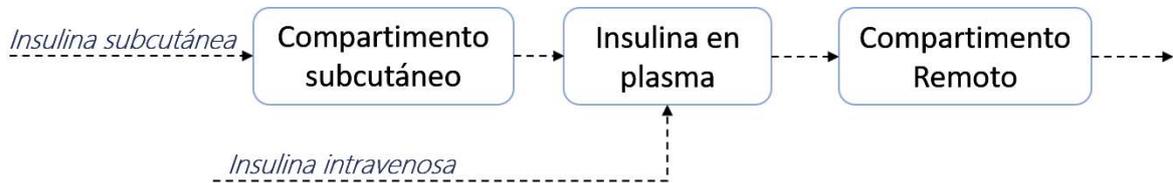


Figura 2.3: *Subsistema de insulina planteado por Fabietti et al. [22]*

### 2.4. Modelo de Dalla Man

En 2007 Dalla Man et al. [23] desarrollaron un modelo para describir la dinámica de glucosa después de ingerir alimentos, para el desarrollo del modelo se basan en los trabajos de Vicini et al. [24] y Ferrannini et al. [25]. Los subsistemas corresponden con los compartimentos presentados en la Figura 2.4 y consideran cuatro ecuaciones diferenciales, una para describir la glucosa en plasma, otra para la glucosa en los tejidos de lento equilibrio como tejido adiposo y muscular, una ecuación para la insulina en hígado y otra para la insulina en torrente sanguíneo.

En este capítulo se presentaron algunos de los modelos propuestos para describir la dinámica de glucosa en sangre, en algunos de ellos, sus autores parten de modelos más simples de los cuales desarrollan sus esquemas enfocándose en las características de interés en el estudio que realizan. Además de los modelos presentados, existen otros modelos con características diferentes como el modelo de Cobelli et al. [26] que además de considerar la

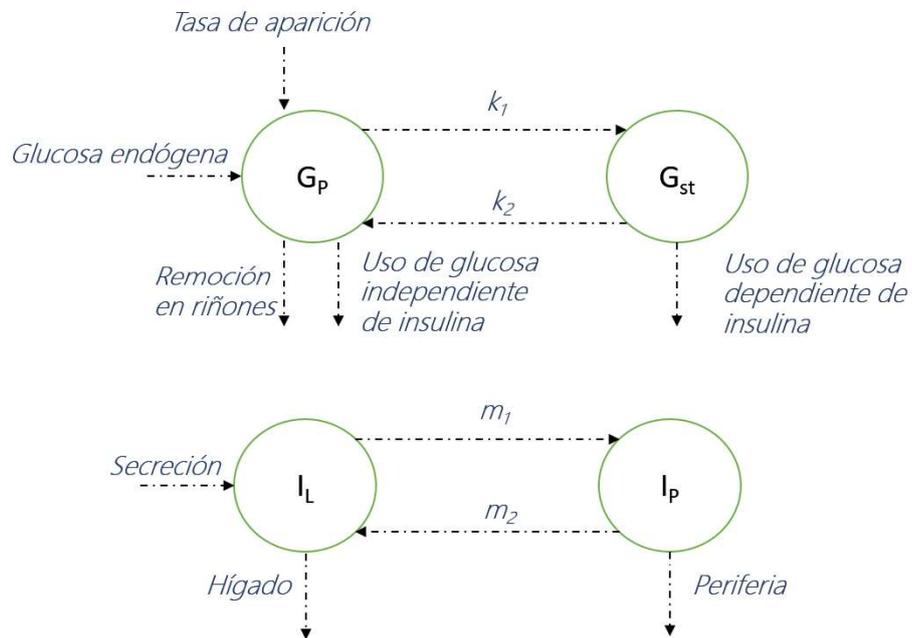


Figura 2.4: *Subsistemas de glucosa e insulina utilizados por Dalla Man et al. [23]*

insulina, también considera la concentración de glucagón en el sistema y modelos como el de Tolić et al. [12] que consideran la acción directa de insulina en la producción de glucosa por parte del hígado o el modelo de Hovorka et al. [11] que analiza la acción de la insulina en la distribución, producción y uso de glucosa. Dicho modelo junto con el de Bergman son estudiados a continuación.

# Capítulo 3

## Modelo de Bergman

### Nomenclatura

$G$  Concentración de glucosa

$X$  Acción de insulina

$I$  Concentración de insulina

$G_b$  Concentración de glucosa basal

$I_b$  Concentración de insulina basal

$P_1$  Parámetro ligado a la tasa de suministro/remoción de glucosa por parte del hígado

$P_2$  Parámetro ligado al decremento de la acción de insulina

$P_3$  Parámetro ligado al incremento en la acción de la insulina

$n$  Parámetro ligado a la tasa de degrada-

ción de insulina

$\gamma$  Producción de insulina pancreática

$h$  Límite de glucosa para la producción de insulina pancreática

$r_G$  entrada de glucosa al plasma

$r_I$  entrada de insulina al plasma

$k_c$  acción del páncreas en la secreción de insulina

$Z$  desviación de la insulina basal

$G_{aux}$  función auxiliar para la glucosa obtenida a través de datos clínicos

$I_{aux}$  función auxiliar para la insulina obtenida a través de datos clínicos

En 1979, Bergman et al. [27] para evaluar la sensibilidad a la insulina en animales, propusieron siete modelos para describir las interacciones glucosa-insulina. Dichos modelos fueron comparados por Bergman et al. en 1981 [28] y siguiendo una serie de criterios seleccionaron el más adecuado para representar dichas interacciones, el modelo propuesto más adecuado consta de tres ecuaciones de estado, una para representar la dinámica de la glucosa, una para la insulina y una ecuación para representar la acción de la insulina localizada en un compartimento remoto.

La estructura simple del modelo de Bergman o modelo mínimo (MM) permite la descripción de las dinámicas glucosa-insulina de manera adecuada, lo que lo ha hecho funcionar como modelo de partida para numerosos estudios orientados a pruebas clínicas o modelado matemático sobre niveles de glucosa; uno de los estudios que ha utilizado al modelo de Bergman como base para su análisis es el test de tolerancia a la ingesta de glucosa (TTIG); del cual Pacini et al. [29] hace uso para el estudio de la sensibilidad a la glucosa de mamíferos y mediante el cual realiza el cálculo de los parámetros del MM; sin embargo, dichos parámetros presentan poca exactitud con respecto a los datos clínicos. Dado que la finalidad de la prueba es conocer la sensibilidad sobre la glucosa, la cuestión más relevante una vez obtenidos los datos clínicos es el ajuste de los parámetros del MM ya que a partir de ellos se efectúa el análisis. Diversos trabajos han propuesto metodologías para realizar estas estimaciones, algunos de los trabajos más recientes son el que realizó Munir et al. [30], cuya metodología utiliza una función que evalúa la sensibilidad del MM a los parámetros a estimar a partir de la cual crea una función a minimizar, finalmente la minimización la realiza con un algoritmo de Montecarlo empleando 1000 iteraciones. Gallardo et al. [7, 31] utilizan un algoritmo genético para el ajuste a datos clínicos y a modelos virtuales de ratas, las aproximaciones que obtienen presentan en promedio un error de 10  $mg/dL$  respecto a los datos obtenidos *in vivo* e *in silico* para los tiempos medidos, lo que representa un buen ajuste pero que puede ser mejorado.

En este capítulo, se presentan dos formas integro-diferenciales del modelo de Bergman que pueden ser utilizadas para la estimación de parámetros de dicho modelo, así como un

algoritmo genético útil para dicha optimización. Por último, se presenta un análisis sobre el uso de glucosa dependiente e independiente de insulina, donde se evidencia la relevancia de contar con modelos cuyos parámetros presenten un buen ajuste a datos clínicos en aras de poder contar con diagnósticos certeros.

### 3.1. Estructura del modelo de Bergman

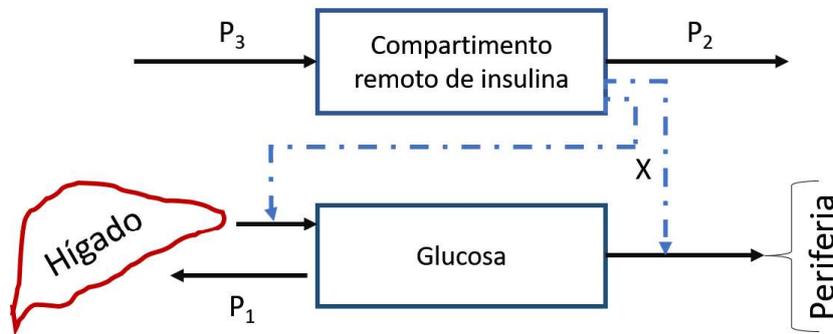


Figura 3.1: Esquema del modelo de Bergman et al. [28] para la glucosa y la acción de la insulina

Las figuras 3.1 y 3.2 muestran el esquema de compartimentos correspondiente a la glucosa y la insulina del MM, y una variable que representa la acción de esta última. Siguiendo el esquema de la Figura 3.1, para la dinámica de la glucosa y la acción de la insulina Bergman et al. propusieron las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad (3.1a)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -P_2X(t) + P_3(I(t) - I_b) \quad (3.1b)$$

donde  $G(t)$  es la concentración de la glucosa,  $X(t)$  la acción de la insulina que promueve el uso de glucosa,  $P_1$  es un parámetro ligado con el suministro y remoción de glucosa por parte del hígado,  $P_2$  y  $P_3$  corresponden a la degradación y aumento de la acción de

la insulina.  $G_b$  es la glucosa basal, es decir, la glucosa presente en torrente sanguíneo en condiciones de ayuno. Para la descripción de la dinámica de insulina (en una persona saludable) plantearon la siguiente ecuación:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma[G(t) - h]t - nI(t) \quad (3.2)$$

en la cual  $I$  es la insulina,  $\gamma$  es una constante de segregación de insulina que actúa cuando la glucosa está por encima de un límite  $h$  y  $n$  está relacionado con la tasa de degradación de insulina.



Figura 3.2: Esquema del modelo de Bergman et al. [28] para la insulina

### 3.2. Dinámica de glucosa e insulina

<i>Constante</i>	<i>Valor</i>	<i>Constante</i>	<i>Valor</i>
$P_1$	$3.082 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	$h$	$89.5 \text{ mg/dL}$
$P_2$	$2.093 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$	$G_0$	$287 \text{ mg/dL}$
$P_3$	$1.062 \times 10^{-5} \text{ L/mU min}^{-2}$	$I_0$	$130 \text{ mU/L}$
$\gamma$	$33.5 \times 10^{-4} \text{ mU/L dL/mg min}^{-2}$	$G_b$	$90 \text{ mg/dL}$
$n$	$0.3 \text{ min}^{-1}$	$I_b$	$7.3 \text{ mU/L}$

Tabla 3.1: Valores para los parámetros de las ecuaciones 3.1 y 3.2, reportados por Pacini et al. [29]

La Figura 3.3 muestra la dinámica de glucosa, insulina y la acción de esta en el uso de glucosa. Las dinámicas corresponden a los parámetros reportados por Pacini et al. [29] que se muestran en la Tabla 3.1. Dichos parámetros fueron calculados ajustando el modelo 3.1

a datos clínicos mediante un método de gradiente (modificado debido a la no linealidad del modelo) que los optimizó, partiendo de estimaciones iniciales calculadas mediante una regresión a los primeros cinco datos de la dinámica de glucosa.

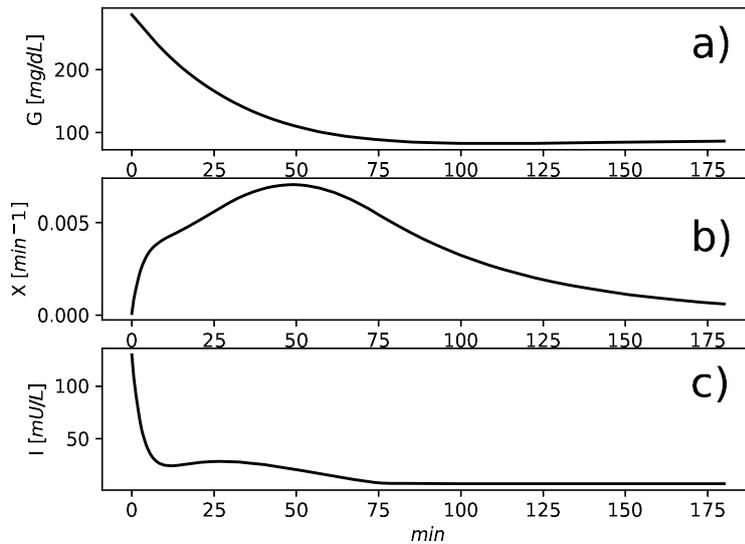


Figura 3.3: *Dinámicas de glucosa ( $G$ ), acción de insulina ( $X$ ), e insulina ( $I$ )*

Los datos en la Figura 3.3 corresponden a un sujeto después de haber sido sometido a una ingesta de glucosa. Se puede observar que los niveles altos de glucosa dispararon los niveles de insulina, que es liberada para facilitar el uso de la glucosa por el organismo a través del transporte facilitado (ver figuras 3.3.a y 3.3.c), dicha acción se observa en el incremento de  $X(t)$ , que aumenta para contrarrestar los niveles altos de glucosa y comienza a decrecer después de aproximadamente 50 minutos, cuando la glucosa e insulina están cerca de sus niveles basales.

### 3.3. Modelo de Bergman para personas con diabetes tipo 1

El ejemplo mostrado en la Figura 3.3, corresponde a una persona cuyo organismo tiene la capacidad de regular la glucosa liberando insulina y a través del almacenamiento de ésta en su hígado como glucógeno, pero en enfermos con diabetes tipo 1, donde el páncreas es incapaz de segregar la insulina necesaria, la alternativa es regular la glucosa mediante la infusión exógena de insulina [10]. En una persona con condiciones de insuficiencia en la producción de insulina, el término  $\gamma$  está por debajo de los valores normales. Para representar este tipo de situaciones, las ecuaciones 1-3 se pueden reescribir como

$$\frac{dG(t)}{dt} = -P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + r_G(t) \quad (3.3a)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -P_2X(t) + P_3(I(t) - I_b) \quad (3.3b)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{r_I(t)}{V_I} - n(I(t) - I_b) \quad (3.3c)$$

el sistema 3.3, visto como un problema de control, consisten en regular la dinámica de la concentración de glucosa  $G(t)$  aproximadamente a la concentración basal  $G_b$  manipulando la tasa de infusión exógena de insulina  $r_I(t)$ . El sistema está sujeto a perturbaciones representadas por la tasa de infusión de alimentos  $r_G(t)$ . El término  $X(t)G(t)$  representa las interacciones no lineales entre la insulina y la glucosa en plasma.

Debido a la simplicidad del modelo de Bergman, éste ha sido utilizado en numerosos estudios posteriores tanto para explorar nuevos modelos más complejos que incluyan nuevos términos relacionados con perturbaciones como ingesta de alimentos y ejercicio, así como para evaluar y proponer esquemas de control [14, 15, 16, 17, 18]. Así mismo, se ha utilizado para evaluar en pruebas de laboratorio con mamíferos, la sensibilidad de éstos a la infusión de glucosa y evaluar mediante el análisis de los parámetros del modelo si existen condiciones o propensión a algún tipo de diabetes en los sujetos de prueba. Los datos

obtenidos de dicha prueba fueron utilizados por Pacini et al. [29] para la estimación de los parámetros del modelo 3.3. A continuación, se describe dicha prueba.

### **3.4. Test de tolerancia a la ingesta de glucosa (TTIG); prueba clínica y búsqueda de parámetros**

El TTIG es un protocolo clínico para evaluar la dinámica de la eliminación de glucosa del plasma por acción de la insulina. Se usa comúnmente para cuantificar las condiciones de la diabetes y clasificar la tolerancia a las infusiones de glucosa en plasma. Para la prueba, normalmente se infunden directamente en el flujo sanguíneo alrededor de  $0,5\text{ g}$  de *glucosa/kg* en un período corto de 2 a 4 minutos [32]. Luego, las variaciones de la concentración de glucosa e insulina en plasma se cuantifican mediante muestreo directo en sangre. Los patrones dinámicos de las concentraciones de glucosa e insulina se evalúan para obtener información valiosa sobre la eficacia de la insulina para facilitar el transporte de la glucosa desde el plasma hasta las células a través del líquido intersticial.

Mediante el análisis de los datos clínicos obtenidos de las mediciones de glucosa e insulina en sangre, Pacini et al. [29] utilizaron un método basado en gradiente para la búsqueda de los parámetros del modelo dado por las ecuaciones 3.1 y 3.2, para posteriormente analizar la sensibilidad de los sujetos de prueba a la glucosa. El método basado en gradiente fue modificado debido a que el sistema es no lineal y al no conocer la forma explícita de las variables de estado, no es posible conocer el vector gradiente con respecto a los parámetros de interés. Una alternativa para la optimización de sistemas no lineales lo conforman los algoritmos basados en búsquedas aleatorias como los algoritmos genéticos [33].

En la sección siguiente se presenta la modificación del modelo de Bergman para evaluar los datos obtenidos del TTIG; se presentan dos formas del modelo a partir de la cual pueden estimarse los parámetros, una que puede utilizarse cuando se cuenta con los datos clínicos de glucosa e insulina y otra para la estimación de parámetros cuando solo se cuenta

con datos clínicos de los niveles de glucosa. Posteriormente se presenta la estimación de los parámetros para la primer versión del modelo mediante un algoritmo genético y un algoritmo de búsqueda aleatoria. Finalmente se hace un breve análisis sobre la sensibilidad de la glucosa considerando el conjunto de parámetros presentados por Pacini et al. [29] y el conjunto de parámetros localizado con el algoritmo genético.

### 3.4.1. Modelo de Bergman para el TTIG

Pacini et al. ([29]) propusieron que un análisis basado en modelos del TTIG es un enfoque útil para cuantificar el funcionamiento de la interacción glucosa-insulina. La idea subyacente es usar un modelo simple para ajustar los datos clínicos de TTIG y de esta manera obtener parámetros para sacar algunas conclusiones útiles. Bergman propuso que el modelo simple 3.1 es suficiente para describir el comportamiento dinámico de las concentraciones de glucosa e insulina. Por ejemplo, el valor del parámetro  $p_1$  representa la tasa de desaparición de glucosa independiente de la insulina. Una condición no saludable (p. ej., diabetes tipo 1) implicaría que el parámetro es anormalmente bajo en relación con un valor estándar. De esta forma, el análisis del TTIG implica la estimación de los parámetros del modelo (3.3) a partir de medidas de insulina plasmática y concentraciones de glucosa. En tal caso, el modelo debe modificarse para reflejar las condiciones del protocolo TTIG.

La insulina se libera de las células  $\beta$  del páncreas en respuesta al aumento de la glucosa en el torrente sanguíneo. Por ejemplo, después de una comida, los carbohidratos ingeridos se descomponen en glucosa y pasan al torrente sanguíneo. El páncreas detecta este aumento de la concentración de glucosa y comienza a secretar insulina. Bergmann et al. [9] propusieron que la tasa de liberación de insulina es proporcional a la desviación de la concentración de glucosa de la concentración de glucosa basal. Esta acción corresponde a un controlador proporcional de la forma

$$r_I(t) = k_c(G(t) - G_b)^+ \quad (3.4)$$

donde  $k_c > 0$  es la sensibilidad de la acción pancreática al aumento de la concentración de

glucosa. Este parámetro puede verse como la ganancia de un control de retroalimentación proporcional. El signo positivo como superíndice indica que la acción de control tiene lugar solo para desviaciones positivas. Para desviaciones negativas, la liberación de insulina del páncreas es cero. El sistema (3.3) y el compensador de retroalimentación (3.4) se combinan para dar

$$\frac{dG(t)}{dt} = -P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) + r_G(t) \quad (3.5a)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -P_2X(t) + P_3(I(t) - I_b) \quad (3.5b)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{k_c(G(t) - G_b)^+}{V_I} - n(I(t) - I_b) \quad (3.5c)$$

Después de comer, la tasa de infusión de glucosa  $r_G(t)$  es una función continua decreciente que dura alrededor de 60-90 min. Sin embargo, la infusión de glucosa en un protocolo TTIG tiene lugar en un período muy corto de unos 2 minutos. En este breve período, el torrente sanguíneo prácticamente es saturado de glucosa, de tal forma que en condiciones normales de salud se produce una fuerte liberación de insulina pancreática. Aunque se puede suponer que las concentraciones iniciales de glucosa e insulina están en las condiciones basales, las condiciones iniciales para el protocolo TTIG pueden considerarse como las primeras mediciones después de concluir la rápida infusión intravenosa de glucosa. De esta forma, el sistema (3.3) debe modificarse para reflejar el protocolo TTIG de la siguiente manera:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad (3.6a)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -P_2X(t) + P_3(I(t) - I_b) \quad (3.6b)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{k_c(G(t) - G_b)^+}{V_I} - n(I(t) - I_b) \quad (3.6c)$$

En el modelo anterior, el término  $r_G(t)$  no aparece debido a que después de la infusión inicial de glucosa, no se considerarán infusiones posteriores de glucosa al sistema. Las con-

diciones iniciales para realizar la dinámica de TTIG se pueden considerar en un momento dado  $t_* > 0$  después de la infusión intravenosa rápida de glucosa. De este modo,

$$G(t = t_*) = G_* > G_b \quad (3.7a)$$

$$X(t = t_*) = X_* > 0 \quad (3.7b)$$

$$I(t = t_*) = I_* > I_b \quad (3.7c)$$

Dado que se miden las concentraciones de glucosa e insulina, se conocen las condiciones de iniciales  $G_*$  e  $I_*$ . Sin embargo, el valor  $X_*$  no se conoce y puede considerarse como un parámetro a determinar.

### 3.4.2. Estimación de parámetros del modelo mediante el TTIG

#### Estimación de parámetros con mediciones de glucosa e insulina disponibles

El TTIG proporciona mediciones de las variaciones de concentración de insulina  $I(t)$  en respuesta a las variaciones de concentración de glucosa  $G(t)$ . A partir de estas dos señales, se deben estimar los parámetros del modelo de Bergman dados por las ecs. (3.6) y (3.7). Dadas las condiciones basales,  $G_b$  e  $I_b$ , y el volumen  $V_I$ , el conjunto de parámetros a estimar es  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ ,  $n$ ,  $K_c$ ,  $X_*$ . El problema de estimación de parámetros consiste en ajustar la dinámica de concentración de glucosa  $G(t)$  impulsada por la dinámica de concentración de insulina  $I(t)$ . Como paso previo a la estimación de parámetros, se debe determinar el número máximo de parámetros independientes. Para abordar esta cuestión, la Ec. (3.6.b) se integra tal que,

$$X(t) = X_* e^{-P_2[t-t_*]} + P_3 \int_{t_*}^t e^{-P_2[t-s]} (I(s) - I_b) ds \quad (3.8)$$

donde  $s$  es una variable de integración. La expresión anterior implica que la dinámica de la concentración no medida  $X(t)$  puede reconstruirse a partir de la dinámica de la

concentración medida  $I(t)$ . De esta forma, se puede utilizar la Ec. (3.8) para representar el sistema (3.6) como un conjunto de ecuaciones integro-diferenciales:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -P_1(G(t) - G_b) - X_*G(t)e^{-P_2[t-t_*]} - G(t)P_3 \int_{t_*}^t e^{-P_2[t-s]}(I(s) - I_b)ds \quad (3.9a)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{k_c(G(t) - G_b)^+}{V_I} - n(I(t) - I_b) \quad (3.9b)$$

El sistema anterior se representa únicamente en términos de las variables medidas  $G(t)$  e  $I(t)$ . La estructura de las ecs. (3.9.a) y (3.9.b) determina el número máximo de parámetros que se pueden determinar. La ecuación (3.9.a) determina los parámetros  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$  y  $X_*$  ajustando la dinámica de concentración de glucosa medida  $G(t)$  impulsada por la dinámica de concentración de insulina  $I(t)$ . Es decir, los términos de la Ec. (3.9.a) no se pueden combinar para reducir el número de parámetros que se pueden determinar. Por otra parte, la Ec. (3.9.b) determina los parámetros  $n$  y  $K_c$  ajustando la concentración de insulina medida  $I(t)$  impulsada por la dinámica de concentración de glucosa  $G(t)$ . De esta forma, la disponibilidad de las mediciones de las concentraciones de glucosa e insulina permite estimar todos los parámetros involucrados en el modelo de Bergman dado por la Ec. (3.6). Dicha estimación debe realizarse resolviendo dos problemas de optimización vinculados a las ecs. (3.9.a) y (3.9.b).

### Estimación de parámetros con solo mediciones de glucosa disponibles

Una pregunta interesante es cuántos parámetros se pueden estimar midiendo solo la concentración de glucosa  $G(t)$ . Para explorar tal pregunta, por simplicidad en la notación, sea

$$Z(t) = I(t) - I_b \quad (3.10)$$

Entonces, el sistema (3.6) se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad (3.11a)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -P_2X(t) + P_3Z(t) \quad (3.11b)$$

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \frac{k_c(G(t) - G_b)^+}{V_I} - nZ(t) \quad (3.11c)$$

Para ver cuántos parámetros se pueden estimar midiendo solo la concentración de glucosa, el sistema anterior debe expresarse solo en términos de la concentración de glucosa  $G(t)$ . La ecuación (3.11.c) se puede integrar para dar

$$Z(t) = Z_*e^{n(t-t_*)} + \frac{k_c}{V_I} \int_{t_*}^t e^{n(s-t)} (G(s) - G_b)^+ ds \quad (3.12)$$

donde  $Z_* = I_* - I_b$ . La ecuación (3.12) se puede utilizar en la ecuación. (3.11.b) para expresar el modelo de Bergman (3.11) como una ecuación integro-diferencial como sigue:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -P_1(G(t) - G_b) - X(t)G(t) \quad (3.13a)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -P_2X(t) + P_3Z_*e^{n(t-t_*)} + \frac{P_3k_c}{V_I} \int_{t_*}^t e^{n(s-t)} (G(s) - G_b)^+ ds \quad (3.13b)$$

La dinámica de  $X(t)$  se puede integrar para obtener la siguiente expresión:

$$\begin{aligned} X(t) &= X_*e^{-P_2(t-t_*)} + P_3Z_* \int_{t_*}^t e^{P_2(r-t)} e^{-n(r-t_*)} dr \\ &+ \frac{P_3k_c}{V_I} \int_{t_*}^t e^{P_2(r-t)} \left[ \int_{t_*}^r e^{n(s-r)} (G(s) - G_b)^+ ds \right] dr \end{aligned} \quad (3.14)$$

Aquí,  $r$  y  $s$  son variables de integración. La expresión anterior implica que la dinámica de la concentración de insulina intersticial no medida  $X(t)$  puede reconstruirse a partir de la dinámica de la concentración de glucosa medida  $G(t)$ . Este es un tema importante ya que implica que la no medición de  $X(t)$  no interfiere con la estimación del parámetro. La ecuación (3.14) se puede utilizar en la ecuación (3.11.a) para dar

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= -P_1(G(t) - G_b) - G(t)X_*e^{-P_2(t-t_*)} - G(t)P_3Z_* \int_{t_*}^t e^{P_2(r-t)} e^{-n(r-t_*)} dr \\ &- \frac{G(t)P_3k_c}{V_I} \int_{t_*}^t e^{P_2(r-t)} \left[ \int_{t_*}^r e^{n(s-r)} (G(s) - G_b)^+ ds \right] dr \end{aligned} \quad (3.15)$$

Esta expresión depende únicamente de la concentración de glucosa medida. En principio, se puede partir de la Ec. (3.15) para estimar los parámetros del sistema. Los parámetros que se pueden determinar a partir de la Ec. (3.15) son  $P_1, P_2, P_3, n, X_*$  y  $k_c$ . Sin embargo, la determinación del parámetro físico requiere el conocimiento de la condición  $Z_* = I_* - I_b$ . Es decir, la estimación de todos los parámetros del modelo de Bergman a partir de la medición únicamente de la concentración de glucosa requiere únicamente una medición de la concentración de insulina, que corresponde a la concentración en el tiempo  $t_*$  posterior a la finalización de la fase de infusión intravenosa de glucosa.

### 3.4.3. Algoritmo genético para el cálculo de parámetros

Los algoritmos genéticos (AG) son una amplia clase de algoritmos estocásticos, utilizados para resolver problemas de optimización. La teoría de éstos, se basa en los mecanismos de selección natural y genética seguida por especies biológicas en evolución [34]. Han sido utilizados en varias ramas de la ingeniería para la optimización y búsqueda de parámetros, por ejemplo, Nougues et al. [35] emplean un algoritmo genético para la búsqueda de los parámetros de control de un sistema de reactores continuos por lotes no isotérmico con restricciones de temperatura. Lü et al. [36] utilizan un algoritmo genético para optimizar parámetros de control orientado al uso óptimo de diferentes baterías instaladas en automóviles híbridos. Ehyaei et al. [37] utilizan un algoritmo genético para determinar las condiciones óptimas de operación de una planta geotérmica orientadas a incrementar la eficiencia energética y disminuir la generación de entropía.

Una de las razones por las que los algoritmos genéticos son ampliamente utilizados es que tienen ventajas con respecto de los modelos de gradiente, por ejemplo, no necesitan de condiciones como suavidad en las funciones a optimizar ni que éstas sean continuas; por otra parte, estos algoritmos pueden evitar quedar atrapados en óptimos locales [38]

El algoritmo genético consiste en evaluar una población de soluciones en una función de ajuste y seleccionar las más adecuadas, posteriormente, mediante reglas de combinación

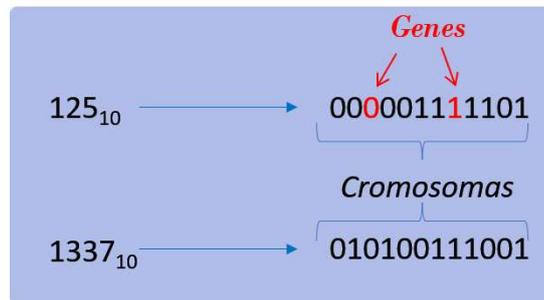


Figura 3.4: *Codificación de enteros base 10 a números binarios de 12 bits*

genética, las soluciones representadas mediante cromosomas, son combinadas para crear nuevas soluciones, además de ser combinadas, en ellas se efectúa un cambio en algún gen, lo que corresponde con el fenómeno de mutación. Estos cambios de cruzamiento y mutación se efectúan sobre las soluciones codificadas en un cromosoma, para tal propósito, es necesario un algoritmo de codificación y decodificación que convierta números reales a alguna representación de cromosoma y viceversa. La forma más común de representar los números reales como cromosomas es con notación binaria, como se muestra en la Figura 3.4.

Una vez que se cuenta con el algoritmo de codificación y decodificación, el algoritmo genético consta de los siguientes pasos:

**Estructura general del algoritmo genético para optimización [39]**

1. **Inicio:** Se propone una población inicial de soluciones
2. **Ajuste a la función a optimizar:** Se evalúan las soluciones propuestas
3. **Descendencia:** Se crea la siguiente generación de soluciones de acuerdo a algún criterio adecuado según el problema siguiendo los siguientes pasos:
  - **Selección:** Aleatoriamente se seleccionan dos soluciones que serán los “padres”
  - **Cruzamiento:** Se propone una tasa de cruzamiento que indica el porcentaje de las soluciones padres que darán nuevas soluciones “hijo”
  - **Mutación:** Algunos elementos de la nueva generación creada son sometidos a mutación cambiando un gen de su cromosoma
  - **Aceptación:** De acuerdo a ciertos criterios dependientes del problema se acepta o se descarta la pertenencia de las soluciones “hijo” a la nueva generación de soluciones
4. **Reemplazo:** las soluciones “padre” son reemplazadas por las soluciones “hijo”
5. **Lazo al paso 2:** Se repite el proceso a partir del paso dos, de acuerdo a las iteraciones que se consideren pertinentes según el error aceptado o un número de iteraciones establecido

La implementación para la búsqueda y optimización de los parámetros del problema 3.9 se detalla a continuación.

**Implementación del AG en el modelo de Bergman**

La estimación de los parámetros del modelo de Bergman bajo el protocolo TTIG fue ilustrada con datos clínicos reportados por Pacini et al. [29]. La Figura 3.5 exhibe el comportamiento dinámico de las concentraciones de glucosa e insulina en plasma, corres-

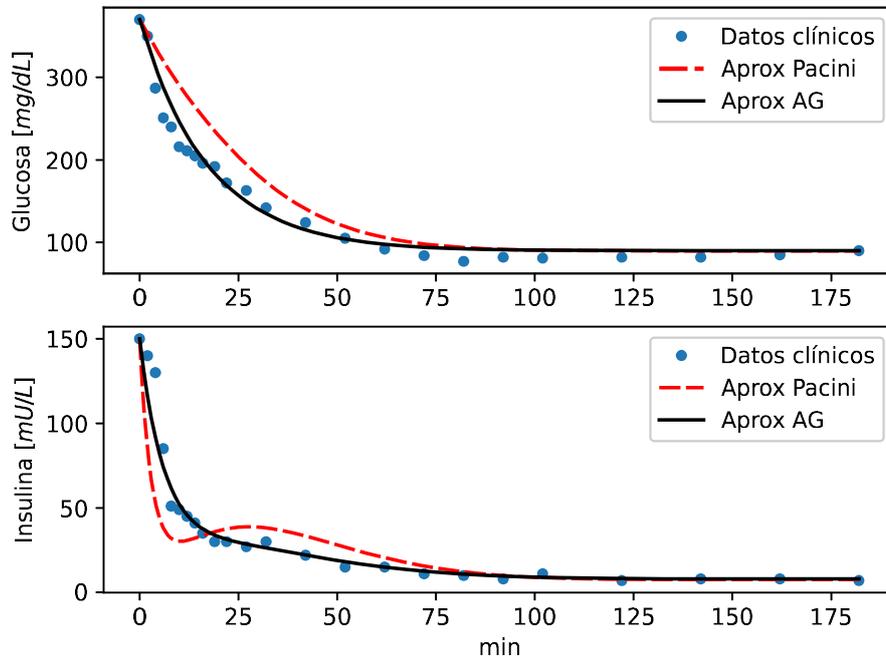


Figura 3.5: *Aproximación a los datos clínicos: Parámetros reportados por Pacini vs obtenidos con el AG*

pondientes a 24 observaciones. Las condiciones basales se tomaron como  $G_b = 90mg/dL$  e  $I_b = 7.1mU/L$ , y el volumen  $V_I = 12L$ . Para iniciar el AG se tomaron como referencia los valores de  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$ , y  $n$  reportados por Pacini et al. [29],  $kc$  se aproximó a partir del parámetro  $\gamma$ , tal que  $kc = \gamma V_I$ . El valor  $X_*$  no es reportado por Pacini, por lo que se propuso un valor inicial de  $1e-5$  que fue optimizado, dicho valor se propuso suponiendo que inmediatamente después de la infusión de glucosa, el sistema no ha segregado insulina por encima de los niveles basales, por lo que la acción de ésta es casi nula (*i. e.*  $X_* \approx 0$ ). Basándose en los valores de los parámetros presentados por Pacini, se estableció como restricción al AG que el conjunto de parámetros  $P_1, P_2, P_3, X_*, n, kc \in [0, 1]$ . Posteriormente se planteó como función de ajuste la ecuación integro-diferencial 3.9 y como objetivo la minimización de la suma del error absoluto entre el sistema 3.9 y dos funciones auxiliares  $G_{aux}$  y  $I_{aux}$  obtenidas de la interpolación de las observaciones clínicas para la glucosa e insulina, tal que el problema de minimización planteado es:

$$\min \Sigma (|G_{aux} - G(t)| + |I_{aux} - I(t)|) \quad (3.16)$$

Una vez planteada la función objetivo en el AG, se planteo como primera generación de soluciones (*i.e.* primeros valores para el conjunto de parámetros a localizar) un conjunto aleatorio de valores entre 0 y 1, codificado en números binarios de 20 bits, longitud de la representación cromosómica utilizada en el algoritmo, lo que garantiza una precisión de  $1/2^{20} \approx 1 \times 10^{-8}$  en cada parámetro.

En la Tabla 3.2 se presentan las estimaciones de los parámetros obtenidas mediante el algoritmo genético después de 10 iteraciones y a través de un algoritmo de búsqueda aleatoria después de 100 iteraciones. La Figura 3.5 muestra que se obtuvo un mejor ajuste a las dinámicas de glucosa e insulina utilizando el AG en comparación con el ajuste presentado con los parámetros reportados por Pacini y Bergman [29]. La Figura 3.6 presenta el error de glucosa e insulina respecto a  $G_{aux}$  e  $I_{aux}$ , para el conjunto de parámetros reportados por Pacini, alrededor de los 10 *min* se predicen niveles de glucosa hasta  $75 mg/dL$  por encima de los datos clínicos, lo que ocasiona sobrepredicción de los niveles de insulina en

<i>Parámetro</i>	<i>Pacini</i>	<i>A. Genético</i>	<i>B. Aleatoria</i>
$P_1$ ( $min^{-1}$ )	$3.082 \times 10^{-2}$	$5.0802 \times 10^{-2}$	$5.2436 \times 10^{-2}$
$P_2$ ( $min^{-1}$ )	$2.093 \times 10^{-2}$	$2.9357 \times 10^{-1}$	$2.6319 \times 10^{-2}$
$P_3$ ( $L/mU min^{-2}$ )	$1.062 \times 10^{-5}$	$3.1028 \times 10^{-5}$	$9.55 \times 10^{-6}$
$X_*$ ( $min^{-1}$ )	–	$7.7755 \times 10^{-5}$	$9.20 \times 10^{-7}$
$n$ ( $min^{-1}$ )	0.3	0.13574	0.16143
$kc$ ( $mU/min dL/mg$ )	$4.0188 \times 10^{-2}$	$1.7756 \times 10^{-2}$	$2.5434 \times 10^{-2}$

Tabla 3.2: *Parámetros reportados por Pacini et al. [29] y optimizados mediante el algoritmo genético en 10 iteraciones y búsqueda aleatoria después de 100 iteraciones*

plasma.

La Tabla 3.3 muestra los errores acumulados entre las funciones auxiliares  $G_{aux}$  e  $I_{aux}$  y las dinámicas de glucosa e insulina correspondientes a los parámetros del algoritmo genético, un algoritmo de búsqueda aleatoria y las dinámicas correspondientes a los parámetros de Pacini. Los términos RGRPP y RIRPP, dados por las siguientes expresiones;

$$RGRPP = \left( 1 - \frac{\int_0^{t_f} |G_{aux}(t) - G_o(t)| dt}{\int_0^{t_f} |G_{aux}(t) - G_{Pacini}(t)| dt} \right) \times 100\% \quad (3.17a)$$

$$RIRPP = \left( 1 - \frac{\int_0^{t_f} |I_{aux}(t) - I_o(t)| dt}{\int_0^{t_f} |I_{aux}(t) - I_{Pacini}(t)| dt} \right) \times 100\% \quad (3.17b)$$

donde  $G_o$  e  $I_o$  son la glucosa e insulina obtenidas con el conjunto de parámetros optimizados y  $G_{Pacini}$  e  $I_{Pacini}$  las obtenidas con el conjunto de parámetros reportados por Pacini, representan la reducción porcentual en el error acumulado obtenido con los parámetros optimizados mediante el AG y búsqueda aleatoria, relativo al error acumulado para los parámetros de Pacini. Con solo 10 iteraciones del AG se logra reducir el mismo rango de error reducido con el algoritmo de búsqueda aleatoria después de 100 iteraciones.

La Figura 3.7 corresponde con el error acumulado de la Figura 3.6. El error acumulado de la glucosa para los parámetros del AG es el 48.97 % menor al error acumulado obtenido en

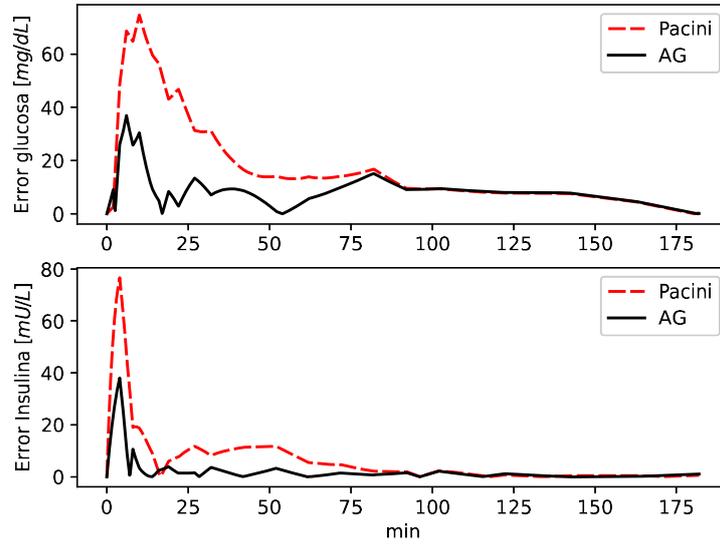


Figura 3.6: Error entre  $G_{aux}$ ,  $I_{aux}$  y  $G$  e  $I$  obtenidos mediante los parámetros de Pacini y el AG

<i>Error A.</i>	<i>Pacini</i>	<i>A. Genético</i>	<i>B. Aleatoria</i>
Glucosa <i>mg/dL</i>	2973.2435	1517.3278	1568.2284
RGRPP	0 %	48.97 %	47.26 %
Insulina <i>mU/L</i>	1077.1765	329.1312	365.7016
RIRPP	0 %	69.45 %	66.05 %

Tabla 3.3: Error acumulado con respecto a los datos clínicos por los parámetros reportados por Pacini et al. [29] y optimizados mediante el algoritmo genético en 10 iteraciones y búsqueda aleatoria después de 100 iteraciones

la dinámica correspondiente a los parámetros de Pacini. El error acumulado de la insulina se reduce un 69.45%. En términos de optimización de parámetros del modelo para su uso en la implementación de esquemas de control, la importancia de parámetros óptimos se hace evidente en esta última figura, donde considerando que la insulina está siendo suministrada de manera exógena, una reducción de aproximadamente el 70% del error implica economizar el uso de insulina y evitar sobredosis que puedan llevar a estados de hipoglucemia.

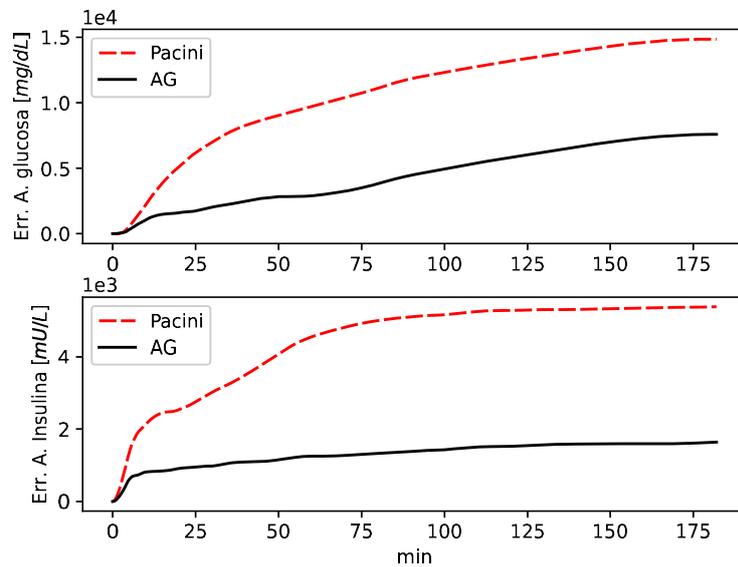


Figura 3.7: Error acumulado entre  $G_{aux}$ ,  $I_{aux}$  y  $G$  e  $I$  obtenidos mediante los parámetros de Pacini y el AG

#### 3.4.4. Análisis de uso de glucosa dependiente e independiente de insulina

Contar con parámetros óptimos para la simulación de la dinámica glucosa-insulina permite hacer análisis más certeros sobre como interactúan en el cuerpo. Como se mencionó anteriormente, la insulina funciona como facilitadora del transporte de la glucosa desde el fluido intersticial hacia el interior de las células, donde es utilizada por éstas para producir

la energía necesaria para su funcionamiento, por otro lado, una cantidad de glucosa es absorbida por las células gracias a mecanismos que no dependen de la insulina como los Glut1, Glut2, Glut3, Glut5 y los mecanismos SglT [42]. A continuación, se presenta un análisis del uso de glucosa dependiente e independiente de insulina predicho por el modelo de Bergman.

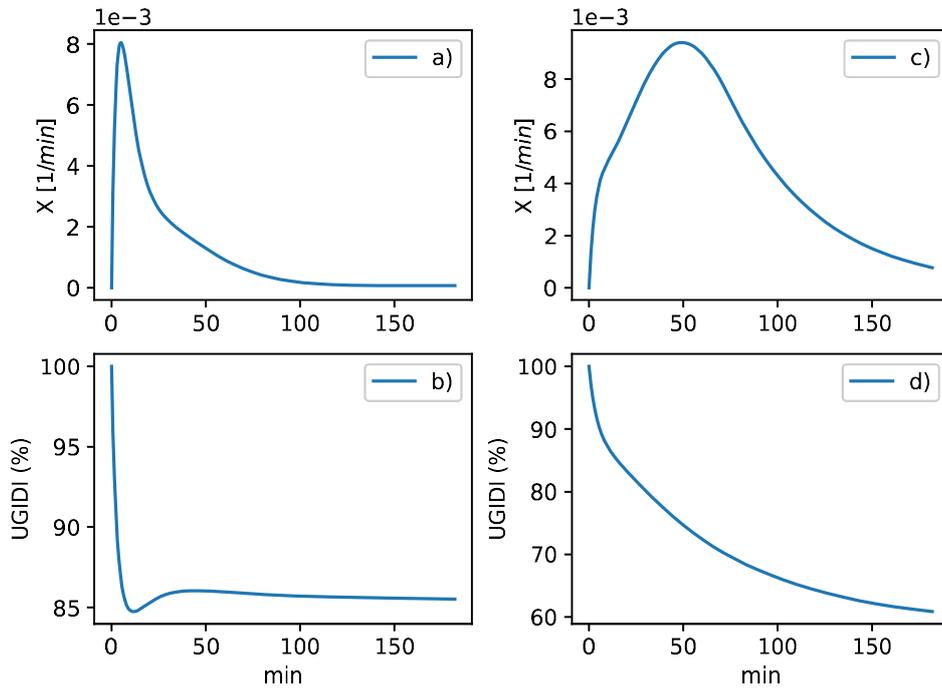


Figura 3.8: Acción remota de insulina y uso de glucosa mediante los mecanismos independientes de insulina: A) y b) correspondientes a los parámetros AG y c) y d) para los parámetros reportados por Pacini

La Figura 3.8 muestra que la acción remota de la insulina  $X(t)$  aumentó en los primeros 30 min cuando se liberó la insulina del páncreas. Posteriormente, la acción remota de la insulina disminuyó por efecto de la desactivación de la insulina como se describe con el término  $-P_2X$ . A  $t > 100$  min, la dinámica de  $X(t)$  disminuyó a cero cuando la concentración de glucosa alcanzó el valor basal. Un aspecto importante es la remoción de la glucosa por los mecanismos que no dependen de la insulina. Se ha informado que este uso de glucosa independiente de insulina representa del 45 % al 65 % de la eliminación neta

total de glucosa después de una carga de glucosa intravenosa [43]. Además, en pacientes con acción interrumpida de la insulina (*i. e.* personas con diabetes), el efecto de la insulina pancreática sobre el transporte de glucosa es limitado. Sin embargo, la contribución de los mecanismos de transporte independientes de la insulina compensa en cierta medida los desequilibrios de concentración de glucosa en plasma [40]. El término  $-p_1(G - G_b)$  pretende describir la dinámica del transporte de glucosa independiente de la insulina. Básicamente, este término es un modelo simple de transporte de glucosa a través de gradientes de concentración entre el plasma y las regiones intersticiales [41]. La capacidad del modelo de Bergman para describir la dinámica observada del transporte de glucosa independiente de la insulina se puede evaluar calculando los siguientes términos:

$$UGII(t) = \int_0^t P_1(G(s) - G_b)ds \quad (3.18a)$$

$$UGDI(t) = \int_0^t X(s)G(s)ds \quad (3.18b)$$

donde  $UGII(t)$  y  $UGDI(t)$  son, respectivamente, las disposiciones de glucosa independiente y dependiente de insulina en el tiempo  $t$ . El porcentaje de disposición de glucosa independiente de la insulina con respecto a la disposición total de glucosa es

$$\%UGII(t) = \frac{UGII(t)}{UGII(t) + UGDI(t)} \times 100 \quad (3.19)$$

donde  $UGII(t) + UGDI(t)$  es la disposición total de glucosa. La Figura 3.8.b presenta la dinámica de  $\%UGII(t)$  para los parámetros localizados mediante el AG. Por períodos breves, el mecanismo independiente de la insulina domina la dinámica de eliminación de glucosa. Para tiempos más prolongados, el gradiente de concentración de glucosa  $G(t) - G_b$  disminuyó y la acción remota de insulina  $X(t)$  aumentó (Figura 3.8.a), de manera que el valor de  $\%UGII(t)$  disminuyó. Durante tiempos muy largos, cuando la concentración de glucosa está cerca de las condiciones basales, el valor de  $\%UGII(t)$  convergió a valores de alrededor del 85.5% lo que indica una buena remoción por parte de los mecanismos independientes de insulina mientras que para los parámetros de Pacini disminuyó hasta un 60%, un 25% menos con respecto al conjunto de parámetros del AG, lo que está en

línea con los informes para condiciones con algún grado de intolerancia a la insulina [43], de este análisis podemos concluir que una mala aproximación a los datos clínicos puede conducir a diagnósticos erróneos.

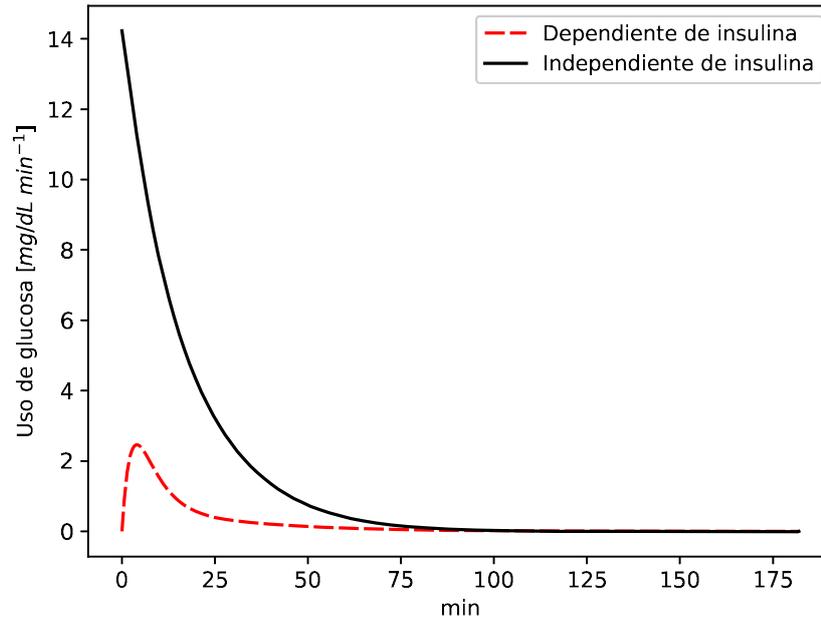


Figura 3.9: *Uso de glucosa mediante los mecanismos dependientes e independientes de insulina*

En la Figura 3.9 se muestra la tasa instantánea de eliminación de glucosa  $p_1(G(t) - G_b)$  independiente de insulina y  $X(t)G(t)$  dependiente de insulina correspondientes al conjunto de parámetros localizado con el AG. La eliminación de glucosa independiente de insulina disminuyó con el tiempo, lo que refleja la disminución del gradiente  $G(t) - G_b$ . Por otro lado, la disposición de glucosa insulino dependiente aumentó desde cero por tiempos cortos, lo que está reflejando el aumento de la concentración de insulina. Para ambos conjuntos de parámetros, la eliminación alcanzó una tasa máxima a los 12 min, coincidiendo con la mayor actividad de la insulina remota (ver Fig. 3.8b) y 3.8d)). Eventualmente, la dinámica de  $X(t)G(t)$  disminuyó a cero, indicando la convergencia de la concentración de glucosa a las condiciones basales.

### 3.5. Conclusiones del capítulo

En este capítulo, se presentaron dos formas integro-diferenciales del modelo de Bergman que pueden ser empleadas para el ajuste de parámetros de dicho modelo mediante el uso de datos clínicos obtenidos a través del TTIG, una de ellas útil para la estimación cuando se cuentan con datos de mediciones de glucosa e insulina en plasma y una forma que puede ser utilizada cuando se cuentan solo con datos de glucosa en plasma. Así mismo, se empleó un algoritmo genético para el ajuste de los parámetros del modelo, los parámetros localizados presentaron un mejor ajuste contra el conjunto de parámetros reportados por Pacini et al. [29]. El ajuste se hizo a datos clínicos obtenidos mediante una TTIG, prueba utilizada en mamíferos para conocer la tolerancia a la glucosa en sangre, y a través de la cual puede inferirse propensión o indicios de diabetes. Finalmente se presenta un análisis sobre el uso de glucosa dependiente e independiente de insulina predicho con el modelo de Bergman para el conjunto de parámetros presentados por Pacini contra el conjunto de parámetros localizado mediante el AG, donde se evidencia la relevancia de contar con modelos cuyos parámetros presenten un buen ajuste a datos clínicos en aras de poder contar con diagnósticos certeros.

# Capítulo 4

## Modelo de Hovorka

### Nomenclatura

#### Subsistema glucosa

$Q_1$  Masa de glucosa en el compartimento accesible [ $\text{mg kg}^{-1}$ ]

$Q_2$  Masa de glucosa en el compartimento no accesible [ $\text{mg kg}^{-1}$ ]

$G$  Concentración de glucosa en plasma [ $\text{mg/dL}$ ]

$V_G$  Volumen en que se distribuye la glucosa en el compartimento accesible [ $\text{L kg}^{-1}$ ]

$k_{12}$  Constante de la tasa de transferencia de glucosa del compartimento  $Q_1$  al  $Q_2$  [ $\text{min}^{-1}$ ]

$F_{0I}^c$  Flujo total de glucosa utilizada que no depende de la insulina [ $\text{mg kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]

$F_R$  Remoción de glucosa efectuada por el hígado [ $\text{mg kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]

$U_G$  Tasa de glucosa que ingresa (vía ingesta) al compartimento  $Q_1$  [ $\text{mg kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]

$EGP_0$  Producción endógena de glucosa en ausencia de insulina [ $\text{mg kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]

$D_G$  Ingesta de glucosa [ $\text{mg kg}^{-1}$ ]

$A_G$  Biodisponibilidad de la glucosa [adimensional]

$t_{max,G}$  tiempo de máxima aparición de glucosa en el compartimento accesible [ $\text{min}$ ]

$G_b$  Concentración de glucosa basal [ $\text{mg/dL}$ ]

$G_{FI}$  Concentración de glucosa en el compartimento  $Q_2$  [ $\text{mg/dL}$ ]

$V_{FI}$  Volumen del fluido intersticial [L/kg]

### Subsistema insulina

$S_1$  Insulina administrada exógenamente en el primer compartimento [mU/kg]

$S_2$  Insulina en el segundo compartimento antes de entrar al plasma [mU/kg]

$U$  Insulina administrada exógenamente [mU/kg min<sup>-1</sup>]

$t_{max,I}$  tiempo de la absorción máxima de insulina exógena [min]

$U_I$  Tasa de aparición en el plasma de insulina absorbida exógenamente [mU/kg min<sup>-1</sup>]

$I$  Concentración de insulina en el plasma [mU/L]

$k_e$  Constante relacionada con la tasa de degradación de insulina [min<sup>-1</sup>]

$V_I$  Volumen de distribución de la insulina [L/kg]

$I_b$  Concentración de insulina basal [mU/L]

### Subsistema de acción remota de insulina

$X_1$  Efecto remoto de insulina en el transporte de glucosa del compartimento accesible al no accesible [min<sup>-1</sup>]

$X_2$  Efecto remoto de insulina en el uso de glucosa en el compartimento  $Q_2$  [min<sup>-1</sup>]

$X_3$  Efecto remoto de insulina en la producción endógena de glucosa [adimensional]

$k_{a1}$  Constante de desactivación de la acción remota de insulina  $X_1$  [min<sup>-1</sup>]

$k_{b1}$  Constante de activación de la acción remota de insulina  $X_1$  [min<sup>-2</sup> (mU/L)<sup>-1</sup>]

$k_{a2}$  Constante de desactivación de la acción remota de insulina  $X_2$  [min<sup>-1</sup>]

$k_{b2}$  Constante de activación de la acción remota de insulina  $X_2$  [min<sup>-2</sup> (mU/L)<sup>-1</sup>]

$k_{a3}$  Constante de desactivación de la acción remota de insulina  $X_3$  [min<sup>-1</sup>]

$k_{b3}$  Constante de activación de la acción remota de insulina  $X_3$  [min<sup>-1</sup> (mU/L)<sup>-1</sup>]

En 2002 Hovorka et al. [11] estudiaron el efecto de insulina en la distribución/transporte, uso de glucosa y producción endógena durante un TTIG mediante el uso de trazadores. El estudio fue llevado a cabo en seis sujetos saludables, estos fueron sometidos a 4-h TTIG (0,3 g/kg de glucosa enriquecida con 3-6 % de D-[U-13C]glucosa y 5-10 % 3-O-metil-D-glucosa) precedido por una investigación de 2 h en condiciones basales (5 mg/kg de D-

[U-13C]glucosa y 8 mg/kg de 3-O-metil-D-glucosa). Para el estudio el MM es insuficiente, por lo que plantearon un nuevo modelo para la representación de la dinámica de los dos trazadores de glucosa y la glucosa nativa, para ello se basaron en una estructura de dos compartimentos para la glucosa y tres compartimentos de acción para los efectos de la insulina. Posteriormente, Hovorka et al. [44] propusieron un esquema de control predictivo basado en modelo para estudiar la regulación de glucosa mediante el suministro de insulina exógena en pacientes con diabetes tipo 1, en el que agregaron un compartimento para la descripción de la dinámica de insulina. El modelo ha sido utilizado posteriormente por Hovorka et al. [45] para la implementación de un control por modelo predictivo al que se refieren como mejorado, y comparan su desempeño en la regulación de glucosa contra el protocolo seguido para la dosificación de insulina en pacientes después de operaciones de corazón.

En este capítulo, una estrategia de control en cascada simple será explorada dada la estructura del modelo de Hovorka, que al igual que el modelo de Fabietti et al. [22] y el modelo de Dalla Man et al. [23] cuenta con dos términos para describir la dinámica de glucosa; un término que describe la dinámica de glucosa en plasma y un término que describe la dinámica de glucosa en fluido intersticial. El modelo está compuesto de tres subsistemas, uno para la dinámica de la glucosa, uno para la descripción de la insulina, y otro que representa la acción de la insulina sobre la manera en que se usa y distribuye la glucosa en el sistema.

## 4.1. Esquema del modelo

### Subsistema glucosa

El subsistema para la glucosa, está dado por las siguientes ecuaciones

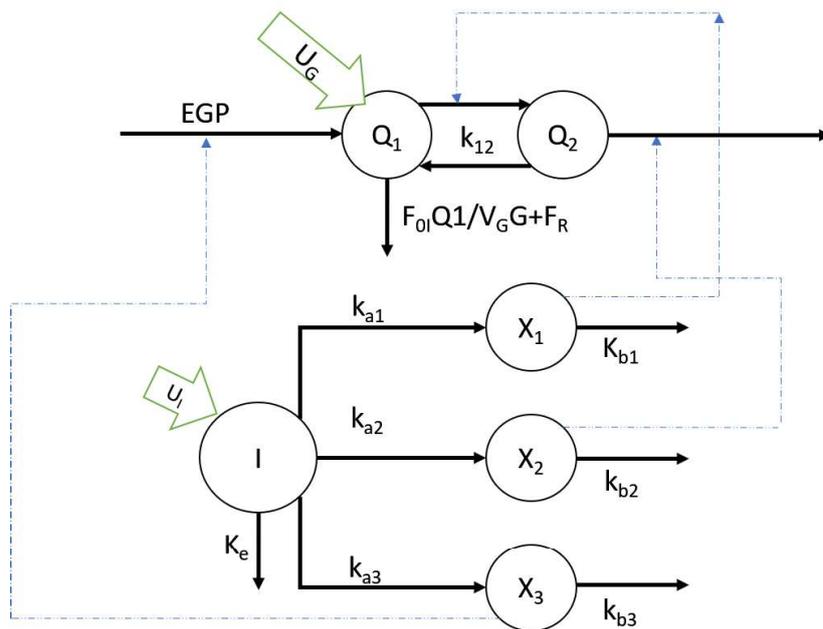


Figura 4.1: Esquema de seis compartimentos para la descripción de las interacciones dinámicas glucosa-insulina propuesto por Hovorka et al. [11] para una persona capaz de producir insulina endógena

$$\begin{aligned} \frac{dQ_1(t)}{dt} = & - \left[ \frac{F_{0I}^c}{V_G G(t)} + X_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G(t) \\ & + EGP_0 [1 - X_3(t)] \end{aligned} \quad (4.1a)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = X_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + X_2(t)] Q_2(t) \quad (4.1b)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G} \quad (4.1c)$$

donde  $Q_1$  y  $Q_2$  representan las masas de glucosa en los compartimentos accesible (donde se hacen las mediciones, corresponde con el plasma en el MM de Bergman) y compartimento no accesible,  $k_{12}$  representa tasa de transferencia constante entre los compartimentos no accesible y accesible,  $V_G$  representa el volumen de distribución del compartimento accesible, y  $G$  es la concentración de glucosa,  $EGP_0$  representa la producción endógena de glucosa (EGP) extrapolada a condiciones de cero concentración de insulina.  $F_{0I}^c$  es el flujo total de glucosa que no depende de la insulina corregido para las condiciones de la glucosa, tal que

$$F_{0I}^c = \begin{cases} F_{0I} & \text{si } G \geq 85 \text{ mg } dL^{-1} \\ F_{0I} G / 85 & \text{en cualquier otro caso} \end{cases} \quad (4.2)$$

$F_R$  representa la remoción de glucosa por el hígado cuando esta se encuentra por encima del umbral de  $165 \text{ mg } dL^{-1}$

$$F_R = \begin{cases} 0.003(G - 9)V_G & \text{si } G \geq 165 \text{ mg } dL^{-1} \\ 0 & \text{en cualquier otro caso} \end{cases} \quad (4.3)$$

La absorción de glucosa mediante la ingesta de alimentos, es un proceso fundamental que afecta las concentraciones posprandiales de glucosa tanto en plasma como en el compartimento no accesible. En el modelo, la tasa de absorción intestinal  $U_G$  está representada por una cadena de dos compartimentos con idénticas tasas de transferencia  $1/t_{max,G}$ , tal que

$$U_G(t) = \frac{D_G A_G t e^{-t/t_{max,G}}}{t_{max,G}^2} \quad (4.4)$$

donde  $t_{max,G}$  es el tiempo en que aparece la mayor tasa de glucosa en el compartimento accesible,  $D_G$  es la cantidad de carbohidratos digeridos, y  $A_G$  es la biodisponibilidad de dichos carbohidratos.

### Subsistema de insulina

El modelo de Hovorka et al. [11], fue planteado con la finalidad de estudiar la distribución, uso y generación/remoción (por parte del hígado) de glucosa en individuos capaces de producir insulina endógena, los cuales fueron sometidos a un TTIG. Con los datos obtenidos de las mediciones de glucosa e insulina, realizaron el cálculo de los parámetros presentes en el modelo que proponen, basado en el esquema de la Figura 4.1, donde el suministro de insulina es realizado por las células  $\beta$  pancreáticas del sujeto experimental, por lo tanto, no propusieron un esquema para describir la dosificación de insulina. Posteriormente, Hovorka et al. [44] propusieron un esquema de control predictivo basado en modelo para estudiar la regulación de glucosa mediante el suministro de insulina exógena en pacientes con diabetes tipo 1. Para la descripción de la infusión exógena propusieron un esquema de dos compartimentos como el que se presenta en la Figura 4.2, tal que está descrito por las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = U(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} \quad (4.5a)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}} \quad (4.5b)$$

donde  $S_1$  y  $S_2$  son dos compartimentos en cadena que representan la absorción subcutánea de insulina de acción corta administrada (p. ej., Lispro),  $U(t)$  representa la administración (vía bolus e infusión) de insulina, y  $t_{max,I}$  es el tiempo de la absorción máxima de insulina.

La tasa de absorción de insulina (aparición de insulina en plasma) se obtiene como  $U_I = S_2(t)/t_{max,I}$ . La concentración de insulina plasmática  $I(t)$  se describe como:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e I(t) \quad (4.6)$$

donde  $k_e$  es la fracción de eliminación de insulina en el plasma y  $V_I$  es el volumen de distribución de la insulina. Una vez que la insulina se encuentra presente en la sangre, ejerce o promueve diferentes acciones en la glucosa, estas acciones son descritas a continuación.

### Subsistema acción de insulina

El modelo considera tres acciones de la insulina sobre la cinética de la glucosa, descritas por el siguiente subsistema

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{a1}X_1(t) + k_{b1}I(t) \quad (4.7a)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -k_{a2}X_2(t) + k_{b2}I(t) \quad (4.7b)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = -k_{a3}X_3(t) + k_{b3}I(t) \quad (4.7c)$$

donde  $x_1$ ,  $x_2$  y  $x_3$  representan los efectos (remotos) de la insulina en la distribución/transporte y eliminación/producción de glucosa endógena [11];  $k_{ai}$ ,  $i = 1, \dots, 3$ , representan constantes de tasa de desactivación, y  $k_{bi}$ ,  $i = 1, \dots, 3$ , representan constantes de velocidad de activación.

## 4.2. Dinámica de glucosa e insulina a lazo abierto

El sistema de ecuaciones planteado por Hovorka et al. [44] está orientado a la descripción de la dinámica glucosa-insulina en un individuo incapaz de producir insulina de manera

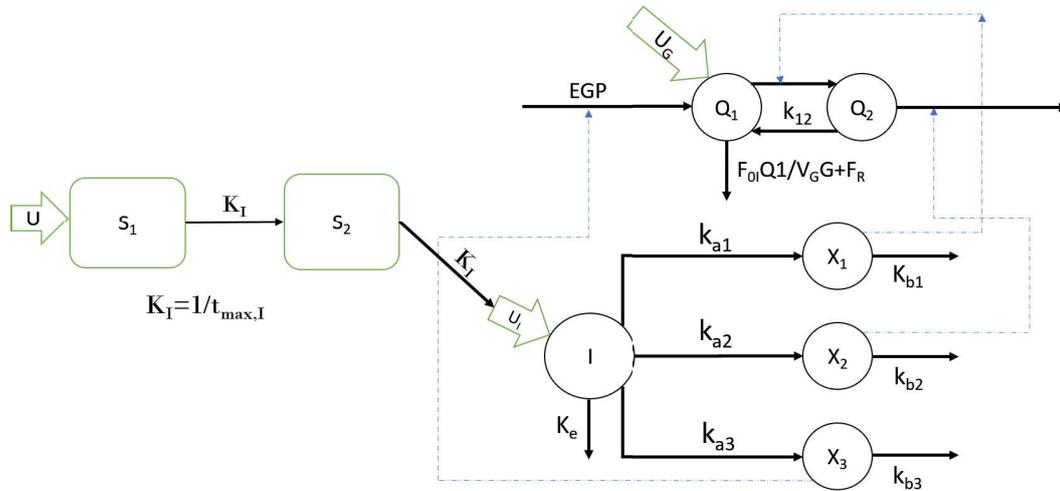


Figura 4.2: Esquema de ocho compartimentos para la descripción de las interacciones dinámicas glucosa-insulina propuesto por Hovorka et al. [44] para una persona en condiciones de diabetes tipo 1

endógena, en dicho modelo, el término  $U(t)$  en la ecuación 4.5 representa la tasa de infusión exógena requerida para regular la glucosa en plasma y debe ser calculado mediante alguna técnica de control retroalimentado. Con la finalidad de mostrar las interacciones glucosa-insulina predichas por el esquema, consideremos el sistema para una persona en condiciones no diabéticas, es decir, con la capacidad de producir su propia insulina, para tal caso, la acción del páncreas en la producción de insulina puede considerarse similar a la propuesta por Bergman et al. [28], tal que

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma(G(t) - h)t - nI(t) \quad (4.8)$$

donde,  $\gamma$  es una constante de producción de insulina que actúa cuando la glucosa se encuentra por encima del límite  $h$ , el término  $n$  está relacionado con la degradación de la insulina.

El sistema entonces, queda determinado por el siguiente conjunto de ecuaciones

$$\begin{aligned} \frac{dQ_1(t)}{dt} = & - \left[ \frac{F_{0I}^c}{V_G G(t)} + X_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + EGP_0 [1 - X_3(t)] \\ & + \frac{D_G A_G t e^{-t/t_{max,G}}}{t_{max,G}^2} \end{aligned} \quad (4.9a)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = X_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + X_2(t)] Q_2(t) \quad (4.9b)$$

$$G(t) = \frac{Q_1}{V_G} \quad (4.9c)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \gamma(G(t) - h)t - nI(t) \quad (4.9d)$$

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{a1} X_1(t) + k_{b1} I(t) \quad (4.9e)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -k_{a2} X_2(t) + k_{b2} I(t) \quad (4.9f)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = -k_{a3} X_3(t) + k_{b3} I(t) \quad (4.9g)$$

sujeto a las condiciones dadas por las ecuaciones 4.2 y 4.3, y a las siguientes condiciones iniciales [11];

$$Q_1(0) = G_b * V_G \quad (4.10a)$$

$$Q_2(0) = Q_1 \frac{X_1(0)}{X_2(0) + k_{12}} \quad (4.10b)$$

$$I(0) = I_b \quad (4.10c)$$

$$X_1(0) = \frac{k_{b1}}{k_{a1}} I(0) \quad (4.10d)$$

$$X_2(0) = \frac{k_{b2}}{k_{a2}} I(0) \quad (4.10e)$$

$$X_3(0) = \frac{k_{b3}}{k_{a3}} I(0) \quad (4.10f)$$

donde  $G_b$  e  $I_b$  son las concentraciones basales en plasma de glucosa e insulina respectivamente.

El modelo 4.9 tiene un lazo de retroalimentación de la glucosa en plasma a la insulina, cuando los niveles de glucosa en la sangre se elevan por encima del límite  $h$ , el páncreas libera insulina para regular el uso, almacenamiento y producción de glucosa, en el modelo, dichos efectos son reflejados por las ecuaciones (4.9e-4.9g). Considerando los parámetros de la Tabla 4.1, y bajo una ingesta de glucosa de 180, 360, 720 y 1440  $mg/kg$  la Figura 4.3 presenta la dinámica de  $G$ . Se observa que a mayor ingesta de glucosa  $D_G$ , la glucosa

en plasma presenta picos más altos, que posteriormente son amortiguados hasta que llega a sus condiciones basales.

En el esquema 4.1, los compartimentos  $Q_1$  y  $Q_2$  son referidos por los autores del modelo como los compartimentos accesible y no accesible, correspondiendo el primero con el compartimento plasmático y tejidos de rápido equilibrio, y el segundo con los tejidos de lento equilibrio como tejido muscular y adiposo. El segundo compartimento, donde se distribuye la glucosa antes de ser utilizada corresponde con el fluido intersticial (FI) y así será referido en la siguiente sección del estudio.

Es interesante notar que, conociendo la cantidad de glucosa  $Q_2$ , podemos fácilmente conocer su concentración en el compartimento  $Q_2$  al dividirla entre su volumen. Sea  $V_{FI}$  dicho volumen, entonces,  $G_{FI} = Q_2/V_{FI}$  es la concentración de glucosa en FI. En los cálculos posteriores,  $V_{FI} = 9 L$  [46, 47].

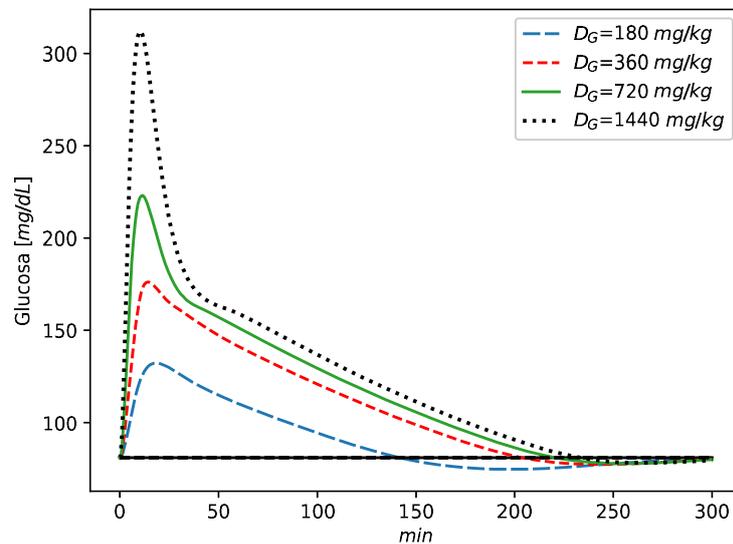


Figura 4.3: *Dinámica de glucosa para diferentes ingestas de glucosa  $D_G$ . Conforme la glucosa entra en el sistema, dispara los niveles de su concentración en sangre, hasta que es regulada por la insulina*

La Figura 4.4 presenta la relación entre la concentración de glucosa en fluido inters-

<i>Constante</i>	<i>Valor</i>	<i>Constante</i>	<i>Valor</i>
$k_{12}$	$0.066 \text{ min}^{-1}$	$V_G$	$0.16 \text{ L kg}^{-1}$
$k_{a1}$	$0.006 \text{ min}^{-1}$	$V_I$	$0.12 \text{ L kg}^{-1}$
$k_{a2}$	$0.06 \text{ min}^{-1}$	$A_G$	0.8 adimensional
$k_{a3}$	$0.03 \text{ min}^{-1}$	$t_{max,G}$	5 min
$k_{b1}$	$30.72 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$	$\dagger \gamma$	$33.49 \times 10^{-4}$
$k_{b2}$	$49.19 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$		$\mu U/mL \text{ dL/mg min}^{-2}$
$k_{b3}$	$15.60 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$	$\dagger h$	90 mg/dL
$EGP_0$	$2.9 \text{ mg/kg min}^{-1}$	$\dagger n$	$0.3 \text{ min}^{-1}$

Tabla 4.1: Constantes para el sistema 4.9, reportados por Hovorka et al. [44] y ( $\dagger$ ) Pacini et al. [29]

ticial  $G_{FI}$  y la concentración de glucosa plasmática  $G$  para diferentes ingestas  $D_G$  y  $G_b = 81 \text{ mg/dL}$ ,  $I_b = 9 \text{ mU/mL}$ . En el momento que la glucosa aparece en el torrente sanguíneo, ésta incrementa su valor a una tasa mayor que la glucosa en FI, lo que ocasiona la caída de  $G_{FI}/G$ , posteriormente, gracias al transporte de  $G$  facilitado por la aparición de insulina, el compartimento  $Q_2$  se satura de glucosa, hasta que  $G_{FI}/G > 1$ . Esto puede explicarse ya que al liberarse insulina, después de haberse detectado el incremento en la glucosa plasmática, ésta promueve su transporte y acumulación hacia el compartimento  $Q_2$  mediante la acción  $X_1$  durante los picos altos de  $G$  (aproximadamente 50 min; ver Fig. 4.3), posteriormente los mecanismos de remoción de glucosa en plasma, hacen que ésta disminuya su concentración más rápidamente de lo que  $G_{FI}$  es utilizada por las células (y devuelta al compartimento plasmático) dando lugar a  $G_{FI}/G > 1$ . Dicho comportamiento es contradictorio con lo reportado en la literatura, que indica que  $G_{FI}/G < 1$  [48], excepto para eventos de hipoglucemia [49].

Para una persona saludable, los mecanismos de degradación de insulina están presentes en el hígado, el riñón y en los tejidos musculares, así como en otros tejidos y en las propias células, donde después de actuar como facilitador de transporte de glucosa, puede

ser degradada o devuelta al fluido intersticial mediante los mecanismos de diacitosis y retroendocitosis [50]. El modelo 4.9 no incluye un término que brinde información sobre la concentración de insulina en el fluido intersticial (por ejemplo, sobre la disminución de insulina en ese compartimento), lo que puede provocar resultados como  $G_{FI}/G > 1$ , ya que no existe un lazo entre la concentración de glucosa en FI y la insulina, por lo que el modelo es incapaz de regular el transporte de glucosa de plasma hacia el FI y éste termina saturándose. A mayor  $D_G$ , el fenómeno se hace más evidente.

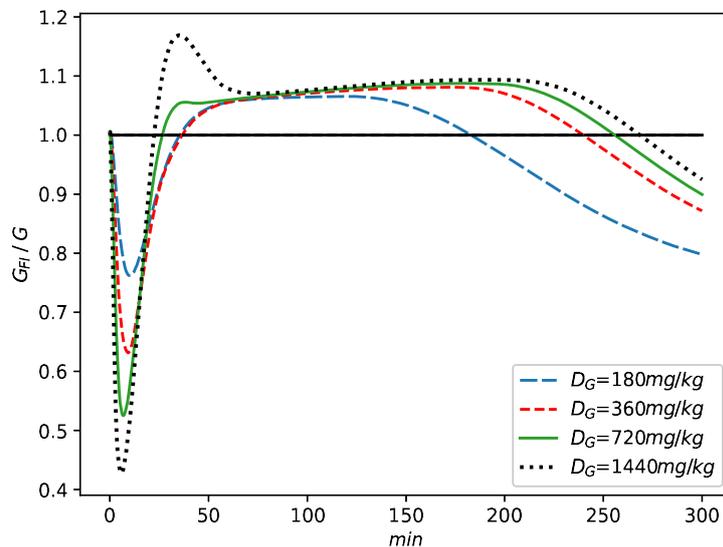


Figura 4.4: *Relación entre la concentración de glucosa en plasma y glucosa en fluido intersticial a diferentes ingestas de glucosa  $D_G$*

### 4.3. Control glucosa-insulina a lazo cerrado

La sección anterior presenta la dinámica glucosa-insulina en condiciones de retroalimentación ejercidas por el páncreas a través de la insulina. Para una persona en condiciones de diabetes tipo 1, donde el lazo de control del páncreas no funciona, por ende, no se segrega insulina, la idea es suplir de manera exógena los requerimientos de ésta, orientados a regu-

lar los niveles de glucosa en sangre, tratando de evitar eventos de hiperglucemia por exceso de glucosa e hipoglucemia por sobredosis de insulina. Para implementar un esquema de control en el sistema 4.9, tomando como variable de control la insulina, reemplacemos la ecuación 4.9d por la ecuación 4.6, en la cual  $U(t)$  (la dosis exógena de insulina) será la variable retroalimentada con la información de los niveles de glucosa en sangre, el sistema utilizado entonces para la implementación del control es el siguiente

$$\frac{dQ_1(t)}{dt} = - \left[ \frac{F_{0I}^c}{V_G G(t)} + X_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + EGP_0 [1 - X_3(t)] + \frac{D_G A_G t e^{-t/t_{max,G}}}{t_{max,G}^2} \quad (4.11a)$$

$$\frac{dQ_2(t)}{dt} = X_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + X_2(t)] Q_2(t) \quad (4.11b)$$

$$G(t) = \frac{Q_1}{V_G} \quad (4.11c)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e I(t) \quad (4.11d)$$

$$\frac{dX_1}{dt} = -k_{a1} X_1(t) + k_{b1} I(t) \quad (4.11e)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = -k_{a2} X_2(t) + k_{b2} I(t) \quad (4.11f)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = -k_{a3} X_3(t) + k_{b3} I(t) \quad (4.11g)$$

sujeto a las condiciones iniciales dadas por las ecuaciones 4.10, los parámetros presentados en la Tabla 4.1, y un valor de  $k_e = 0.138 \text{ min}^{-1}$  [44].

### 4.3.1. Control tradicional P y PI

Sea  $U(t)$  la variable de control, que sustituirá la acción del páncreas en la liberación de insulina, podemos escribirla entonces como

$$U(t) = U_b + Sat_+(g_c[G(t) - G_b]) \quad (4.12)$$

donde  $U_b$  es el flujo de insulina basal,  $g_c > 0$  es la ganancia del lazo de control y  $Sat_+$  es una función de saturación que se define como

$$Sat_+(g_c[G(t) - G_b]) = 0 \quad \text{si } g_c[G(t) - G_b] \leq 0 \quad (4.13a)$$

$$Sat_+(g_c[G(t) - G_b]) = g_c[G(t) - G_b] \quad \text{si } g_c[G(t) - G_b] > 0 \quad (4.13b)$$

la función  $Sat_+$  hace que el sistema se provea de insulina solo cuando los niveles de glucosa en la sangre se encuentran por encima de los niveles basales. La acción de control proporcional es conocida por llevar, en ocasiones, a estados estacionarios desplazados de las condiciones requeridas [51], para evitar este problema, podemos modificar el esquema de tal forma que

$$U(t) = U_b + Sat_+(g_c[G(t) - G_b] + z/\tau_I) \quad (4.14a)$$

$$\frac{dz}{zdt} = G(t) - G_b \quad (4.14b)$$

donde  $z$  es la integral del error de la glucosa plasmática con respecto a la glucosa basal, y  $\tau_I$  es la constante integral.

Para condiciones basales e iniciales  $G_b = 95 \text{ mg/dL}$  e  $I_b = 9 \text{ mU/L}$ , en la Figura 4.5 se presenta la comparación de desempeño del control proporcional frente a un control proporcional-integral. Las líneas horizontales se graficaron como referencia, la línea continua corresponde a  $G_b$  y las líneas discontinuas corresponden a los límites de niveles de glucosa en plasma que se consideran saludables. La línea superior corresponde a  $120 \text{ mg/dL}$  y la inferior a  $80 \text{ mg/dL}$ . Puede observarse en general, que en este caso, la implementación de la parte integral deteriora el rendimiento del esquema de control proporcional con  $g_c = 0.15$ , por un lado para  $\tau = 5$  y  $\tau = 30$ , las dinámicas de  $G$  se sobreponen y pueden llevar a condiciones de hipoglucemia (esto es, por debajo de la línea discontinua inferior). Esta condición dura aproximadamente 60 minutos, lo cual puede ser peligroso

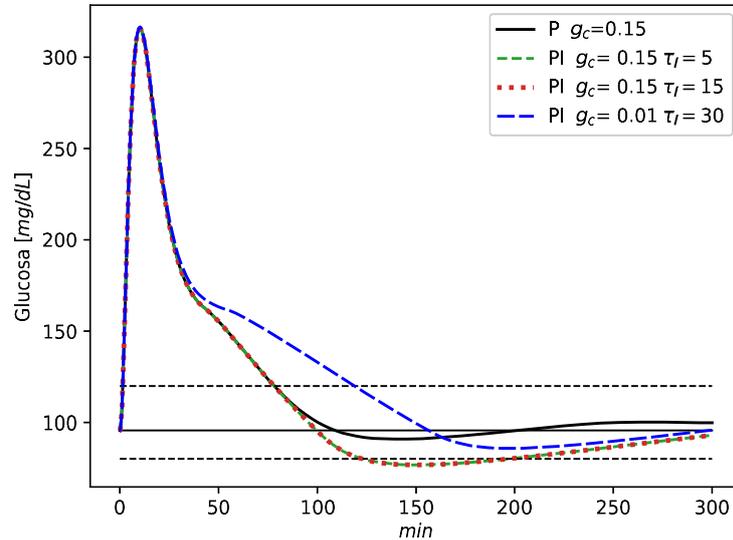


Figura 4.5: *Desempeño de un esquema proporcional y un proporcional integral*

para los pacientes. El efecto anterior se debe a la saturación de la acción de control por la parte integral (el efecto conocido como efecto integral wind up) para evitar tal efecto existen numerosas técnicas [51]; sin embargo, nos limitaremos a utilizar técnicas de control sencillas para evaluar el comportamiento del sistema 4.9. Una forma sencilla de reducir el efecto de la acción es disminuir la ganancia del control y aumentar el tiempo integral  $\tau_I$ ; no obstante, tal acción, aunque evita que la glucosa llegue a niveles de hipoglucemia, incrementa el tiempo en que se llega al estado basal aproximadamente una hora (Fig. 4.5 línea azul). Por lo tanto, presenta un mejor desempeño el control proporcional.

La Figura 4.6 muestra la relación  $G_{FI}/G$  para las condiciones iniciales correspondientes a la Figura 4.5. Se observa que  $G_{FI}/G > 1$  incluso resultando en valores más altos que los correspondientes a la Figura 4.4, esto se debe a la acción del controlador que con la finalidad de reducir los niveles de glucosa en sangre, incrementa el suministro de insulina saturando de glucosa el fluido intersticial. Esto sugiere que, bajo este modelo, una rápida acción en el control implica el decremento de  $G$  debido a su transporte hacia el FI.

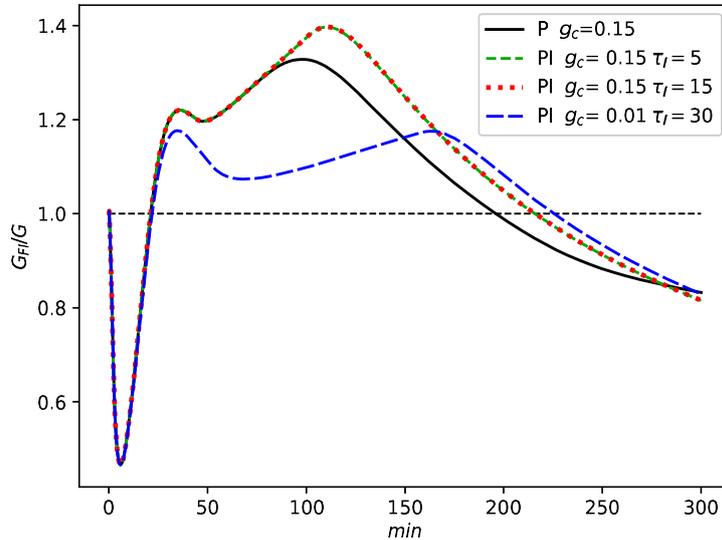


Figura 4.6:  $G_{FI}/G$  para los casos de la Figura 4.5

### 4.3.2. Control en sujetos con condiciones de Diabetes 1

En la sección anterior se observó el efecto de la parte integral sobre el desempeño del control retroalimentado. Se pudo concluir que la parte integral deteriora el rendimiento del control proporcional y que este es suficiente para el control de la glucosa. A continuación, el análisis se llevará a cabo considerando el esquema simple proporcional. Como puede observarse en las ecuaciones 4.12, el esquema de control requiere del conocimiento del estado de la variable a controlar para que el error pueda ser retroalimentado a la variable de control  $U(t)$ , en el ejemplo anterior (Fig. 4.5) con la finalidad de evaluar el rendimiento del esquema de control, se consideró que se cuenta con los datos continuos para  $G$ ; sin embargo, en la práctica para conocer esta concentración se requiere de mediciones que pueden tomar de 30-60 minutos debido a que se requiere de tomas de sangre para analizar en laboratorio que además, son invasivas.

El tiempo de muestreo tiene un efecto negativo sobre el funcionamiento del control ya que lo deteriora, lo anterior puede observarse en la Figura 4.7. A mayor tiempo transcurrido en la retroalimentación del estado de  $G$ , el desempeño del controlador se deteriora llevando la

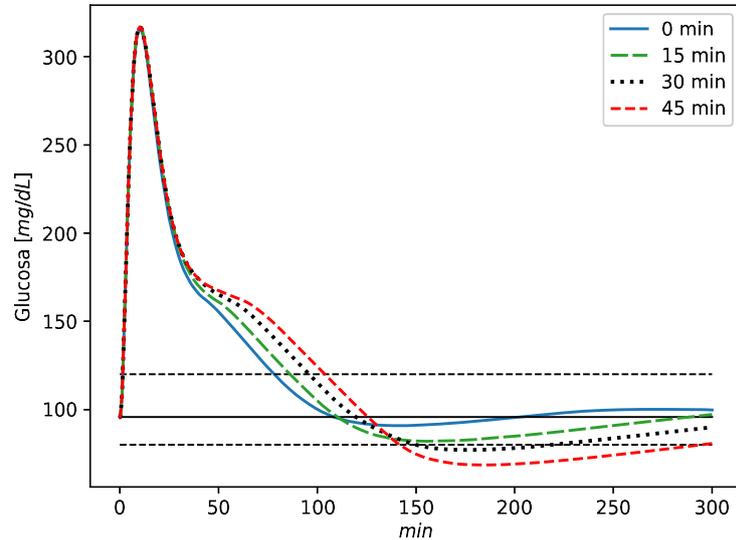


Figura 4.7: *Efecto del tiempo de muestreo en el desempeño del control de glucosa para sujetos en condiciones de Diabetes tipo 1*

concentración de glucosa a niveles de hipoglucemia por periodos prolongados, por ejemplo, de 60 minutos para un tiempo de muestreo de 30 min. Incluso para tiempos de 15 min, se obtienen valores de glucosa cercanos al límite inferior por un lapso de 60 minutos. Para un tiempo de muestreo de 45 min las condiciones de hipoglucemia de 150 minutos pueden llevar a colapsos en el sistema nervioso central y/o al sistema cardiovascular [52, 53, 54].

### 4.3.3. Control en cascada

Una de las características de los controladores retroalimentados es que dependen del conocimiento del estado actual de la variable a controlar para ejercer la acción en la variable de control; por lo que, cuando esta variable no puede conocerse más que discretamente con baja frecuencia, el desempeño del controlador se ve deteriorado. Una alternativa para lidiar con esta situación, es el uso de alguna otra variable relacionada con la variable a controlar, que sirva de referencia para el conocimiento de la primera [55, 56], con esta intención, una estrategia que surge y se estudiara en el modelo 4.11 es la del control en

cascada. Este tipo de controlador consta de dos lazos de control, un lazo interno y un lazo externo; el primero es un lazo lento que brinda estabilidad al control y el segundo es un lazo de acción rápida. Este tipo de esquema de control retroalimentado se ha utilizado en el control procesos químicos [57, 58, 59, 60], así como se ha explorado su uso en procesos biomédicos; por ejemplo, Ortiz-Vargas et al. [61] estudiaron su implementación en tres sistemas biomédicos; el enfoque se basa en el control de dichos sistemas mediante técnicas de compensación de error de modelado, a partir de las cuales, crean funciones de control intermedias que aprovechan para la implementación del control en cascada. Recientemente Basha et al. [62] implementan un control en cascada relacionando los niveles de glucosa con la presión sanguínea alta (hipertensión); orientado a encontrar la dosificación exógena adecuada de insulina en individuos en condiciones de hiperglucemia post-operación. En este capítulo, aprovechando la estructura del sistema 4.11, que nos permite conocer la concentración de  $G_{FI}$ , podemos implementar este tipo de control retroalimentado para el control de glucosa en sangre.

El esquema de control en cascada se puede describir como sigue; para el lazo de control interno, más lento, tomemos la concentración de glucosa intersticial  $G_{FI}(t)$  como variable de control destinada a regular la concentración de glucosa en el plasma  $G_p(t)$ , esto se hace mediante una función de retroalimentación proporcional de la forma

$$G_i = \overline{G_{FI,b}} + g_{c,in}[G_m(t) - G_b] \quad (4.15)$$

donde  $G_m$  es la concentración de glucosa de la muestra en plasma,  $\overline{G_{FI,b}}$  es una estimación de la concentración intersticial basal y  $g_{c,in} > 0$  es la ganancia de el lazo de control interno. Sin embargo, la concentración de glucosa intersticial no puede manipularse directamente con fines de control. En este sentido, la señal  $G_i(t)$  se toma sólo como trayectoria de referencia para lograr la regulación de la concentración de glucosa plasmática. El lazo externo, más rápido, utiliza la señal obtenida de (4.15) como trayectoria de referencia y manipula la tasa de infusión de insulina para seguir dicha trayectoria. En su forma más simple, el seguimiento de la trayectoria se persigue mediante un control proporcional, de modo que el esquema de control en cascada se puede escribir de la siguiente manera:

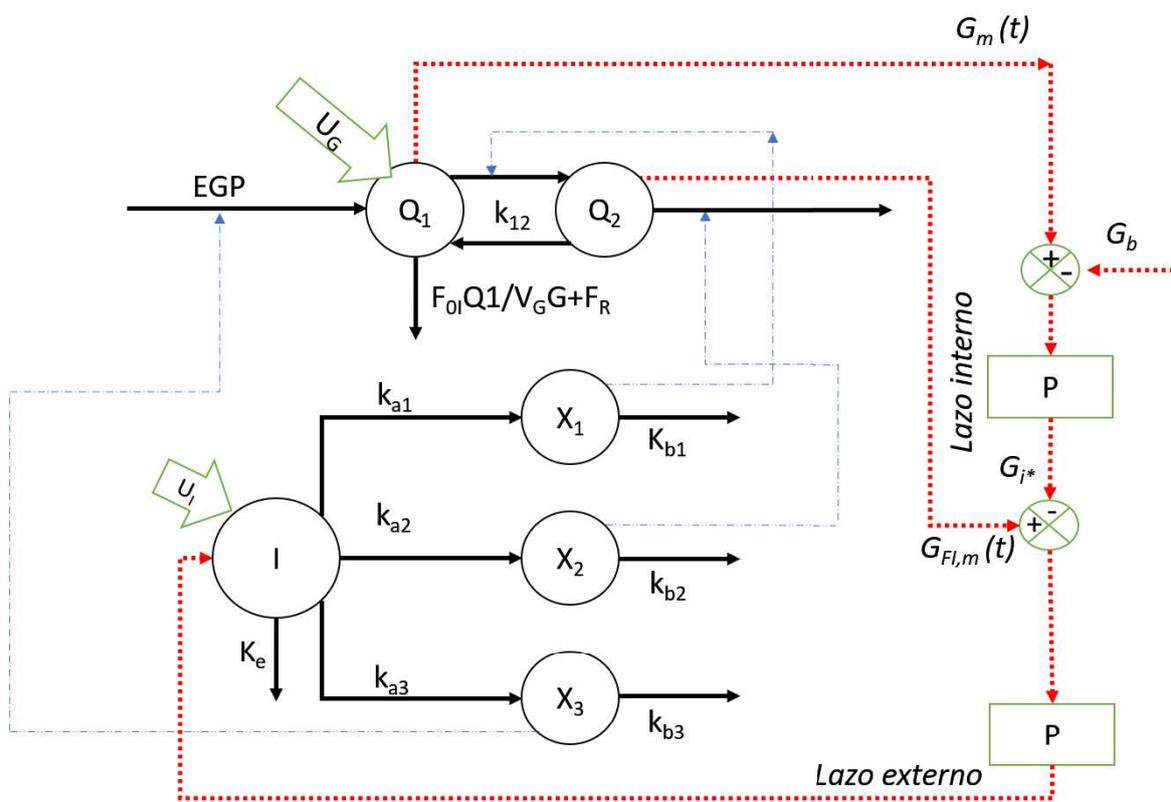


Figura 4.8: Representación de los lazos de control del esquema en cascada en el modelo de Hovorka

$$G_{i,*} = \overline{G_{FI,b}} + g_{c,in}[G_m(t) - G_b] \quad (4.16a)$$

$$F_I = F_{I,b} + Sat_+(g_{c,out}[G_{FI,m}(t) - G_{i,*}]) \quad (4.16b)$$

donde  $g_{c,out} > 0$  es la ganancia del lazo exterior y  $G_{FI,m}(t)$  es la concentración de glucosa muestreada en el líquido intersticial. La combinación de las Ecs. (4.16a) y (4.16b) da la siguiente expresión:

$$F_I = F_{I,b} + Sat_+(g_{c,out}[G_{FI,m}(t) - \overline{G_{FI,b}} - g_{c,in}[G_m(t) - G_b]]) \quad (4.17)$$

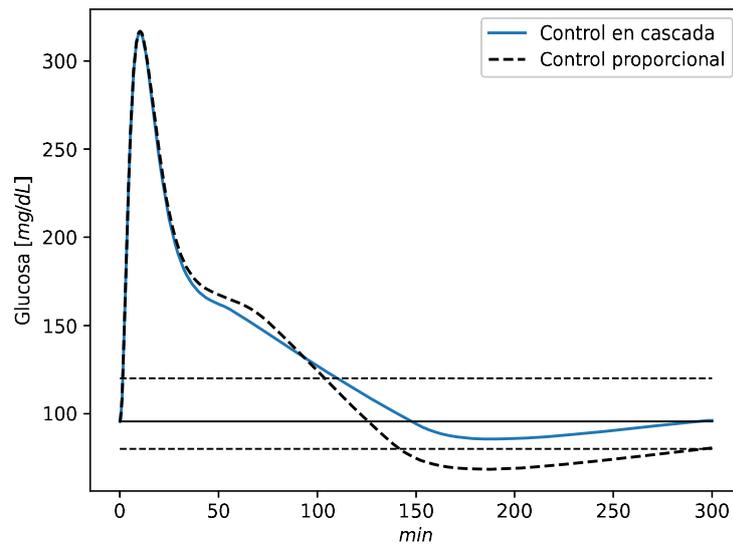


Figura 4.9: *Desempeño del control proporcional vs el esquema en cascada para mediciones en  $G$  cada 45 minutos*

Esta expresión es una función de retroalimentación para calcular el flujo de entrada de insulina en términos de una concentración plasmática muestreada lentamente y una concentración intersticial muestreada rápidamente. El lazo interno tiene como objetivo lograr la regulación de la concentración plasmática asignada, mientras que el lazo externo tiene como objetivo agregar estabilidad y reducir los sobre impulsos excesivos mediante el uso

de mediciones de alta frecuencia de la concentración intersticial. La Fig. 4.8 muestra una representación del esquema de control en cascada aplicado.

La Figura 4.9 muestra la comparación del desempeño del esquema de control en cascada contra el control proporcional para  $G_m$  medida cada  $45 \text{ min}$  y  $G_{FI_m}$  retroalimentada cada  $2 \text{ min}$ . La dinámica de  $G$  para ambos casos alcanza valores por debajo de  $120 \text{ mg/dL}$  en aproximadamente el mismo tiempo ( $110 \text{ min}$ ); sin embargo, el control proporcional después  $30 \text{ min}$  sigue disminuyendo la glucosa hasta llevarla a condiciones de hipoglucemia, por otro lado, el control en cascada evita este fenómeno gracias a que utiliza como referencia la medición de glucosa en fluido intersticial en el lazo externo, medida cada  $2 \text{ min}$ , lo que evita sobrecargas de insulina logrando que los niveles de glucosa se mantengan dentro de la banda de niveles saludables.

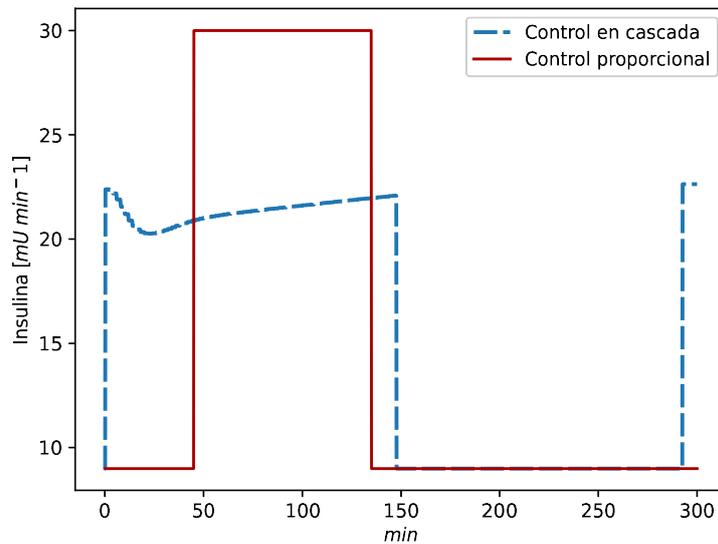


Figura 4.10: *Demanda de insulina del esquema de control proporcional vs el esquema en cascada*

En la Figura 4.10 se observa la demanda de insulina requerida por el controlador proporcional contra la demanda de insulina requerida por el control en cascada, la integral de ambas curvas es similar, a saber,  $2394 \text{ mU}$  y  $2387 \text{ mU}$  para el control proporcional y

cascada respectivamente, por lo que el uso de insulina es similar; sin embargo, la dosificación de ésta por el control en cascada es más adecuada, con acciones menos bruscas y más eficiente en el sentido que evita llevar al paciente a estados de hipoglucemia. Por otro lado, las acciones bruscas del control proporcional que actúan como un control “on/off” llevan a condiciones de hipoglucemia, lo que puede desencadenar estados de coma diabético o insuficiencia en el funcionamiento cerebral [3].

#### 4.4. Conclusiones sobre el modelo de Hovorka

En este capítulo se estudio el modelo de Hovorka y aprovechando la estructura que este presenta para la descripción de los niveles de glucosa en plasma y fluido intersticial (compartida con modelos como el de Fabietti y el modelo de Dalla Man) y la tecnología disponible actualmente, la alternativa de implementar un esquema de control en cascada que involucra mediciones en el fluido intersticial no invasivas, para mejorar el rendimiento de un control simple proporcional orientado a la regulación de la glucosa en sangre. El desempeño de control en cascada mostró capacidad para regular la glucosa en plasma evitando episodios de hipoglucemia. En este capítulo, también se observaron que algunas características poco favorables en el modelo de Hovorka, son la falta de información sobre la concentración y degradación de insulina en el compartimento  $Q_2$  que ocasiona saturación de glucosa en dicho compartimento, otro inconveniente es el elevado número de parámetros presentes en el modelo. En la siguiente sección se presenta un modelo simple de dos compartimentos capaz de reproducir las interacciones glucosa-insulina de manera adecuada bajo diferentes condiciones. Dicho modelo cuenta con información de glucosa e insulina tanto en plasma como en fluido intersticial.

# Capítulo 5

## Modelo de cuatro estados

### Nomenclatura

$G_p$  Concentración de glucosa en plasma  
[mg/dL]

$I_p$  Concentración de insulina en plasma  
[mU/L]

$V_P$  Volumen de plasma [L]

$r_{G,p,c}$  Tasa de remoción de glucosa efectuada por el hígado [mg/min L<sup>-1</sup>]

$r_{I,p,d}$  Tasa de degradación de insulina en el plasma [mU/min L<sup>-1</sup>]

$A_m$  Área de la pared vascular [m<sup>2</sup>]

$J_{m,G}$  Flux de glucosa a través de la pared vascular [mg/min m<sup>-2</sup>]

$J_{m,I}$  Flux de insulina a través de la pared

vascular [mU/min m<sup>-2</sup>]

$F_G$  Flujo exógeno de glucosa [mg/min]

$F_I$  Flujo exógeno de insulina [mU/min]

$G_i$  Concentración de glucosa en fluido intersticial (FI) [mg/dL]

$I_i$  Concentración de insulina en FI [mU/L]

$V_i$  Volumen de fluido intersticial [L]

$A_{G,I}$  Área extra-celular en el FI [m<sup>2</sup>]

$r_{Glut}$  Tasa de consumo celular de glucosa intersticial [mg/min m<sup>-2</sup>]

$r_{I,i,d}$  Tasa de degradación de insulina en FI [mU/min L<sup>-1</sup>]

$k_{G_{p,c}}$  Constante relacionada a la tasa de remoción de glucosa a través del hígado [ $\text{min}^{-1}$ ]

$k_{I_{p,d}}$  Constante relacionada a la tasa de degradación de insulina en plasma [ $\text{min}^{-1}$ ]

$k_{I_{i,d}}$  Constante relacionada a la tasa de degradación de insulina en FI [ $\text{min}^{-1}$ ]

$k_{m,G}$  Coeficiente de transporte de glucosa a través de la pared vascular [ $\text{min}^{-1}$ ]

$k_{m,I}$  Coeficiente de transporte de insulina a través de la pared vascular [ $\text{min}^{-1}$ ]

$\nu_{max}$  Máxima tasa de utilización de glucosa por las células [ $\text{mg}/\text{min}$ ]

$K_{M,G}$  Constante de Michaelis para la absorción de glucosa [ $\text{mg}$ ]

$G_{p,b}$  Concentración de glucosa basal en plasma [ $\text{mg}/\text{dL}$ ]

$I_{p,b}$  Concentración de insulina basal en plasma [ $\text{mU}/\text{L}$ ]

La implementación de controladores retroalimentados para tratar los trastornos de la diabetes tipo 1 requiere mediciones continuas en línea de los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo. Sin embargo, tales mediciones se ven obstaculizados por varios problemas, incluidos grandes retrasos y períodos de muestreo. Por otro lado, las mediciones en el fluido intersticial se pueden obtener fácilmente con las tecnologías disponibles en relativamente pequeños retrasos (alrededor de 2 min) y muestreo de alta frecuencia (alrededor de 2 min) [63]. Ha sido propuesto que la glucosa del líquido intersticial se puede usar en lugar de la glucosa plasmática para monitorear la dinámica de diabetes [65] y guiar el diseño de controladores de retroalimentación basados en modelos [49]. También ha sido señalado que la glucosa del fluido intersticial no solo está desfasada en el tiempo, sino que es un mal reflejo de la glucosa en el plasma, por lo que esta última no puede tomarse directamente como referencia con fines de regulación de la diabetes [66]. Las mediciones de líquido intersticial difieren en tiempo y magnitud de los valores de glucosa correspondientes en plasma [18].

El MM bicompartimental considera solo una variable de concentración de glucosa, que supuestamente representa la dinámica promedio de los compartimentos de plasma y líquido intersticial. De esta manera, el MM requiere algunas extensiones para incorporar la

dinámica de la insulina y la glucosa en el líquido intersticial. Por otro lado, el modelo de Hovorka estudiado en el capítulo anterior, hace evidente la necesidad de la incorporación de la información sobre la insulina en fluido intersticial para mejorar la descripción de las interacciones glucosa-insulina. Este capítulo tiene como objetivo desarrollar un modelo de dos compartimentos de la interacción glucosa-insulina para la descripción de su dinámica en plasma y fluidos intersticiales. El enfoque se basa en balances de masa de insulina y glucosa en el plasma y en los compartimentos del fluido intersticial, que están unidos por mecanismos de transferencia de masa. El modelo propuesto consta de cuatro ecuaciones diferenciales que describen la dinámica de la insulina y la glucosa en plasma y fluido intersticial. Se utilizan simulaciones numéricas para mostrar que el modelo propuesto puede mostrar las principales características de la dinámica de interacción insulina-glucosa. Además, se incorpora un análisis de control retroalimentado incorporando mediciones de líquido intersticial en un esquema de control en cascada.

## 5.1. Planteamiento del modelo

El simulador UVA/Padova implica un gran conjunto de relaciones algebraicas y ecuaciones diferenciales para la descripción detallada de la dinámica de insulina, glucosa y carbohidratos [13]; sin embargo, la complejidad del modelo subyacente no es adecuada para el diseño y análisis de esquemas de control retroalimentado. Por otro lado, el MM de tres estados de las interacciones glucosa-insulina [9] es lo suficientemente simple para el análisis y ha sido ampliamente utilizado para propósitos de diseño de control. Este modelo utiliza una concentración única para describir la dinámica de la concentración de glucosa en fluido intersticial y plasma. Sin embargo, desarrollos recientes en sensores para la monitorización continua de la glucosa en el fluido intersticial [14-17] sugieren que modelos con concentración de glucosa en fluido intersticial y plasma pueden ser considerados.

A continuación, siguiendo la idea del MM, se desarrolla un modelo considerando los compartimentos de líquido intersticial y plasma. El modelo se basa en balances de masa para

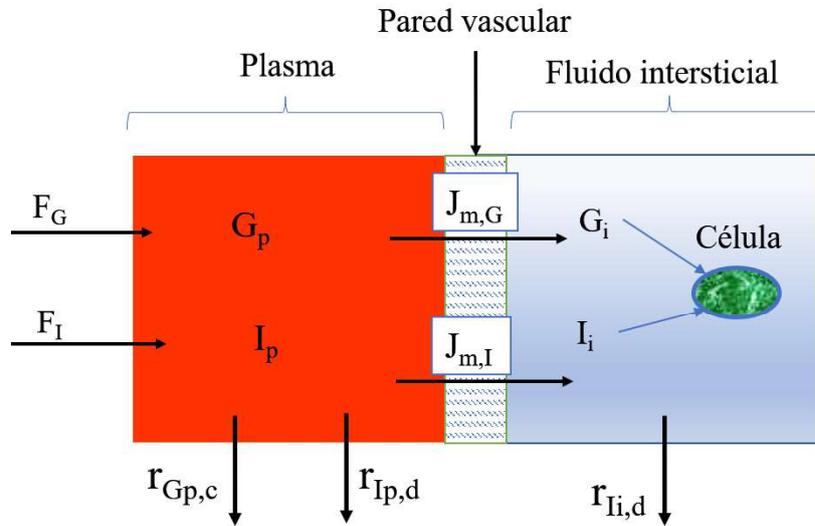


Figura 5.1: Esquema de dos compartimentos para la descripción de la interacción glucosa-insulina

el esquema de dos compartimentos descrito en la Figura 5.1. El primer compartimento representa la región del plasma y el segundo compartimento representa el fluido intersticial (FI), la insulina y glucosa están representados por las respectivas concentraciones en plasma y FI. El flujo de insulina y glucosa va del plasma al líquido intersticial a través de la pared vascular. La dinámica del sistema es impulsada por los flujos exógenos de insulina y glucosa. El modelo es desarrollado bajo los siguientes supuestos:

- a) Los flujos de entrada de glucosa ( $F_G$ ) e insulina ( $F_I$ ) tienen lugar en el compartimento del plasma. Normalmente, el flujo de entrada de glucosa se debe principalmente a la absorción de ésta por parte del intestino delgado, aunque parte del flujo de entrada también se debe a la producción endógena a partir del glucógeno hepático y muscular. Por otro lado, bajo condiciones normales, el páncreas es la fuente de insulina, cuya producción se desencadena por los incrementos de la glucosa en el plasma [67]. Las comidas son fuentes importantes de aparición de glucosa en el torrente sanguíneo. Bajo condiciones de ayuno, se estimula la producción de glucagón pancreático, que a su vez desencadena la formación de glucosa hepática que

es transportada al torrente sanguíneo [68].

- b) La actividad de la insulina en plasma y FI se degrada continuamente con el tiempo. Una vez que una molécula de insulina se ha acoplado al receptor y ha efectuado su acción, puede ser liberada de nuevo al medio extracelular, o puede ser degradada por la célula. Una molécula de insulina producida endógenamente por las células beta pancreáticas se estima que es degradada dentro de unos 30 a 60 minutos después de su liberación inicial a la circulación [69].
- c) La glucosa y la insulina se transportan desde el plasma al FI a través de la pared vascular mediante mecanismos de difusión debido a los gradientes de concentración [70, 71].
- d) La glucosa se es removida del plasma en el hígado para efectuar la glucogénesis. La glucogénesis tiene lugar cuando los niveles de glucosa en sangre son lo suficientemente altos, por encima del nivel de glucosa basal [68].
- e) La insulina y la glucosa no interactúan en el plasma [72].
- f) La glucosa en FI se transporta a la célula, y una fracción lo hace gracias a la interacción con la insulina, a través de un mecanismo de transporte facilitado (Glut4) que promueve el paso de las moléculas de glucosa hacia el interior de las células [42].

Con base en las suposiciones anteriores, los balances de masa de glucosa e insulina en plasma y el fluido intersticial están dados por

$$V_p \frac{dG_p}{dt} = V_p r_{G_p,c} - A_m J_{m,G} + F_G \quad (5.1a)$$

$$V_p \frac{dI_p}{dt} = V_p r_{I_p,d} - A_m J_{m,I} + F_I \quad (5.1b)$$

$$V_i \frac{dG_i}{dt} = A_m J_{m,G} - A_{G,I} r_{Glut} \quad (5.1c)$$

$$V_i \frac{dI_i}{dt} = A_m J_{m,I} - V_i r_{I_i,d} \quad (5.1d)$$

donde,  $G_p$  e  $I_p$  son concentraciones de glucosa e insulina en plasma, mientras que  $G_i$  e  $I_i$  son las concentraciones correspondientes en FI,  $V_p$  y  $V_i$  representan volúmenes de plasma y FI,  $A_{G,I}$  es el área celular en la región del fluido intersticial,  $F_G$  y  $F_I$  son las tasas de entrada de glucosa e insulina al compartimento plasmático,  $r_{I_p,d}$  y  $r_{I_i,d}$  son tasas de degradación de insulina en plasma y FI, y  $r_{G_{p,c}}$  es la tasa de remoción de glucosa que efectúa el hígado para la glucogénesis. Los términos  $J_{m,G}$  y  $J_{m,I}$  representan el flujo de masa de glucosa e insulina a través de la pared vascular, y  $A_m$  es el área de transferencia de masa. Finalmente, el término  $r_{Glut}$  representa el transporte de glucosa (es decir, captación) desde el FI hasta la masa celular a través de la interacción insulina-glucosa (mecanismo Glut4) y mecanismos independientes de la insulina (Glut1-Glut3). Cabe señalar que los volúmenes de plasma y FI fueron considerados como constantes o que su tasa de cambio es muy baja, y puede considerarse nula.

La tasa de eliminación de glucosa periférica se describe siguiendo una cinética de primer orden sobre el exceso de la concentración de glucosa por encima del nivel basal:

$$r_{G_{p,c}} = k_{G_{p,c}}(G_p - G_{p,b}) \quad (5.2)$$

en la cual  $k_{G_{p,c}}$  es una constante de velocidad y  $G_{p,b}$  es la concentración de glucosa basal. Por otro lado, la tasa de degradación de la insulina se describe con una cinética de primer orden, tal que:

$$r_{I_{p,d}} = k_{I_{p,d}}I_p \quad (5.3a)$$

$$r_{I_{i,d}} = k_{I_{i,d}}I_i \quad (5.3b)$$

donde  $k_{I_{p,d}}$  y  $k_{I_{i,d}}$  son constantes de velocidad de degradación de insulina en plasma y FI, respectivamente. Así mismo, el transporte de masa a través de la membrana vascular puede ser modelado siguiendo un gradiente global de la siguiente manera:

$$J_{m,G} = k_{m,G}(G_p - G_i) \quad (5.4a)$$

$$J_{m,I} = k_{m,I}(I_p - I_i) \quad (5.4b)$$

En este caso,  $k_{m,G}$  y  $k_{m,I}$  son coeficientes de transferencia de masa para la glucosa e insulina. En cuanto al transporte de glucosa desde el FI a la célula, se toman las siguientes consideraciones; es improbable que el transporte por difusión sea suficiente para cubrir los requerimientos de glucosa para las funciones metabólicas de las células. La insulina tiene como objetivo facilitar el transporte de glucosa al interior de la célula a través de mecanismos bioquímicos. Gottesman et al. [73] propusieron que la tasa del transporte facilitado por la glucosa puede ser descrito mediante una cinética de Michaelis-Menten de la forma:

$$r_{Glut} = \nu_{max}(I_i) \frac{G_i}{K_{M,G} + G_i} \quad (5.5)$$

Aquí,  $\nu_{max}$  es la tasa máxima de consumo de glucosa y  $K_{M,G}$  es la constante de Michaelis para la glucosa. La función  $\nu_{max}(I_i)$  debe satisfacer  $\nu_{max}(0) = \nu_{max,0} > 0$ , que representa el consumo máximo de glucosa debido a mecanismos independientes de la insulina (Glut1-Glut3). Las expresiones 5.2 a 5.5 se pueden usar en las ecuaciones de balance de masa (5.1) para obtener:

$$V_p \frac{dG_p}{dt} = -V_p k_{G_p,c} (G_p - G_{p,b}) - A_m k_{m,G} (G_p - G_i) + F_G \quad (5.6a)$$

$$V_p \frac{dI_p}{dt} = -V_p k_{I_p,d} I_p - A_m k_{m,I} (I_p - I_i) + F_I \quad (5.6b)$$

$$V_i \frac{dG_i}{dt} = A_m k_{m,G} (G_p - G_i) - A_{G,I} \nu_{max}(I_i) \frac{G_i}{K_{M,G} + G_i} \quad (5.6c)$$

$$V_i \frac{dI_i}{dt} = A_m k_{m,I} (I_p - I_i) - V_i k_{I_i,d} I_i \quad (5.6d)$$

En condiciones iniciales adecuadas, el conjunto de cuatro ecuaciones diferenciales 5.6 proporciona una descripción mínima de la dinámica de la glucosa y la insulina basado en balances de masa, tasas cinéticas y expresiones de transporte de masa. Cabe señalar que el modelo 5.6 no incluye una conexión de retroalimentación entre el flujo de entrada de insulina y la concentración de glucosa en plasma, por lo tanto, refleja la dinámica insulina-glucosa bajo condiciones de lazo abierto (es decir, incontroladas). La sección 5.5 está destinada al análisis de control retroalimentado basado en el modelo 5.6.

## 5.2. Correspondencia con el MM

El MM comprende sólo tres ecuaciones diferenciales que describen el comportamiento de la concentración de glucosa e insulina y la acción de la insulina en un compartimiento remoto. El modelo de los cuatro estados (5.6) puede reducirse a un modelo de tres estados con una estructura similar al MM. Para ello, se puede reescribir el sistema (5.6) sumando las Ecs. (5.6a) y (5.6b)

$$V_p \frac{dG_p}{dt} + V_i \frac{dG_i}{dt} = -V_p k_{G_p,c} (G_p - G_{p,b}) - A_{G,I} \nu_{max}(I_i) \frac{G_i}{K_{M,G} + G_i} + F_G \quad (5.7a)$$

$$V_p \frac{dI_p}{dt} = -V_p k_{I_p,d} I_p - A_m k_{m,I} (I_p - I_i) + F_I \quad (5.7b)$$

$$V_i \frac{dG_i}{dt} = A_m k_{m,G} (G_p - G_i) - A_{G,I} \nu_{max}(I_i) \frac{G_i}{K_{M,G} + G_i} \quad (5.7c)$$

$$V_i \frac{dI_i}{dt} = A_m k_{m,I} (I_p - I_i) - V_i k_{I_i,d} I_i \quad (5.7d)$$

Para obtener una reducción del modelo de cuatro estados (5.7) a un modelo de tres estados, se impuso que la tasa de transferencia de glucosa del plasma al FI es muy rápido en comparación con la tasa de absorción de glucosa. Esto significa que  $k_{m,G} \gg 1$ , tal que el sistema dado por las Ecs. (5.7) se puede escribir de la siguiente manera:

$$V_p \frac{dG_p}{dt} + V_i \frac{dG_i}{dt} = -V_p k_{G_p,c} (G_p - G_{p,b}) - A_{G,I} \nu_{max}(I_i) \frac{G_i}{K_{M,G} + G_i} + F_G \quad (5.8a)$$

$$V_p \frac{dI_p}{dt} = -V_p k_{I_p,d} I_p - A_m k_{m,I} (I_p - I_i) + F_I \quad (5.8b)$$

$$\varepsilon_{m,G} V_i \frac{dG_i}{dt} = A_m (G_p - G_i) - \varepsilon_{m,G} A_{G,I} \nu_{max}(I_i) \frac{G_i}{K_{M,G} + G_i} \quad (5.8c)$$

$$V_i \frac{dI_i}{dt} = A_m k_{m,I} (I_p - I_i) - V_i k_{I_i,d} I_i \quad (5.8d)$$

donde  $\varepsilon_{m,G} \equiv k_{m,G}^{-1}$ . Este es un sistema singularmente perturbado, que en el límite cuando

$\varepsilon_{m,G} \rightarrow 0$  se obtiene el subsistema rápido

$$G_p \approx G_i \quad (5.9)$$

Es decir, el gradiente de concentración del plasma al FI puede considerarse nulo. Sea  $G$  la concentración representativa de glucosa en plasma y FI (es decir,  $G \equiv G_p \approx G_i$ ). Entonces, después de tomar la aproximación (5.9) en el sistema (5.8) se puede reducir al subsistema dado por el siguiente conjunto de tres ecuaciones diferenciales:

$$V_T \frac{dG}{dt} = -V_p k_{G_p,c} (G - G_{p,b}) - A_{G,I} \nu_{max}(I_i) \frac{G}{K_{M,G} + G} + F_G \quad (5.10a)$$

$$V_p \frac{dI_p}{dt} = -V_p k_{I_p,d} I_p - A_m k_{m,I} (I_p - I_i) + F_I \quad (5.10b)$$

$$V_i \frac{dI_i}{dt} = A_m k_{m,I} (I_p - I_i) - V_i k_{I_i,d} I_i \quad (5.10c)$$

donde

$$V_T = V_p + V_i \quad (5.11)$$

Además, suponga que la expresión de Michaelis-Menten para la interacción insulina-glucosa se puede aproximar como una función lineal, tal que:

$$\nu_{max}(I_i) \frac{G}{K_{M,G} + G} \approx b_{max,0} I_i G \quad (5.12)$$

donde  $b_{max,0}$  es una constante positiva. Esto implica que la constante de Michaelis  $K_{M,G}$  es lo suficientemente pequeña en relación con el rango operativo de concentración de la glucosa (es decir,  $K_{M,G} \ll G$ ). Tomando la consideración anterior, el sistema (5.10) se puede aproximar de la siguiente manera:

$$V_T \frac{dG}{dt} = -V_p k_{G_p,c} (G - G_{p,b}) - A_{G,I} b_{max,0} I_i G + F_G \quad (5.13a)$$

$$V_p \frac{dI_p}{dt} = -V_p k_{I_p,d} I_p - A_m k_{m,I} (I_p - I_i) + F_I \quad (5.13b)$$

$$V_i \frac{dI_i}{dt} = A_m k_{m,I} (I_p - I_i) - V_i k_{I_i,d} I_i \quad (5.13c)$$

Introduciendo la siguiente variable

$$X \equiv \alpha I_i \quad (5.14)$$

donde

$$\alpha = \frac{A_{GI} b_{max,0}}{V_T} \quad (5.15)$$

después de simples arreglos algebraicos, el sistema 5.13 puede escribirse como sigue:

$$\frac{dG}{dt} = -\beta_{p,T} k_{G_{p,c}} (G - G_{p,b}) - XG + \frac{F_G}{V_T} \quad (5.16a)$$

$$\frac{dI_p}{dt} = -k_{I_{p,d}} I_p - \left( \frac{A_m k_{m,I}}{V_p \alpha} \right) (\alpha I_p - I_i) + \frac{F_I}{V_p} \quad (5.16b)$$

$$\frac{dX}{dt} = -k_{I_{i,d}} X + \left( \frac{A_m k_{m,I}}{V_i} \right) (\alpha I_p - X) \quad (5.16c)$$

donde

$$\beta_{p,T} = \frac{V_p}{V_T} \quad (5.17)$$

el sistema anterior se puede reordenar, para dar:

$$\frac{dG}{dt} = -\beta_{p,T} k_{G_{p,c}} (G - G_{p,b}) - XG + \frac{F_G}{V_T} \quad (5.18a)$$

$$\frac{dI_p}{dt} = - \left( k_{I_{p,d}} + \frac{A_m k_{m,I}}{V_p} \right) I_p + \left( \frac{A_m k_{m,I}}{V_p \alpha} \right) X + \frac{F_I}{V_p} \quad (5.18b)$$

$$\frac{dX}{dt} = - \left( k_{I_{i,d}} + \frac{A_m k_{m,I}}{V_i} \right) X + \left( \frac{A_m k_{m,I} \alpha}{V_i} \right) I_p \quad (5.18c)$$

Excepto por el término  $\left( \frac{A_m k_{m,I}}{V_p \alpha} \right) X$  en la ecuación (5.18b), el sistema anterior tiene la estructura del MM para las interacciones glucosa-insulina. En este caso, la concentración de glucosa  $G$  se corresponde con las concentraciones de glucosa en plasma y FI del modelo (5.7) bajo el supuesto de transferencia de masa rápida Ec. (5.2). Algunas suposiciones estrictas (por ejemplo, no existencia de restricciones de transferencia de masa para glucosa

a través de la pared vascular) se consideraron para la obtención del sistema (5.18), y estos supuestos no podrían cumplirse en condiciones reales. Curiosamente, la variable  $X$  que suele interpretarse como de la acción de la insulina en el compartimento remoto no es otra que la concentración de insulina en la región de FI escalada por una constante que relaciona la tasa de uso de glucosa con la cantidad de insulina en FI (Ec. (5.2)). En términos de la nomenclatura comúnmente utilizada para el MM, los parámetros están dados por:

$$P_1 = \beta_{p,I} k_{G_{p,c}} \quad (5.19a)$$

$$P_2 = k_{I_{i,d}} + \frac{A_m k_{m,I}}{V_i} \quad (5.19b)$$

$$P_3 = \frac{A_m k_{m,I} \alpha}{V_i} \quad (5.19c)$$

$$n = k_{I_{p,d}} + \frac{A_m k_{m,I}}{V_p} \quad (5.19d)$$

De esta forma, el modelo de dos compartimentos (5.6) puede ser visto como un generalización del MM tradicional. Cabe señalar que el MM considerada desviaciones de la concentración de insulina con respecto a la concentración basal de insulina. En particular, el último término en la Ec. (5.18c) es dado por  $p_3(I_p - I_b)$  en el MM, en cambio, el modelo de orden reducido (5.18) consideró la dinámica en términos de concentración de insulina. La principal ventaja del modelo propuesto (5.6) sobre el MM es que el primero permite una fácil interpretación de los parámetros del modelo en términos de la física de la dinámica glucosa-insulina. Además, el modelo (5.6) aclara el vínculo entre las concentraciones en dos compartimentos diferentes que son cada vez más considerados para monitorear la dinámica de la glucosa y la insulina y para diseñar controladores retroalimentados útiles en el estudio de la diabetes [49, 71, 74, 75].

### 5.3. Dinámica de glucosa-insulina a lazo abierto

Algunas simulaciones numéricas se utilizarán para ilustrar la capacidad del modelo de dos compartimentos (5.6) para exhibir comportamientos dinámicos típicos de la dinámica glucosa-insulina en condiciones de lazo abierto (es decir, no controladas). Reescribamos el sistema (5.6) de la siguiente manera:

$$\frac{dG_p}{dt} = -k_{G_p,c}(G_p - G_{p,b}) - K_{G,p}(G_p - G_i) + \frac{F_G}{V_p} \quad (5.20a)$$

$$\frac{dI_p}{dt} = -k_{I_p,d}I_p - K_{I,p}(I_p - I_i) + \frac{F_I}{V_p} \quad (5.20b)$$

$$\frac{dG_i}{dt} = K_{G,i}(G_p - G_i) - \frac{A_{G,I} \nu_{max}(I_i)}{V_i} \frac{G_i}{K_{M,G} + G_i} \quad (5.20c)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = K_{I,i}(I_p - I_i) - k_{I_i,d}I_i \quad (5.20d)$$

donde

$$K_{G,p} = \frac{A_m k_{m,G}}{V_p} \quad (5.21a)$$

$$K_{I,p} = \frac{A_m k_{m,I}}{V_p} \quad (5.21b)$$

$$K_{G,i} = \frac{A_m k_{m,G}}{V_i} \quad (5.21c)$$

$$K_{I,i} = \frac{A_m k_{m,I}}{V_i} \quad (5.21d)$$

La estimación de los parámetros involucrados en las ecuaciones (5.20) requiere mediciones de la glucosa y dinámica de la concentración de insulina en plasma y líquido intersticial. Sin embargo, estas mediciones apenas están disponibles para tal fin. A continuación, con fines ilustrativos, se proporcionan valores estimados de algunos parámetros, estos están basados en informes de la literatura.

- a) *Volúmenes de plasma y FI.* Por lo general, el plasma representa aproximadamente el 60% del volumen de la sangre, que es de unos 5 L. Se tomará un valor de unos

3 L para volumen plasmático. El volumen de FI es  $\sim 75\%$  del líquido extracelular, que es de unos 10-11 L. Por lo tanto, se tomará un valor de 7,5 L para el volumen del FI [46, 47].

- b) *Parámetros de transferencia de masa.* La transferencia de masa a través de la pared vascular induce retardos entre las concentraciones en plasma y líquido intersticial de la glucosa e insulina. Se ha informado que el tiempo de retraso es como máximo 10 min [71]. Otros resultados han demostrado que las diferencias de tiempo entre la sangre y las concentraciones de glucosa intersticial variaron de 4 a 10 min, con la glucosa intersticial retrasada con respecto de la glucosa en sangre en la mayoría de los casos [70]. Los parámetros inversos (por ejemplo,  $1/K_{G,p}$ ) pueden ser considerados como escalas de tiempo características para la transferencia de masa a través de la pared vascular. Siguiendo los informes en la literatura, los valores de los parámetros de transferencia de masa serán considerados del orden de 0,05 a 0,2 min [70, 71].
- c) *Remoción de glucosa del plasma mediante el hígado.* El parámetro de remoción de glucosa  $1/k_{G,p,c}$  tiene unidades de tiempo, reflejando el tiempo característico constante en que la glucosa se transporta del plasma al hígado durante glucogénesis. Hemos asumido una constante de tiempo de alrededor de 5 – 10min, que es del orden de la constante de tiempo de transporte de la glucosa en la pared vascular [71].
- d) *Degradación de la insulina.* La insulina es depurada (eliminada y degradada) por los riñones, efecto que modula los niveles de insulina en plasma. Basado en el simulador UVA/Padova T1D, Khodakaramzadeh et al. [18] utilizaron tasas de degradación del orden de 0.02 a 0.05  $min^{-1}$  (es decir, alrededor de 20 a 50 minutos de tiempo de vida media).
- e) *Parámetros de interacción insulina-glucosa.* Gottesman et al. [76] reportaron que la constante de Michaelis es independiente de la concentración de insulina, los valores reportados de la constante varían en el rango de 5.9 a 8.7 mM, o equivalentemente

$1062.9 - 1567.4 \text{ mgL}^{-1}$ . En contraste, la máxima tasa de captación de glucosa depende de la concentración de insulina, con  $\nu_{max}(I_i)$  cumpliendo una función lineal de la forma:

$$\nu(I_p) \approx \nu_{max,0} + b_\nu I_p \quad (5.22)$$

donde  $\nu_{max,0} = 3,252 \pm 1,331 \text{ mg de glucosa kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , y  $b_\nu = 0,212 \pm 0,013 \text{ mg de glucosa L kg}^{-1} \text{ min}^{-1} \text{ mU}^{-1}$ . Las mediciones de Gottesman et al. [76] se llevaron a cabo en el compartimento de plasma, por lo que la función (5.22) corresponde a la concentración de insulina en plasma. Como una aproximación para obtener una expresión referida al compartimento del líquido intersticial, supongamos que la relación (5.22) también se cumple en tales condiciones; a saber,

$$\nu(I_i) \approx \nu_{max,0} + b_\nu I_p \quad (5.23)$$

que se puede utilizar eficazmente en el modelo (5.20). Por otro lado, los parámetros estimados se refieren al peso corporal de los sujetos. Sin embargo, el modelo (5.20) considera capacidades volumétricas en plasma y compartimentos de líquido intersticial. Dado que Gottesman et al. [73] no informan el valor medio del peso de los participantes (15 voluntarios, 4 hombres, 11 mujer, 20-28 años), consideraremos un peso medio de 65-75 kg. Por lo que considerando un volumen de líquido intersticial de alrededor de 7,5 L, la estimación de parámetros para la Ec. (5.23) son  $\nu_{max,0} = 28.152 \pm 15.516 \text{ mg glucosa L}^{-1} \text{ min}^{-1}$ , y  $b_\nu = 2.243 \pm 0.512 \text{ mg glucosa min}^{-1} \text{ mU}^{-1}$ . Cabe destacar que estos valores son sólo estimaciones a grosso modo de los parámetros cinéticos para la interacción insulina-glucosa en el líquido intersticial y sólo se utilizarán para ilustrar la capacidad del modelo (5.20) para exhibir un comportamiento dinámico dentro de los patrones esperados.

- *f) Velocidades de entrada de glucosa e insulina basales.* En condiciones basales (es decir, sin comidas) la tasa de entrada de glucosa se tomó en el rango de  $250 - 350 \text{ mg min}^{-1}$ . La tasa de entrada de insulina basal se tomó en el rango de 10 a  $12 \text{ mU min}^{-1}$  [64].

Para las simulaciones del caso base, se utilizaron el siguiente conjunto de parámetros:  $V_p = 4.5 L$ ,  $V_i = 10.5 L$ ,  $K_{G,p} = 0.21 \text{ min}^{-1}$ ,  $K_{I,p} = 0.19 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{I,i,d} = k_{I,p,d} = 0,05 \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{G_{p,c}} = 0.025 \text{ min}^{-1}$ ,  $F_G = 275.0 \text{ mg min}^{-1}$ , y  $FI = 12.0 \text{ mU min}^{-1}$ . Para estos parámetros, las concentraciones de glucosa basal e insulina en plasma son de  $906.37 \text{ mg L}^{-1}$  y  $21.94 \text{ mU L}^{-1}$ , que están dentro del rango de los valores estándar para condiciones saludables. Las concentraciones en FI son de  $616.37 \text{ mg L}^{-1}$  y  $13.45 \text{ mU L}^{-1}$  respectivamente. Por supuesto, hay una gran combinación de parámetros que pueden producir las mismas condiciones basales. Este conjunto de parámetros se utilizó para ilustrar el comportamiento dinámico de los dos compartimentos del modelo en condiciones de lazo abierto (es decir, no controlado). En otras palabras, no está presente un lazo de control retroalimentado entre la concentración de la glucosa y la tasa de entrada de insulina, por lo que las simulaciones a continuación, deben ilustrar el comportamiento en torno a las condiciones basales.

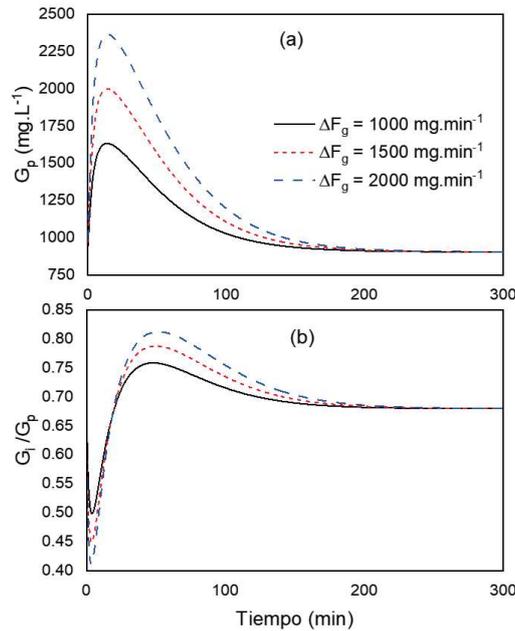


Figura 5.2: (a) Respuesta de la concentración de glucosa en plasma para perturbaciones de entrada de glucosa de distinta amplitud; (b) relación de concentraciones de glucosa en FI y plasma para las perturbaciones (a)

La perturbación de la glucosa debido a comidas fue simulada por la función

$$\Delta F_G \exp\left(-\frac{t-t^*}{t_d}\right) \quad (5.24)$$

donde  $t^*$  es el tiempo en que actúa la perturbación,  $t_d$  es el tiempo característico de la perturbación, y  $\Delta F_G$  es la magnitud de la perturbación. La función anterior es una función decreciente con amplitud máxima  $\Delta F_G$  al tiempo  $t^*$ , que pretende simular la tasa de entrada de glucosa al torrente sanguíneo durante las comidas. La Figura 5.2 presenta simulaciones numéricas para tres valores diferentes de  $\Delta F_G$  con  $t_d = 15.0 \text{ min}$ . Dichas simulaciones fueron realizadas en FORTRAN con un algoritmo de Runge Kutta de cuarto orden. En este caso, la tasa de entrada de insulina  $F_I$  está en su nivel basal, de modo que la perturbación del flujo de entrada de glucosa no se contrarresta con ninguna otra infusión de insulina. La perturbación condujo a grandes valores de concentración de glucosa en plasma, con valores pico del orden de  $2350.0 \text{ mg L}^{-1}$  para  $F_G = 2000.0 \text{ mg min}^{-1}$ . Estos valores transitorios son, en general, inaceptables para condiciones fisiológicas normales. La relación de las concentraciones de glucosa satisface que  $G_i/G_p < 1$  para todos los tiempos (Fig. 5.2b), que es un resultado razonable dado el retraso inducido por los mecanismos de transferencia de masa en la pared vascular. Se observa que la magnitud y el retraso de la relación  $G_i/G_p$  muestran grandes variaciones, lo que impone algunas limitaciones en la estimación de concentración de glucosa en plasma a partir de mediciones en el fluido intersticial [65, 71].

Para la perturbación del flujo de entrada de glucosa  $\Delta F_G = 1500.0 \text{ mg min}^{-1}$ , la Figura 5.3 ilustra el efecto en la reducción de la transferencia de masa de glucosa e insulina a través de la membrana vascular. Este efecto se simula al disminuir los parámetros de transferencia de masa  $k_{m,I}$  y  $k_{m,G}$ , lo que conduce a un aumento en la concentración de la glucosa en plasma (Fig. 5.3 a). La reducción de los coeficientes de transporte de masa conduce a un desplazamiento vertical del perfil de concentración de la glucosa. Por otro lado, la relación de concentración de glucosa  $G_i/G_p$  disminuyó con la reducción de los coeficientes de transferencia de masa, lo que significa que el transporte desde la pared vascular es menos eficiente, lo que se traduce en la acumulación de glucosa en el plasma (Fig. 5.3b). Este tipo

de problemas de transferencia de masa es probable que aparezcan en el proceso inflamatorio vascular, relacionado con enfermedades cardiovasculares y efectos de la hipertensión [77]. La inflamación podría aumentar la resistencia de la membrana vascular a la transferencia de insulina y glucosa al FI. Por ejemplo, Hartge et al. [78] señalan que el desarrollo de la diabetes implica una serie de cambios bioquímicos y factores mecánicos en el endotelio, reflejados como disfunción endotelial e inflamación vascular. Además, Sjöstrand et al. [79] encontraron que el transporte transcápilar retardado del plasma al líquido intersticial es parte de la resistencia periférica a la insulina en sujetos obesos, efecto que podría estar relacionado con la constricción de la región vascular.

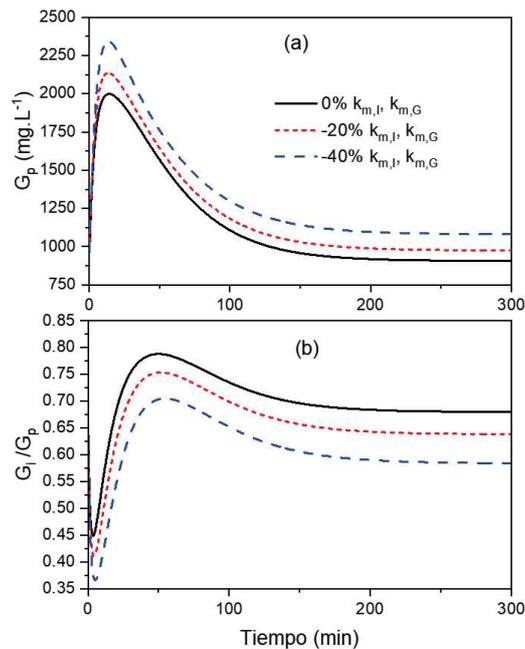


Figura 5.3: (a) Respuesta de la concentración de glucosa en plasma para una perturbación de glucosa y reducción de la transferencia de masa en la pared vascular; (b) relación de las concentraciones de glucosa en FI y plasma de las condiciones (a)

La hipovolemia es una característica frecuente de los pacientes diabéticos, independientemente de sexo, edad y niveles de actividad física [80]. La Figura 5.4 ilustra cómo la reducción de el volumen plasmático afecta la respuesta de la concentración de glucosa en

el compartimiento de plasma para valores de -10 % y -20 % de  $V_p$  nominal (es decir, 4,5 L). El flujo de entrada de glucosa dispone de un reducido volumen para su distribución, de forma que la concentración de glucosa mostró un aumento significativo. Curiosamente, la concentración de la glucosa basal se desvió solo ligeramente del valor nominal (Fig. 5.4a), lo que sugiere que el volumen de plasma tiene un efecto adverso primordialmente en el comportamiento transitorio en lugar de en los niveles basales. Por otro lado, la relación de concentración de glucosa  $G_i/G_p$  disminuyó con la reducción del volumen plasmático (Fig. 5.4b). Este efecto podría estar reflejando la acumulación de moléculas de glucosa en plasma por una reducción de la capacidad volumétrica. Las simulaciones descritas an-

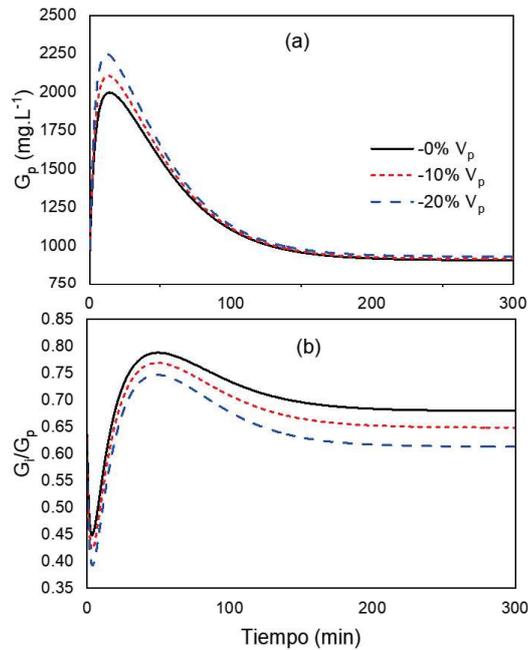


Figura 5.4: (a) Respuesta de la concentración de glucosa en plasma para un volumen de plasma reducido; (b) relación de las concentraciones de glucosa en FI y plasma para las condiciones (a)

teriormente proporcionan algunas ideas sobre los efectos de los diferentes parámetros y mecanismos en la dinámica de la concentración de glucosa. Grandes sobreimpulsos de las concentraciones de glucosa podrían estar relacionados con condiciones adversas vinculadas

a los trastornos de la diabetes. Por otro lado, los resultados en las figuras 5.2b-5.4b muestra que la relación  $G_i/G_p$  no es constante y exhibe importantes variaciones temporales. Esto implica que la concentración de glucosa en el líquido intersticial no es un espejo de la concentración de glucosa en plasma, y por lo tanto el seguimiento de la primera no está directamente ligado a la dinámica de esta última [66]. La relación  $G_i/G_p$  puede ser tan pequeña como alrededor del 45 % para el transitorio justo después de la perturbación de la glucosa. Estas diferencias se deben a efectos de transferencia de masa que retrasan la respuesta de la glucosa en la región del líquido intersticial.

## 5.4. Respuesta en frecuencia a lazo abierto

La respuesta en frecuencia del sistema proporciona un marco para evaluar la respuesta de entrada-salida del sistema insulina-glucosa dada por la ecuación (5.20). Dado que este sistema es no lineal, se utilizó un enfoque de primeros armónicos para obtener la respuesta de frecuencia [81]. Para tal fin, la tasa de entrada de insulina se varió armónicamente desde la condición basal; es decir.,

$$F_I(t) = F_{I,b} + A_I \sin(\omega t) \quad (5.25)$$

donde  $F_{I,b}$  es la tasa de flujo de insulina basal (aprox.  $12 \text{ mU min}^{-1}$ ),  $A_I$  es el amplitud de la oscilación armónica y  $\omega$  es la frecuencia. Como consecuencia, la concentración de glucosa en plasma también es una señal oscilatoria con frecuencia dominante  $\omega$  y con un retraso con respecto a  $F_I(t)$ . La respuesta en frecuencia del par entrada-salida  $F_I(t) - G_p(t)$  se obtiene entonces mediante el cálculo de los primeros componentes armónicos de la señal de respuesta  $G_p(t)$  mediante los cálculos de los coeficiente de Fourier. Esto es, la respuesta oscilatoria se aproxima por

$$G_p(t) = G_{p,dc}(\omega) + A_I \text{Re}(G_p, \omega) \sin(\omega t) + A_I \text{Im}(G_p, \omega) \cos(\omega t) \quad (5.26)$$

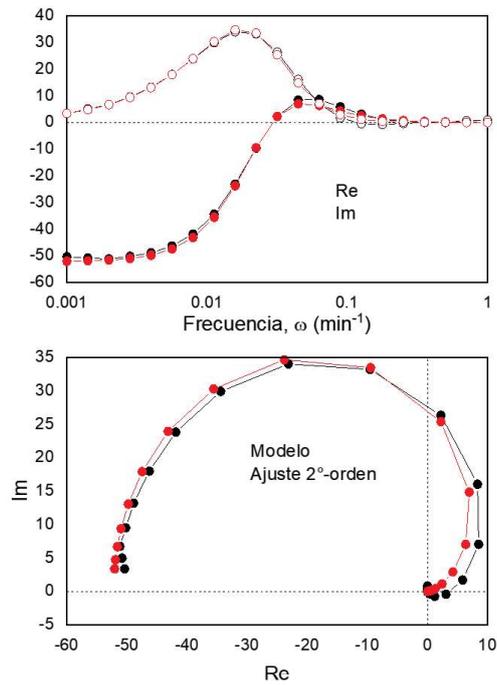


Figura 5.5: (a) Diagramas de Bode y (b) Nyquist de la respuesta en frecuencia de la entrada-salida del sistema de dos compartimentos para el flujo de entrada de insulina como señal de entrada y la concentración de glucosa en plasma como la señal de salida; los círculos rojos representan el ajuste de mínimos cuadrados a un sistema de segundo orden

donde, el componente  $dc$  está dado por

$$G_{p,dc} = \frac{1}{P} \int_t^{t+P} G_p(t) dt \quad (5.27)$$

y los coeficientes de los primeros armónicos son

$$Re(G_p, \omega) = \frac{2}{PA_I} \int_t^{t+P} G_p(t) \sin(\omega t) dt \quad (5.28a)$$

$$Im(G_p, \omega) = \frac{2}{PA_I} \int_t^{t+P} G_p(t) \cos(\omega t) dt \quad (5.28b)$$

En las ecuaciones anteriores,  $P = 2\pi/\omega$  es el período de la oscilación. La respuesta en frecuencia de la entrada-salida está dada por el par  $(Re(G_p, \omega), Im(G_p, \omega))$ , que refleja la sensibilidad de la señal de salida  $G_p(t)$  a variaciones de la señal de entrada  $F_I(t)$ . Para el cómputo de los coeficiente de Fourier (5.28), el sistema fue sometido a 500 ciclos (*i.e.* la simulación se realizó para un tiempo  $t=500P$ ) y desechados para reducir los efectos transitorios. Posteriormente, los cálculos fueron llevados a cabo para el siguiente ciclo 501, con la finalidad de obtener los coeficientes 5.28 para el estado estacionario de  $G_p$ . Las figuras 5.5 a) y 5.5 b) presentan la respuesta en frecuencia mediante diagramas de Bode y Nyquist, respectivamente. La forma de el diagrama de Nyquist sugiere que la respuesta de entrada-salida del sistema se puede aproximar mediante un sistema de segundo orden de la forma:

$$a_2 \frac{d^2 Y_p(t)}{dt^2} + a_1 \frac{dY_p(t)}{dt} + Y_p(t) = k_{GI} u(t) \quad (5.29)$$

donde

$$Y_p = G_p - G_{p,b} \quad (5.30a)$$

$$u = F_I - F_{I,b} \quad (5.30b)$$

son variables de desviación relativas a las condiciones basales. Los parámetros del modelo de segundo orden (5.29) se estimaron mediante el ajuste de mínimos cuadrados de su respuesta en frecuencia a la respuesta en frecuencia que se muestra en la Figura 5.5. Este procedimiento se llevó a cabo mediante un algoritmo de búsqueda aleatoria que procede modificando los parámetros  $a_2$ ,  $a_1$  y  $k_{GI}$  aleatoriamente hasta lograr que la Ecuación (5.29) presente un ajuste aceptable a la respuesta en frecuencia obtenida por el par 5.30. La Figura 5.5 también presenta el ajuste por mínimos cuadrados de la respuesta en frecuencia del sistema de segundo orden (5.29), mostrando buena concordancia en las representaciones de Bode (Fig. 5.5a) y Nyquist (Fig. 5.5b). Los parámetros estimados son  $k_{G,I} = 51,12 \pm 2,32 mg mU^{-1}$ ,  $a_2 = 1181,62 \pm 15,84 min^{-2}$ , y  $a_1 = 64,16 \pm 2,63,84 min^{-1}$ . La estabilidad del sistema (5.29) viene dada por las raíces del polinomio característico  $P_2(s) = a_2s^2 + a_1s + 1$ , que en el caso de los parámetros estimados correspondiente a valores complejos  $-2.71 \times 10^{-2} \pm 1.04 \times 10^{-2}j$ . Es decir, la respuesta de frecuencia del modelo de dos compartimentos en condiciones basales es estable con una tendencia a presentar patrones oscilatorios amortiguados.

Cabe recalcar que esta forma de la respuesta en frecuencia se obtuvo no solo para el caso base, si no también se muestra para una amplia gama de parámetros del sistema. Los resultados en la Figura 5.4 muestran que un modelo simple de segundo orden es suficiente para ajustar la dinámica del sistema y por lo tanto, se pueden utilizar esquemas de control retroalimentado lineal tradicional para la compensación del sistema. Las figuras 5.5a y 5.5b muestran respectivamente los diagramas de Bode y Nyquist de la respuesta en frecuencia de la entrada-salida para el caso en que la transferencia de masa se reduce en un 20 % y un 40 % (ver Fig. 5.2). Curiosamente, las variaciones de los parámetros de transferencia de masa tuvieron un fuerte efecto en el régimen de alta frecuencia. Aunque la magnitud de las componentes real e imaginario se redujeron por el efecto del detrimento de la transferencia de masa, la forma de la respuesta en frecuencia es similar a la del caso base, lo que a su vez significa que la respuesta también puede ser descrita por un sistema de segundo orden dado por la ecuación (5.29).

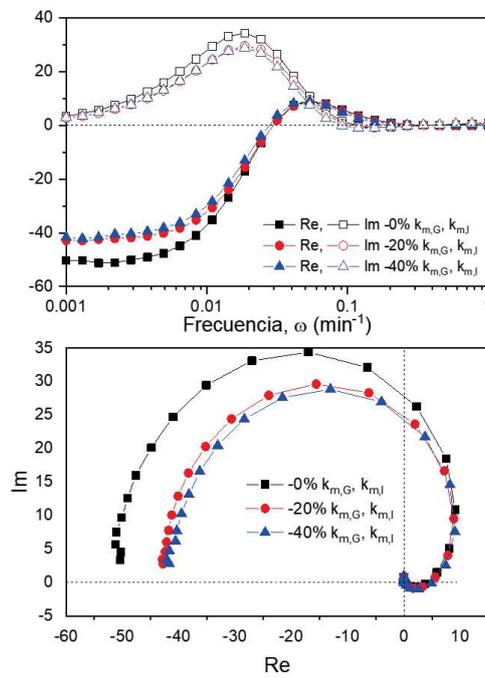


Figura 5.6: (a) Gráficos de Bode y (b) Nyquist del efecto de la reducción de los coeficientes de transferencia de masa

## 5.5. Control a lazo cerrado

Las simulaciones numéricas discutidas en la sección anterior correspondieron a las condiciones de lazo abierto sobre las condiciones basales. En semejante caso, la tasa de entrada de insulina es constante en los niveles de sus condiciones basales. Para condiciones de salud, las perturbaciones de glucosa sobre las condiciones basales son detectadas e informadas al páncreas, el cual libera insulina en el torrente sanguíneo para regular la concentración de glucosa en condiciones cercanas a los niveles basales.

### 5.5.1. Control tradicional PI

La estructura del modelo (5.6) permite el análisis de estrategias de control retroalimentado, como control predictivo por modelo y control de modos deslizantes [16, 18]. A continuación, el análisis se limitará a estrategias de control simples (esto es, control proporcional) para mostrar que la estructura del modelo (5.6) se puede utilizar para explorar la incorporación de mediciones de múltiples variables. Bergman et al. [9] propusieron que la acción del páncreas puede ser descrita por un control retroalimentado proporcional de la forma

$$F_I(t) = F_{I,b} + Sat_+(g_c(G_{p,b} - G_p(t))) \quad (5.31)$$

donde  $g_c < 0$  es la ganancia del lazo de control y  $Sat_+(g_c(G_{p,b} - G_p(t)))$  está definida como sigue

$$Sat_+(g_c(G_{p,b} - G_p(t))) = 0 \quad si \quad g_c(G_{p,b} - G_p(t)) \leq 0 \quad (5.32a)$$

$$Sat_+(g_c(G_{p,b} - G_p(t))) = g_c(G_{p,b} - G_p(t)) \quad si \quad g_c(G_{p,b} - G_p(t)) > 0 \quad (5.32b)$$

Básicamente, la función anterior es una función de saturación unilateral que implica que las acciones de control tienen lugar sólo cuando la concentración de glucosa es superior a la concentración basal. Es decir, el flujo de insulina no puede ser negativo. La ganancia de

control  $g_c$  debe ser negativa a medida que aumenta la concentración de glucosa (es decir,  $G_{p,b} - G_p(t) < 0$ ) y debe desencadenar la liberación de insulina en el páncreas. Bajo la función de retroalimentación (5.31), el sistema a lazo cerrado (es decir, controlado) es el siguiente

$$\frac{dG_p}{dt} = -k_{G_{p,c}}(G_p - G_{p,b}) - K_{G,p}(G_p - G_i) + \frac{F_G}{V_p} \quad (5.33a)$$

$$\frac{dI_p}{dt} = -k_{I_{p,d}}I_p - K_{I,p}(I_p - I_i) + \frac{F_{I,b} + Sat_+(g_c(G_{p,b} - G_p(t)))}{V_p} \quad (5.33b)$$

$$\frac{dG_i}{dt} = K_{G,i}(G_p - G_i) - \frac{A_{G,I}}{V_i} \nu_{max}(I_i) \frac{G_i}{K_{M,G} + G_i} \quad (5.33c)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = K_{I,i}(I_p - I_i) - k_{I,i,d}I_i \quad (5.33d)$$

Por otro lado, en términos de la respuesta en frecuencia empírica dada por el modelo de segundo orden (5.29), la dinámica nominal se rige por

$$a_2 \frac{d^2 Y_p(t)}{dt^2} + a_1 \frac{dY_p(t)}{dt} + (1 + k_{GI}g_c)Y_p(t) = 0 \quad (5.34)$$

con polinomio característico  $P_2(s) = a_2 s^2 + a_1 s + (1 + k_{GI}g_c)$ . Dado que  $a_1 > 0$ ,  $a_2 > 0$  y  $k_{GI} < 0$ , el sistema a lazo cerrado es estable en las condiciones basales para todas las ganancias de control  $g_c < 0$ . Las raíces del polinomio característico están dadas por

$$\frac{-a_1 \pm \sqrt{a_1^2 - 4a_2(1 + k_{GI}g_c)}}{2a_2} \quad (5.35)$$

Aunque estas raíces tienen una parte real negativa, la parte imaginaria aumenta con la magnitud de la ganancia de control, que a su vez puede conducir a oscilaciones en la concentración de glucosa. La función de control retroalimentado (5.31) puede predecir requerimientos de infusión de insulina muy elevados y difíciles de suplir, que pueden evitarse mediante la restricción a la función  $Sat_+(g_c(G_{p,b} - G_p(t)))$ , de tal forma que  $Sat_+(g_c(G_{p,b} - G_p(t))) < 30mU \text{ min}^{-1}$ .

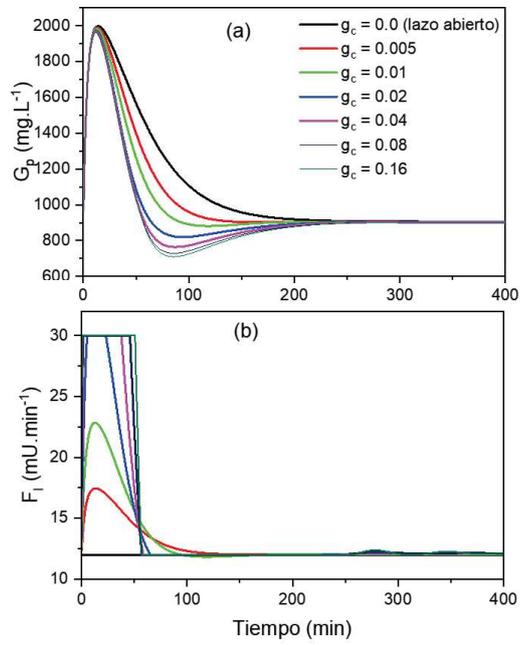


Figura 5.7: Respuesta de la concentración de glucosa en plasma (a) y tasa de infusión de insulina (b) para diferentes valores de la ganancia de control proporcional

La respuesta de la concentración de glucosa en plasma y la tasa de entrada de insulina para diferentes valores de la ganancia de control  $g_c$  se ilustran en la Figura 5.7a y 5.7b, respectivamente. Se observa que cuanto mayor sea la magnitud de  $g_c$ , más rápido será el descenso de la concentración de glucosa frente a la perturbación de la tasa de entrada de glucosa  $F_G$ . Curiosamente, la acción de control por infusión de insulina para valores altos de la ganancia de control se asemeja a la de un patrón de control on/off (óptimo), donde el valor máximo de entrada actuó cuando la glucosa es la más alta y el valor mínimo cuando la glucosa converge al valor de referencia. Es decir, valores altos de la ganancia de control indujeron una respuesta más rápida de la concentración de glucosa en plasma. Sin embargo, una respuesta tan rápida se obtiene a expensas de acciones de control (es decir, tasas de flujo de insulina) agresivas y potencialmente poco realistas.

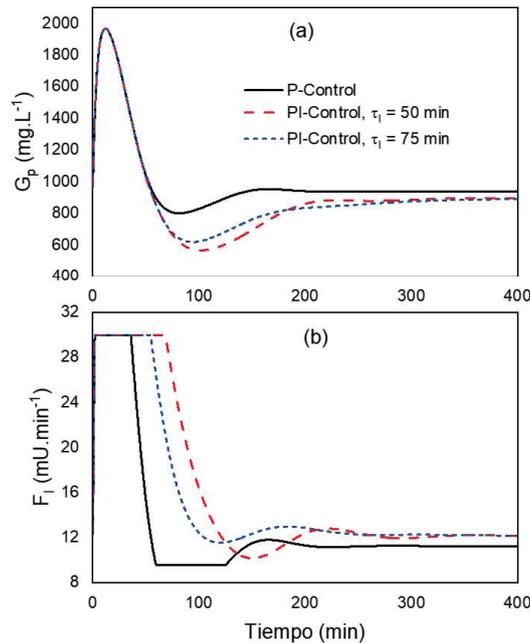


Figura 5.8: *Desempeño de una estrategia de compensación PI con diferentes valores de la constante integral  $\tau_I$ ; dinámica de la glucosa en plasma (a) y tasa de infusión exógena de insulina (b)*

La función de retroalimentación (5.31) requiere del conocimiento del flujo de entrada de

insulina basal  $F_{I,b}$  para regular la concentración de glucosa a condiciones basales; sin embargo, es posible que este valor no se conozca de antemano, principalmente para infusión de insulina exógena destinada al control de la diabetes. El efecto es que la concentración de glucosa en estado estacionario exhibe una desviación del valor objetivo deseado. La solución tradicional para abordar el problema anterior se basa en la acción de retroalimentación integral, tal que la función modificada para el control es:

$$F_I(t) = F_{I,b} + Sat_+(g_c[(G_{p,b} - G_p(t)) + z/\tau_I]) \quad (5.36a)$$

$$\frac{dz}{dt} = G_{p,b} - G_p(t) \quad (5.36b)$$

donde  $\tau_I$  es la constante integral. Si el sistema de lazo cerrado es estable, Ec. (5.36b) garantiza que  $G_p(t) \rightarrow G_{p,b}$  asintóticamente. La Figura 5.8 ilustra el desempeño de la función de control proporcional-integral (PI) para  $g_c = 0.04$  y dos valores diferentes de la constante  $\tau_I$ . El efecto obtenido de la acción de control integral es la eliminación de la desviación en el estado estacionario de la concentración de glucosa regulada (Fig. 5.8a), aunque la acción de control dada por el caudal de insulina (Fig. 5.8b) podría alcanzar los límites de saturación y acciones de control poco realistas. Una estrategia posible es deteriorar el esquema de control aumentando la constante integral de tiempo de reinicio, lo que daría lugar a una respuesta lenta a acciones correctivas lentas del compensador integral. El uso de controladores más involucrados que incluyan múltiples mediciones debería proporcionar una mejor respuesta a lazo cerrado relativa a la mostrada por el compensador PI clásico.

### 5.5.2. Control en cascada

La diabetes tipo 1 se caracteriza por la reducción o incluso la falta de producción de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas. En consecuencia, la retroalimentación del lazo de control (5.31) es incapaz de regular la concentración de glucosa en plasma, lo que puede conducir a excesos de concentración inaceptables (es decir, hiperglucemia). Una alternativa

que ha sido explorada en los últimos tres décadas es usar un circuito de control de retroalimentación externo donde el flujo de entrada de insulina es proporcionado externamente [82, 83]. La idea es utilizar mediciones en línea de glucosa en plasma para regular sus niveles frente a las alteraciones de glucosa por comida a través de la dosificación de insulina exógena; sin embargo, la implementación del circuito de control de retroalimentación se basa en mediciones de concentración de glucosa plasmática, que hoy en día se obtiene sólo para condiciones muestreadas. La concentración de glucosa plasmática se ve obstaculizada por la toma de muestras de una pequeña cantidad de sangre, un procedimiento que puede llevarse a cabo a intervalos de unos 30-60 min. La Figura 5.9 ilustra el efecto del período de muestreo sobre el desempeño del control PI (5.36). El desempeño del compensador PI, reflejado por el sobreimpulso de la concentración de glucosa (Fig. 5.9a), se deterioró por el uso de las mediciones de concentración muestreadas. Además, la amortiguación de la alteración de la glucosa para alcanzar las condiciones basales duró más tiempo a medida que el período entre cada muestreo fue aumentado. Por otro lado, el caudal de insulina requerido para lograr la regulación de la concentración de glucosa (Fig. 5.9b) alcanzó los límites de saturación y mostró cambios rápidos que podrían ser poco realistas.

Se han explorado algunos intentos para abordar las situaciones adversas inducidas por las mediciones de concentración de glucosa muestreada en plasma. Además, se han desarrollado dispositivos fiables y precisos para efectuar mediciones de la concentración de glucosa en FI [63]. Dado el reciente desarrollo en sensores para mediciones continuas de glucosa en líquido intersticial (ver, por ejemplo, [waveformdiabetes.com](http://waveformdiabetes.com)), se ha sugerido que las mediciones de glucosa intersticial pueden reemplazar las mediciones de glucosa plasmática para la monitorización y dosificación externa de insulina en personas con trastornos de diabetes [49]. Sin embargo, dicho reemplazo no es una cuestión tan sencilla, ya que la glucosa intersticial está desplazada en el tiempo y tiene una relación no lineal con la glucosa plasmática [66]. Estas características se ilustran claramente en las figuras 5.2b-5.4b donde la relación  $G_i(t)/G_p(t)$  no es constante y depende de la dinámica de la dosis de insulina. Una pregunta interesante es cómo utilizar mediciones de glucosa intersticial para mejorar el rendimiento de el lazo de control retroalimentado, destinado a regular la concentración

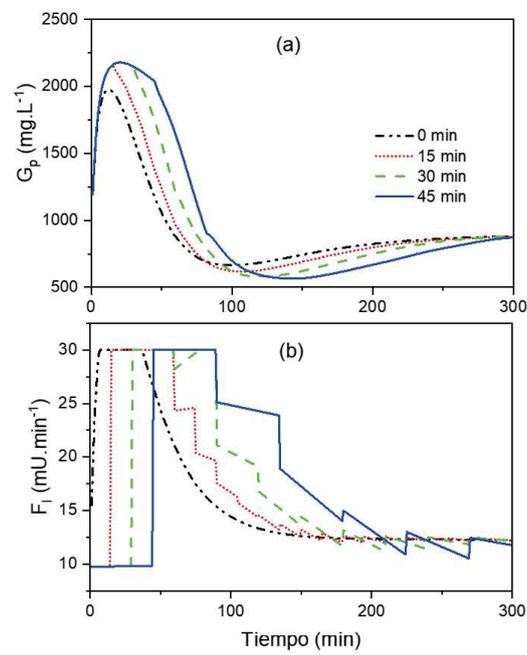


Figura 5.9: Efecto del período de muestreo de las mediciones de glucosa plasmática en el rendimiento de un compensador PI; (a) concentración de glucosa, y (b) acción de control dada por el caudal de insulina

de glucosa en plasma. El circuito de control de retroalimentación debe usar mediciones de la glucosa plasmática muestreada, con períodos de muestreo relativamente grandes (al menos 30 min), y mediciones continuas de glucosa intersticial con relativamente pequeños períodos de muestreo (alrededor de 2 a 4 min, Baghelani et al. [63]). Un esquema de control en cascada de dos lazos en serie se puede utilizar para hacer frente a la situación descrito anteriormente, donde se utiliza un lazo interior lento para regular la concentración de glucosa en plasma y un lazo externo rápido para estabilizar la concentración de glucosa en fluido intersticial. La idea de utilizar esquemas en cascada para el control de sistemas con las variables muestreadas rápidas y lentas ha sido ampliamente utilizada en el control de procesos químicos [59]. Tenga en cuenta que el modelo de dos compartimentos (Ec. 5.20) permite el análisis de esta estructura de control dado que la dinámica del sistema depende explícitamente de las concentraciones intersticial y plasmática; sin embargo, dicho análisis no es posible con el MM ya que la concentración de glucosa fue agrupada en una única variable.

El esquema de control en cascada se puede describir como sigue. Para el lazo de control interno, más lento, tomemos la concentración de glucosa intersticial  $G_i(t)$  como variable de control destinada a regular la concentración de glucosa plasmática  $G_p(t)$  esto se hace mediante una función de retroalimentación proporcional de la forma

$$G_i = \overline{G_{i,b}} + g_{c,in}(G_{p,b} - G_{p,m}(t)) \quad (5.37)$$

donde  $G_{p,m}$  es la concentración de glucosa de la muestra en plasma,  $\overline{G_{i,b}}$  es una estimación de la concentración intersticial basal y  $g_{c,in} < 0$  es la ganancia de el lazo de control interno. Sin embargo, la concentración de glucosa intersticial no puede manipularse directamente con fines de control. En este sentido, la señal  $G_i(t)$  se toma sólo como trayectoria de referencia para lograr la regulación de la concentración de glucosa plasmática. El lazo externo, más rápido, utiliza la señal obtenida de (5.37) como trayectoria de referencia y manipula la tasa de infusión de insulina para seguir dicha trayectoria. En su forma más simple, el seguimiento de la trayectoria se persigue mediante un control proporcional, de modo que el esquema de control en cascada se puede escribir de la siguiente manera:

$$G_{i,*} = \overline{G_{i,b}} + g_{c,in}(G_{p,b} - G_{p,m}(t)) \quad (5.38a)$$

$$F_I = F_{I,b} + Sat_+(g_{c,out}(G_{i,*} - G_{i,m}(t))) \quad (5.38b)$$

donde  $g_{c,out} < 0$  es la ganancia del lazo exterior y  $G_{i,m}(t)$  es la concentración de glucosa muestreada en el líquido intersticial. La combinación de las Ecs. (5.38a) y (5.38b) da la siguiente expresión:

$$F_I = F_{I,b} + Sat_+(g_{c,out}(\overline{G_{i,b}} + g_{c,in}(G_{p,b} - G_{p,m}(t)) - G_{i,m}(t))) \quad (5.39)$$

Esta expresión es una función de retroalimentación para calcular el flujo de entrada de insulina en términos de una concentración plasmática muestreada lentamente y una concentración intersticial muestreada rápidamente. El lazo interno tiene como objetivo lograr la regulación de la concentración plasmática asignada, mientras que el lazo externo tiene como objetivo agregar estabilidad y reducir los sobreimpulsos excesivos mediante el uso de mediciones de alta frecuencia de la concentración intersticial. Finalmente, el esquema en cascada 5.39 puede estar dotado de una acción de retroalimentación integral para reducir el sesgo en el estado estacionario por incertidumbres de  $G_{i,b}$ . De esta manera, el control en cascada PI se puede escribir de la siguiente manera:

$$F_I = F_{I,b} + Sat_+ \left( g_{c,out} \left[ \overline{G_{i,b}} + g_{c,in}(G_{p,b} - G_{p,m}(t)) - G_{i,m}(t) + \frac{1}{\tau_I} \int_0^t G_{p,b} - G_{p,m}(t') dt' \right] \right) \quad (5.40)$$

La Figura 5.10 presenta un diagrama del esquema de control en cascada, donde se exhibe la estructura de los lazos de control interno y externo. Como fue discutido anteriormente, el esquema de control en cascada tiene como objetivo combinar una acción de control rápida estabilizadora en el lazo externo y un control regulador de acción lenta en el lazo exterior. La Figura 5.11 compara el rendimiento del control de un solo lazo y el esquema de control



en cascada de dos lazos 5.40. Las simulaciones numéricas se realizaron por periodos de muestreo de 4 y 30 min para compartimentos intersticial y plasmático, respectivamente,  $g_{c,in} = 0.02$ ,  $g_{c,out} = 0.05$  y  $\tau_I = 60 \text{ min}$ . Los valores medidos son discretos y, como es habitual en implementaciones prácticas de controladores de retroalimentación, se mantienen constantes entre muestras. La concentración de glucosa exhibió una rápida respuesta bajo la acción del control en cascada (Fig. 5.11a), gracias a la rápida acción del lazo de control interno que actuó contra las perturbaciones exógenas. Además, el esquema de control en cascada redujo el efecto de la alteración de la glucosa con un uso menor de los flujos de entrada de insulina (Fig. 5.11b).

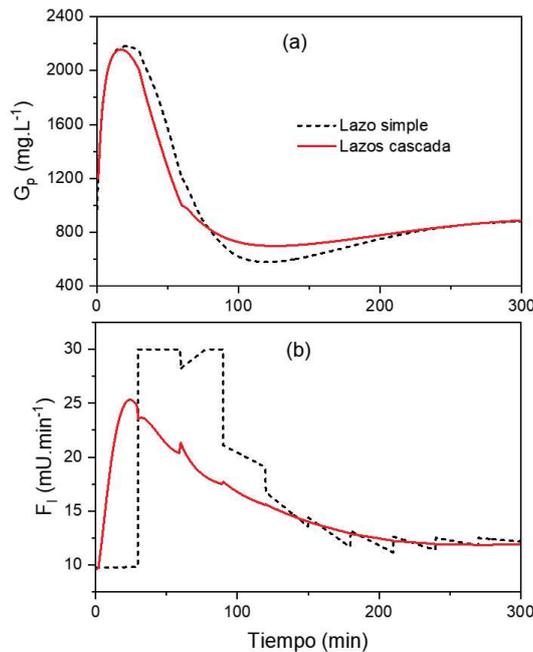


Figura 5.11: Comparación del rendimiento de un control PI muestreado y un esquema de control en cascada que incorpora mediciones de glucosa en fluido intersticial; (a) la concentración de glucosa exhibió una respuesta más rápida bajo el acción de control en cascada, mientras que (b) el caudal de insulina requerido fue menos exigente

Estas simulaciones numéricas ilustran cómo las mediciones de glucosa intersticial de alta frecuencia se pueden combinar con mediciones de glucosa en plasma (que son obtenidas

con baja frecuencia ya que éstas son invasivas y no pueden obtenerse en períodos cortos), para lograr la regulación de los niveles de glucosa con un rendimiento relativamente rápido. Esquemas de control en cascada más complicados pueden ser explorados mediante la incorporación de mediciones de insulina intersticial. Dado que, por ejemplo, en los últimos años se han realizado esfuerzos orientados a desarrollar sensores para monitorear la dinámica de la insulina en el líquido intersticial de manera no invasiva y continua [84].

## 5.6. Conclusiones del capítulo

En este trabajo se propuso un modelo de dos compartimentos que corresponden al plasma y líquido intersticial para describir la dinámica de la insulina y la glucosa. El modelo se basa en balances de masa de insulina y glucosa en ambos compartimentos conectados por transporte difusivo de masa a través de la pared vascular. El modelo resultante contiene cuatro estados, dos que describen la dinámica de la glucosa y dos que representan la dinámica de la insulina tanto en plasma como en fluido intersticial. El modelo puede verse como una generalización del modelo de tres estados de Bergman, donde las concentraciones de glucosa en el plasma y el líquido intersticial se describen explícitamente. La estructura del modelo permite un análisis más sistemático de la dinámica de la glucosa y el diseño de controles retroalimentados, particularmente dados los desarrollos recientes en la detección de mediciones de glucosa en líquido intersticial (esto es, mediciones subcutáneas). Gracias a la estructura que tiene el modelo desarrollado, uno puede explorar nuevas estrategias de control retroalimentado que incluyen mediciones tanto en plasma como en regiones del líquido intersticial, tales como esquemas de control en cascada donde se acoplen mediciones obtenidas con baja frecuencia en plasma y mediciones obtenidas rápidamente en el líquido intersticial que permitan obtener una amortiguación mejorada de las alteraciones de la glucosa. En general, los resultados de este trabajo mostraron que el modelado simple, aunque sistemático, es necesario para lograr mejores desarrollos de estrategias tecnológicas orientadas para hacer frente a los efectos adversos de los trastornos de la diabetes.

# Capítulo 6

## Conclusiones y perspectivas

### 6.1. Conclusiones generales

En el presente trabajo se realizaron estudios sobre dos modelos propuestos para describir las interacciones glucosa-insulina, el MM y el modelo de Hovorka. Posteriormente se desarrolló sistemáticamente un modelo simple de dos compartimentos capaz de representar las interacciones para diferentes condiciones. Las conclusiones sobre cada estudio se encuentran al final de cada capítulo.

El Capítulo 3 trata sobre el modelo de Bergman o MM cuya estructura simple permite la descripción de las dinámicas glucosa-insulina de manera adecuada, lo que lo ha hecho funcionar como modelo de partida para numerosos estudios orientados a pruebas clínicas o modelado matemático sobre niveles de glucosa, uno de los estudios en que se ha utilizado el modelo de Bergman como base para su análisis, es el TTIG, del cual Pacini et al. [29] hacen uso para el estudio de la sensibilidad a la glucosa en mamíferos y mediante el cual realizan el cálculo de parámetros para dicho modelo; sin embargo, dichos parámetros presentan poca exactitud con respecto a los datos clínicos. En este capítulo, se presentan dos formas integro-diferenciales del modelo de Bergman que pueden ser utilizadas para la estimación de parámetros de dicho modelo, así como un algoritmo genético útil para

dicha optimización. Por último, se presenta un análisis sobre el uso de glucosa dependiente e independiente de insulina, donde se evidencia la relevancia de contar con modelos cuyos parámetros presenten un buen ajuste a datos clínicos en aras a poder contar con diagnósticos certeros.

En el Capítulo 4 se estudió el modelo de Hovorka y aprovechando la estructura que este presenta y la tecnología disponible actualmente, la alternativa de implementar un esquema de control en cascada que involucra mediciones de glucosa en el fluido intersticial, para mejorar el rendimiento de un control simple proporcional orientado a la regulación de la glucosa en sangre. El desempeño de control en cascada mostró capacidad para regular la glucosa en plasma evitando episodios de hipoglucemia. En este capítulo, también se observaron que algunas características poco favorables en el modelo de Hovorka, son la falta de información sobre la concentración y degradación de insulina en el compartimento  $Q_2$  que ocasiona saturación de glucosa en dicho compartimento, otro inconveniente es el elevado número de parámetros presentes en el modelo.

En el Capítulo 5 se propuso un modelo de dos compartimentos que corresponden al plasma y líquido intersticial para describir la dinámica de la insulina y la glucosa. El modelo se basa en balances de masa de insulina y glucosa en ambos compartimentos conectados por transporte difusivo de masa a través de la pared vascular. El modelo resultante contiene cuatro estados, dos que describen la dinámica de la glucosa y dos que representan la dinámica de la insulina tanto en plasma como en fluido intersticial. El modelo puede verse como una generalización del modelo de tres estados de Bergman, donde las concentraciones de glucosa en el plasma y el líquido intersticial se describen explícitamente. La estructura del modelo permite un análisis más sistemático de la dinámica de la glucosa y el diseño de controles retroalimentados, particularmente dados los desarrollos recientes en la detección de mediciones de glucosa en líquido intersticial (esto es, mediciones subcutáneas). Gracias a la estructura que tiene el modelo desarrollado, uno puede explorar nuevas estrategias de control retroalimentado que incluyen mediciones tanto en plasma como en regiones del líquido intersticial, tales como esquemas de control en cascada donde se acoplen mediciones

obtenidas con baja frecuencia en plasma al ser éstas invasivas y mediciones obtenidas rápidamente en el líquido intersticial de manera no invasiva y continua que permitan obtener una amortiguación mejorada de las alteraciones de la glucosa. En general, los resultados de este capítulo mostraron que el modelado simple, aunque sistemático, es necesario para lograr mejores desarrollos de estrategias tecnológicas orientadas para hacer frente a los efectos adversos de los trastornos de la diabetes.

## 6.2. Perspectivas

El trabajo de investigación futuro, debe centrarse en la calibración del modelo de cuatro estados propuesto, con datos experimentales y clínicos. Los datos obtenidos de un simulador estricto (por ejemplo, UVA-Padova) se pueden utilizar para evaluar el rango de valores para los parámetros. Por otro lado, el diseño de estrategias de control retroalimentado más involucradas que los simples compensadores PI también deben ser explorados, con especial énfasis en el rendimiento a lazo cerrado. El trabajo de investigación futuro debe implicar la evaluación de la capacidad del modelo para capturar los principales patrones dinámicos de entrada/salida exhibidos en situaciones reales; sin embargo, este problema requiere mediciones de glucosa e insulina tanto en plasma como en líquido intersticial. De esta manera, un interesante problema es caracterizar la observabilidad del estado de la glucosa en plasma no medida, basándose en mediciones del líquido intersticial. Los resultados en esta línea, deben proporcionar información valiosa sobre la viabilidad del uso de mediciones en el líquido intersticial para mejorar la regulación de glucosa en plasma.

# Bibliografía

- [1] Freckmann, G., Hagenlocher, S., Baumstark, A., Jendrike, N., Gillen, R. C., Rössner, K., & Haug, C. (2007). Continuous glucose profiles in healthy subjects under everyday life conditions and after different meals. *Journal of diabetes science and technology*, 1(5), 695-703. <https://doi.org/10.1177/193229680700100513>
- [2] Levitan, E. B., Song, Y., Ford, E. S., & Liu, S. (2004). Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease?: a meta-analysis of prospective studies. *Archives of internal medicine*, 164(19), 2147-2155. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.19.2147>.
- [3] Zoungas, S., Patel, A., Chalmers, J., De Galan, B. E., Li, Q., Billot, L., ... & Heller, S. (2010). Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *New England Journal of Medicine*, 363(15), 1410-1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003795>.
- [4] Zaccardi, F., Webb, D. R., Yates, T., & Davies, M. J. (2016). Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate medical journal*, 92(1084), 63-69. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133281>
- [5] Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>.
- [6] Bingley, P. J., Colman, P., Eisenbarth, G. S., Jackson, R. A., McCulloch, D. K., Riley, W. J., & Gale, E. A. (1992). Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabetes care*, 15(10), 1313-1316. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.10.1313>
- [7] Gallardo-Hernández, A. G., González-Olvera, M. A., Revilla-Monsalve, C., Escobar, J. A., Castellanos-Fuentes, M., & Leder, R. (2019). Rapid automatic identification of parameters of the Bergman Minimal Model in Sprague-Dawley rats with experimental dia-

- betes for adaptive insulin delivery. *Computers in biology and medicine*, 108, 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.03.028>
- [8] Bolie, V. W. (1961). Coefficients of normal blood glucose regulation. *Journal of applied physiology*, 16(5), 783-788. <https://doi.org/10.1152/jap.1961.16.5.783>
- [9] Bergman, R. N. (1989). Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. *Diabetes*, 38(12), 1512-1527. <https://doi.org/10.2337/diab.38.12.1512>
- [10] Parker, R. S., Doyle III, F. J., Ward, J. H., & Peppas, N. A. (2000). Robust  $H_\infty$  glucose control in diabetes using a physiological model. *AIChE Journal*, 46(12), 2537-2549. <https://doi.org/10.1002/aic.690461220>.
- [11] Hovorka, R., Shojaee-Moradie, F., Carroll, P. V., Chassin, L. J., Gowrie, I. J., Jackson, N. C., ... & Jones, R. H. (2002). Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during IVGTT. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(5), E992-E1007. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00304.2001>
- [12] Tolić, I. M., Mosekilde, E., & Sturis, J. (2000). Modeling the insulin-glucose feedback system: the significance of pulsatile insulin secretion. *Journal of theoretical biology*, 207(3), 361-375. <https://doi.org/10.1006/jtbi.2000.2180>
- [13] Man, C. D., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., & Cobelli, C. (2014). The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of diabetes science and technology*, 8(1), 26-34. <https://doi.org/10.1177/1932296813514502>
- [14] Dua, P., Doyle, F. J., & Pistikopoulos, E. N. (2006). Model-based blood glucose control for type 1 diabetes via parametric programming. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(8), 1478-1491. <https://doi.org/10.1109/TBME.2006.878075>
- [15] Hernández, A. G. G., Fridman, L., Levant, A., Shtessel, Y., Leder, R., Monsalve, C. R., & Andrade, S. I. (2013). High-order sliding-mode control for blood glucose: Practical relative degree approach. *Control Engineering Practice*, 21(5), 747-758. <https://doi.org/10.1016/j.conengprac.2012.11.015>
- [16] Farahmand, B., Dehghani, M., & Vafamand, N. (2019). Fuzzy model-based controller for blood glucose control in type 1 diabetes: An LMI approach. *Biomedical Signal Processing and Control*, 54, 101627. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2019.101627>
- [17] Garcia-Tirado, J., Corbett, J. P., Boiroux, D., Jrgensen, J. B., & Breton, M. D. (2019). Closed-loop control with unannounced exercise for adults with type 1 diabetes using the Ensemble Model Predictive Control. *Journal of process control*, 80, 202-210. <https://doi.org/10.1016/j.jprocont.2019.05.017>

- [18] Khodakaramzadeh, S., Batmani, Y., & Meskin, N. (2019). Automatic blood glucose control for type 1 diabetes: A trade-off between postprandial hyperglycemia and hypoglycemia. *Biomedical Signal Processing and Control*, 54, 101603. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2019.101603>
- [19] Sorensen, J. T. (1985). A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes (Doctoral dissertation, Massachusetts Institute of Technology).
- [20] Guyton, J. R., Foster, R. O., Soeldner, J. S., Tan, M. H., Kahn, C. B., Koncz, L., & Gleason, R. E. (1978). A model of glucose-insulin homeostasis in man that incorporates the heterogeneous fast pool theory of pancreatic insulin release. *Diabetes*, 27(10), 1027-1042. <https://doi.org/10.2337/diab.27.10.1027>
- [21] Wilinska, M. E., & Hovorka, R. (2008). Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 5(4), 289-298. <https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2009.07.005>
- [22] Fabietti, P. G., Canonico, V., Federici, M. O., Benedetti, M. M., & Sarti, E. (2006). Control oriented model of insulin and glucose dynamics in type 1 diabetics. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 44(1), 69-78. <https://doi.org/10.1007/s11517-005-0012-2>
- [23] Dalla Man, C., Rizza, R. A., & Cobelli, C. (2007). Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 54(10), 1740-1749. <https://doi.org/10.1109/TBME.2007.893506>
- [24] Vicini, P., Caumo, A., & Cobelli, C. (1997). The hot IVGTT two-compartment minimal model: indexes of glucose effectiveness and insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 273(5), E1024-E1032. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.273.5.E1024>
- [25] Ferrannini, E., & Cobelli, C. (1987). The kinetics of insulin in man. I. General aspects. *Diabetes/metabolism reviews*, 3(2), 335-363. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610030201>
- [26] Cobelli, C., Federspil, G., Pacini, G., Salvan, A., & Scandellari, C. (1982). An integrated mathematical model of the dynamics of blood glucose and its hormonal control. *Mathematical Biosciences*, 58(1), 27-60. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(82\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0025-5564(82)90050-5)
- [27] Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., & Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 236(6), E667. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.236.6.E667>

- [28] Bergman, R. N., Cobellit, C., & Toffolo, G. (1981). Minimal models of glucose/insulin dynamics in the intact organism: A novel approach for evaluation of factors controlling glucose tolerance. *Transactions of the Institute of Measurement and Control*, 3(4), 207-216. <https://doi.org/10.1177/014233128100300404>
- [29] Pacini, G., & Bergman, R. N. (1986). MINMOD: a computer program to calculate insulin sensitivity and pancreatic responsiveness from the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Computer methods and programs in biomedicine*, 23(2), 113-122. [https://doi.org/10.1016/0169-2607\(86\)90106-9](https://doi.org/10.1016/0169-2607(86)90106-9)
- [30] Munir, M. (2018). Generalized sensitivity analysis of the minimal model of the intravenous glucose tolerance test. *Mathematical biosciences*, 300, 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2018.03.014>
- [31] Gallardo-Hernández, A. G., González-Olvera, M. A., Castellanos-Fuentes, M., Escobar, J., Revilla-Monsalve, C., Hernandez-Perez, A. L., & Leder, R. (2022). Minimally-Invasive and Efficient Method to Accurately Fit the Bergman Minimal Model to Diabetes Type 2. *Cellular and Molecular Bioengineering*, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s12195-022-00719-x>
- [32] Beard, J. C., Bergman, R. N., Ward, W. K., & Porte, D. (1986). The insulin sensitivity index in nondiabetic man: correlation between clamp-derived and IVGTT-derived values. *Diabetes*, 35(3), 362-369. <https://doi.org/10.2337/diab.35.3.362>
- [33] Schwaab, M., Biscaia Jr, E. C., Monteiro, J. L., & Pinto, J. C. (2008). Nonlinear parameter estimation through particle swarm optimization. *Chemical Engineering Science*, 63(6), 1542-1552. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2007.11.024>
- [34] Yao, L., & Sethares, W. A. (1994). Nonlinear parameter estimation via the genetic algorithm. *IEEE Transactions on signal processing*, 42(4), 927-935. <https://doi.org/10.1109/78.285655>
- [35] Nougués, J. M., Grau, M. D., & Puigjaner, L. (2002). Parameter estimation with genetic algorithm in control of fed-batch reactors. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 41(4), 303-309. [https://doi.org/10.1016/S0255-2701\(01\)00146-5](https://doi.org/10.1016/S0255-2701(01)00146-5)
- [36] Lü, X., Wu, Y., Lian, J., Zhang, Y., Chen, C., Wang, P., & Meng, L. (2020). Energy management of hybrid electric vehicles: A review of energy optimization of fuel cell hybrid power system based on genetic algorithm. *Energy Conversion and Management*, 205, 112474. <https://doi.org/10.1016/j.enconman.2020.112474>

- [37] Ehyaei, M. A., Ahmadi, A., Rosen, M. A., & Davarpanah, A. (2020). Thermodynamic optimization of a geothermal power plant with a genetic algorithm in two stages. *Processes*, 8(10), 1277. <https://doi.org/10.3390/pr8101277>
- [38] Lambora, A., Gupta, K., & Chopra, K. (2019, February). Genetic algorithm-A literature review. In 2019 international conference on machine learning, big data, cloud and parallel computing (COMIT-Con) (pp. 380-384). IEEE. <https://doi.org/10.1109/COMITCon.2019.8862255>
- [39] Katoch, S., Chauhan, S. S., & Kumar, V. (2021). A review on genetic algorithm: past, present, and future. *Multimedia Tools and Applications*, 80(5), 8091-8126. <https://doi.org/10.1007/s11042-020-10139-6>
- [40] Dube, S., Errazuriz-Cruzat, I., Basu, A., & Basu, R. (2015). The forgotten role of glucose effectiveness in the regulation of glucose tolerance. *Current diabetes reports*, 15(6), 1-6. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0605-6>
- [41] Ahrén, B., & Pacini, G. (2021). Glucose effectiveness: Lessons from studies on insulin-independent glucose clearance in mice. *Journal of Diabetes Investigation*, 12(5), 675-685. <https://doi.org/10.1111/jdi.13446>
- [42] Chadt, A., & Al-Hasani, H. (2020). Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 472(9), 1273-1298. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02417-x>
- [43] Alford, F. P., Henriksen, J. E., Rantza, C., & Beck-Nielsen, H. (2018). Glucose effectiveness is a critical pathogenic factor leading to glucose intolerance and type 2 diabetes: an ignored hypothesis. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 34(4), e2989. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2989>
- [44] Hovorka, R., Canonico, V., Chassin, L. J., Haueter, U., Massi-Benedetti, M., Federici, M. O., ... & Wilinska, M. E. (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological measurement*, 25(4), 905. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/25/4/010>
- [45] Hovorka, R., Kremen, J., Blaha, J., Matias, M., Anderlova, K., Bosanska, L., ... & Haluzik, M. (2007). Blood glucose control by a model predictive control algorithm with variable sampling rate versus a routine glucose management protocol in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(8), 2960-2964. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0434>

- [46] Madden, J., O'Mahony, C., Thompson, M., O'Riordan, A., & Galvin, P. (2020). Biosensing in dermal interstitial fluid using microneedle based electrochemical devices. *Sensing and Bio-Sensing Research*, 29, 100348. <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2020.100348>
- [47] Aukland K, & Nicolaysen G. (1981) Interstitial fluid volume: local regulatory mechanisms. *Physiol Rev*. 61(3):556-643. doi: 10.1152/physrev.1981.61.3.556. PMID: 7019943.
- [48] Kulcu, E., Tamada, J. A., Reach, G., Potts, R. O., & Lesho, M. J. (2003). Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes care*, 26(8), 2405-2409. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2405>
- [49] Cengiz, E., & Tamborlane, W. V. (2009). A tale of two compartments: interstitial versus blood glucose monitoring. *Diabetes technology & therapeutics*, 11(S1), S-11. <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0002>
- [50] Duckworth, W. C., Bennett, R. G., & Hamel, F. G. (1998). Insulin degradation: progress and potential. *Endocrine reviews*, 19(5), 608-624. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0349>
- [51] Visioli, A. (2006). *Practical PID control*. Springer Science & Business Media.
- [52] Kalimo, H., & Olsson, Y. (1980). Effects of severe hypoglycemia on the human brain neuropathological case reports. *Acta Neurologica Scandinavica*, 62(6), 345-356. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1980.tb03047.x>
- [53] Dandona, P., Chaudhuri, A., & Dhindsa, S. (2010). Proinflammatory and prothrombotic effects of hypoglycemia. *Diabetes Care*, 33(7), 1686-1687. <https://doi.org/10.2337/dc10-0503>
- [54] Frier, B. M., Scherthaner, G., & Heller, S. R. (2011). Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34(Supplement-2), S132-S137. <https://doi.org/10.2337/dc11-s220>
- [55] Kaya, I., Tan, N., & Atherton, D. P. (2007). Improved cascade control structure for enhanced performance. *Journal of Process Control*, 17(1), 3-16. <https://doi.org/10.1016/j.jprocont.2006.08.008>
- [56] Franks, R. G., & Worley, C. W. (1956). Quantitative analysis of cascade control. *Industrial & Engineering Chemistry*, 48(6), 1074-1079. <https://doi.org/10.1021/ie50558a034>
- [57] Hua, X., & Jutan, A. (2000). Nonlinear inferential cascade control of exothermic fixed-bed reactors. *AIChE journal*, 46(5), 980-996. <https://doi.org/10.1002/aic.690460511>
- [58] Alvarez-Ramirez, J., Alvarez, J., & Morales, A. (2002). An adaptive cascade control for a class of chemical reactors. *International Journal of Adaptive Control and Signal Processing*, 16(10), 681-701. <https://doi.org/10.1002/acs.717>

- [59] Castellanos-Sahagún, E., Alvarez-Ramírez, J., & Alvarez, J. (2006). Two-point composition-temperature control of binary distillation columns. *Industrial & engineering chemistry research*, 45(26), 9010-9023. <https://doi.org/10.1021/ie060290d>
- [60] Ahmed, A. O., Gasmelseed, G. A., Karama, A. B., & Musa, A. E. (2013). Cascade Control of a Continuous Stirred Tank Reactor (CSTR). *Journal of Applied and industrial Sciences*, 1(4), 16-23.
- [61] Ortiz-Vargas, M., & Puebla, H. (2006, September). A cascade control approach for a class of biomedical systems. In *2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (pp. 4420-4423). IEEE.
- [62] Basha, A. A., & Vivekanandan, S. (2019). Enhanced optimal insulin regulation in post-operative diabetic patients: an adaptive cascade control compensation-based approach with diabetic and hypertension. *IEEE Access*, 7, 90973-90981. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2006.260841>
- [63] Baghelani, M., Abbasi, Z., Daneshmand, M., & Light, P. E. (2020). Non-invasive continuous-time glucose monitoring system using a chipless printable sensor based on split ring microwave resonators. *Scientific Reports*, 10(1), 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69547-1>
- [64] Singhal, P., Caumo, A., Carey, P. E., Cobelli, C., & Taylor, R. (2002). Regulation of endogenous glucose production after a mixed meal in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 283(2), E275-E283. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00424.2001>
- [65] Rebrin, K., & Steil, G. M. (2000). Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements?. *Diabetes technology & therapeutics*, 2(3), 461-472. <https://doi.org/10.1089/15209150050194332>
- [66] Cobelli, C., Schiavon, M., Dalla Man, C., Basu, A., & Basu, R. (2016). Interstitial fluid glucose is not just a shifted-in-time but a distorted mirror of blood glucose: insight from an in silico study. *Diabetes technology & therapeutics*, 18(8), 505-511. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0112>
- [67] Fu, Z., R Gilbert, E., & Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*, 9(1), 25-53. <https://doi.org/10.2174/157339913804143225>
- [68] Hers, H. G. (1990). Mechanisms of blood glucose homeostasis. *Journal of inherited metabolic disease*, 13(4), 395-410. <https://doi.org/10.1007/BF01799497>
- [69] Tomasi, T., Sledz, D., Wales, J. K., & Recant, L. (1967). Insulin half-life in normal and diabetic subjects. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 126(1), 315-317. <https://doi.org/10.3181/00379727-126-43434>

- [70] Boyne, M. S., Silver, D. M., Kaplan, J., & Saudek, C. D. (2003). Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes*, 52(11), 2790-2794. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.11.2790>
- [71] Basu, A., Dube, S., Veettil, S., Slama, M., Kudva, Y. C., Peyser, T., ... & Basu, R. (2014). Time lag of glucose from intravascular to interstitial compartment in type 1 diabetes. *Journal of diabetes science and technology*, 9(1), 63-68. <https://doi.org/10.1177/1932296814554797>
- [72] Aronoff, S. L., Berkowitz, K., Shreiner, B., & Want, L. (2004). Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes spectrum*, 17(3), 183-190. <https://doi.org/10.2337/diaspect.17.3.183>
- [73] Gottesman, I., Mandarino, L., Verdonk, C., Rizza, R., & Gerich, J. (1982). Insulin increases the maximum velocity for glucose uptake without altering the Michaelis constant in man. Evidence that insulin increases glucose uptake merely by providing additional transport sites. *The Journal of clinical investigation*, 70(6), 1310-1314. <https://doi.org/10.1172/JCI110731>
- [74] Aussedat, B., Dupire-Angel, M., Gifford, R., Klein, J. C., Wilson, G. S., & Reach, G. (2000). Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 278(4), E716-E728. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.4.E716>
- [75] Shi, T., Li, D., Li, G., Zhang, Y., Xu, K., & Lu, L. (2016). Modeling and measurement of correlation between blood and interstitial glucose changes. *Journal of diabetes research*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4596316>
- [76] Gottesman, I., Mandarino, L., & Gerich, J. (1983). Estimation and kinetic analysis of insulin-independent glucose uptake in human subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 244(6), E632-E635. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1983.244.6.E632>
- [77] Virdis, A., & Schiffrin, E. L. (2003). Vascular inflammation: a role in vascular disease in hypertension?. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 12(2), 181-187. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000058797.51455.ad>
- [78] Hartge, M. M., Unger, T., & Kintscher, U. (2007). The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 4(2), 84-88. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.025>
- [79] Sjöstrand, M., Gudbjörnsdottir, S., Holmäng, A., Lönn, L., Strindberg, L., & Lönnroth, P. (2002). Delayed transcapillary transport of insulin to muscle interstitial fluid in obese subjects. *Diabetes*, 51(9), 2742-2748. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.9.2742>

- [80] Montero, D., Diaz-Canestro, C., Oberholzer, L., & Lundby, C. (2019). The role of blood volume in cardiac dysfunction and reduced exercise tolerance in patients with diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(10), 807-816. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30119-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30119-6)
- [81] Peng, Z. K., Lang, Z. Q., Billings, S. A., & Tomlinson, G. R. (2008). Comparisons between harmonic balance and nonlinear output frequency response function in nonlinear system analysis. *Journal of Sound and Vibration*, 311(1-2), 56-73. <https://doi.org/10.1016/j.jsv.2007.08.035>
- [82] Bequette, B. W. (2005). A critical assessment of algorithms and challenges in the development of a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes technology & therapeutics*, 7(1), 28-47. <https://doi.org/10.1089/dia.2005.7.28>
- [83] Marchetti, G., Barolo, M., Jovanovi c, L., Zisser, H., & Seborg, D. E. (2008). A feedforward-feedback glucose control strategy for type 1 diabetes mellitus. *Journal of process control*, 18(2), 149-162. <https://doi.org/10.1016/j.jprocont.2007.07.008>
- [84] Bodenlenz, M., Schaupp, L. A., Druml, T., Sommer, R., Wutte, A., Schaller, H. C., ... & Pieber, T. R. (2005). Measurement of interstitial insulin in human adipose and muscle tissue under moderate hyperinsulinemia by means of direct interstitial access. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 289(2), E296-E300. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00431.2004>



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

# ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00089

Matrícula: 2163805266

Modelado y Control  
Retroalimentado de las  
Interacciones Dinámicas de  
Glucosa e Insulina en el  
Flujo Sanguíneo.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 16:00 horas del día 11 del mes de octubre del año 2022 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JESUS ALVAREZ CALDERON  
DR. BASILIO DEL MURO CUELLAR  
DR. GUILLERMO FERNANDEZ ANAYA  
DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA  
DR. HECTOR FERNANDO PUEBLA NUÑEZ



FILIBERTO MARTINEZ MARTINEZ  
ALUMNO

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretario el último, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS (INGENIERIA QUIMICA)

DE: FILIBERTO MARTINEZ MARTINEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

APROBAR

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

REVISÓ

MTRA. ROSALÍA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE

DR. JESUS ALVAREZ CALDERON

VOCAL

DR. BASILIO DEL MURO CUELLAR

VOCAL

DR. GUILLERMO FERNANDEZ ANAYA

VOCAL

DR. JUAN CARLOS ECHEVERRIA ARJONILLA

SECRETARIO

DR. HECTOR FERNANDO PUEBLA NUÑEZ