



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

POSGRADO EN CIENCIAS APLICADAS

**Estudio dinámico y de propiedades geométricas
sobre el metabolismo de glucosa e insulina en
diabéticos tipo I**

Tesis que presenta

Griselda Quiroz Compeán

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Aplicadas

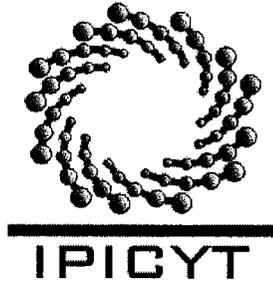
En la opción de

Control y Sistemas Dinámicos

Director de la Tesis:

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

San Luis Potosí, S.L.P., Julio de 2005.



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

Acta de Examen de Grado

COPIA CERTIFICADA

El Secretario Académico del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., certifica que en el Acta 005 del Libro Primero de Actas de Exámenes de Grado del Programa de Maestría en Ciencias Aplicadas en la opción de Control y Sistemas Dinámicos está asentado lo siguiente:

En la ciudad de San Luis Potosí a los 14 días del mes de julio del año 2005, se reunió a las 17:00 horas en las instalaciones del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., el Jurado integrado por:

Dr. David Antonio Lizárraga Navarro	Presidente	IPICYT
Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores	Secretario	IPICYT
Dr. Daniel Ulises Campos Delgado	Sinodal externo	UASLP
Dr. Héctor Benítez Pérez	Sinodal externo	UNAM

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

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

sustentó la C.

Griselda Quiroz Compeán

sobre la Tesis intitulada:

Estudio dinámico y de propiedades geométricas sobre el metabolismo de glucosa e insulina en diabéticos tipo I

que se desarrolló bajo la dirección de

Dr. Alejandro Ricardo Femat Flores

El Jurado, después de deliberar, determinó

APROBARLA

Dándose por terminado el acto a las 18:47 horas, procediendo a la firma del Acta los integrantes del Jurado. Dando fé el Secretario Académico del Instituto.

A petición de la interesada y para los fines que a la misma convengan, se extiende el presente documento en la ciudad de San Luis Potosí, S.L.P., México, a los 14 días del mes julio de 2005.



Dr. Marcial Bonilla Marín
Secretario Académico


Mtra. Ma. Elisa Lucio Aguilar
Jefa del Departamento de Asuntos Escolares

Dedico este trabajo a mi familia:

Alejandra, Francisco, Roberto, Laura y Francisco

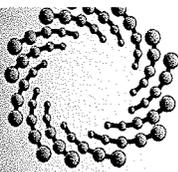
Y también a las extensioncillas:

Daniela y Jesús Roberto

Camino, desaparezco, corro, surjo, me detengo, siento y sólo algo prevalece.
Porque en la búsqueda de las razones definen el único punto no trivial

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría extender mis más sinceros agradecimientos a un grupo de gente que, directa o indirectamente estuvieron involucrados en el desarrollo de este trabajo. Primeramente al Dr. Ricardo Femat, por planteamiento y dirección de mi tesis. A los doctores Dr. David Antonio Lizárraga Navarro, Dr. Daniel Ulises Campos Delgado y Dr. Héctor Benitez por la revisión de la tesis y por sus valiosos comentarios. A todos los profesores que me impartieron cursos durante la maestría, especialmente a la Dra. Huber por la excelente clase de Tópicos Selectos en Ciencias Biológicas y al Dr. Lizárraga cuyas clases representan un verdadero reto. Al grupo de trabajo y personas del laboratorio, Chen, Claudia, Gaby por el agradable ambiente de trabajo. A mis compañeros de la Maestría en Ciencias Aplicadas, de manera especial agradezco a Andrés por las largas jornadas de trabajo, además a Angélica y José Manuel por el excelente equipo de seminario interdisciplinario I y II. Quiero agradecer también a un grupo de personas por todas sus atenciones: Victor, Dulce, Marlin, Claudia, Ana, etc, todos ellos hacen muy agradables las más de 12 horas diarias que paso en el IPICYT. Finalmente agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el otorgamiento de una beca para estudios de posgrado durante el periodo Agosto de 2003 a Julio de 2005 y al fondo de becas del IPICYT por el apoyo económico para la asistencia al Congreso Anual de la Asociación de México de Control Automático en Octubre de 2004.



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

IPICYT

Núm. 005

Nombre del Sustentante:

GRISELDA

QUIROZ

COMPEAN



Firma

Acta de Examen de Grado

En la ciudad de San Luis Potosí, a los 14 días, del mes de JULIO del año 2005, se reunió a las 17:00 horas, en las instalaciones del Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C., el Jurado integrado por:

<u>DR. DAVID ANTONIO LIZARRAGA NAVARRO</u>	<u>PRESIDENTE</u>
<u>DR. ALEJANDRO RICARDO FEMAT FLORES</u>	<u>SECRETARIO</u>
<u>DR. DANIEL ULISES CAMPOS DELGADO</u>	<u>SINODAL</u>
<u>DR. HECTOR BENITEZ PEREZ</u>	<u>SINODAL</u>

a fin de efectuar el examen, que para obtener el Grado de Maestro (a) en Ciencias Aplicadas en la opción de Control y Sistemas Dinámicos, sustentó el (la)

C. GRISELDA QUIROZ COMPEAN

sobre la Tesis intitulada: ESTUDIO DINÁMICO Y DE PROPIEDADES GEOMÉTRICAS SOBRE EL METABOLISMO DE GLUCOSA E INSULINA EN DIABÉTICOS TIPO I

que se desarrolló bajo la dirección de:

DR. ALEJANDRO RICARDO FEMAT FLORES

El Jurado, después de deliberar, determinó:

APROBARLA

Dándose por terminado el acto a las 18:47 horas, procediendo a la firma del Acta los integrantes del Jurado. Dando fé el Secretario Académico del Instituto.

Presidente

Secretario

Sinodal

Sinodal



CONTENIDO

RESUMEN	ix
ABSTRACT	xi

Capítulo

1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 Diabetes Mellitus: un problema de salud pública	1
1.2 Terapias recientes para el tratamiento de la DM	3
1.3 Breve revisión de modelos matemáticos y controladores continuos propuestos	5
1.4 Un modelo por compartimentos como objeto de estudio	8
2 DESCRIPCIÓN DEL MODELO DE LA DINÁMICA GLUCOSA-INSULINA	10
2.1 Anatomía funcional del páncreas	10
2.1.1 Localización de los islotes en el páncreas y su papel funcional .	11
2.1.2 El metabolismo de la glucosa en las células β estimula la secreción de insulina	12
2.1.3 Acciones de la insulina	14
2.1.4 Acciones del glucagon	14
2.2 Aspectos generales del modelo de Sorensen	16
2.2.1 Modelo de la glucosa	17
2.2.2 Modelo de insulina	20
2.2.3 Modelo de glucagon	22

2.2.4	Tasas Metabólicas	22
2.3	Comentarios sobre el Capítulo 2	26
3	ANÁLISIS DINÁMICO	28
3.1	El SGIG: un sistema dinámico	28
3.2	Existencia y unicidad de soluciones	29
3.3	Dependencia continua de las soluciones con respecto a condiciones iniciales y parámetros	34
3.4	Puntos de equilibrio	36
3.5	Estabilidad del punto de equilibrio	39
3.6	Sensibilidad paramétrica	41
3.7	Comentarios sobre el capítulo	50
4	ANÁLISIS DE LAS PROPIEDADES GEOMÉTRICAS DEL SGIG	53
4.1	Definición del problema de control	53
4.1.1	La Diabetes Mellitus como problema de control	54
4.1.2	Planteamiento del problema	57
4.2	Análisis geométrico	58
4.2.1	Algunos comentarios sobre el espacio de estados del SGIG	58
4.2.2	Aspectos preliminares de control geométrico	58
4.2.3	Accesibilidad local	61
4.2.4	Controlabilidad local	63
4.2.5	Observabilidad Local	64
5	CONCLUSIONES	68
5.1	Discusiones y conclusiones	68
5.2	Trabajo pendiente	71
5.3	Trabajo futuro	71

Apéndice

A APÉNDICES	73
A.1 Nomenclatura	73
A.2 Definición de parámetros	76
A.2.1 Parámetros hemodinámicos	76
A.2.2 Parámetros metabólicos	77
A.3 Acrónimos	77
BIBLIOGRAFÍA	78

Índice de Figuras

1.1	Comparación de gastos entre diabetes e hipertensión en los principales centro de salud [13].	3
2.1	Esquema de la localización central de los islotes pancreáticos [1].	12
2.2	Regulación de la secreción de insulina por la célula β [1].	13
2.3	Efecto de la insulina sobre el flujo global de carbohidratos [1].	14
2.4	Efecto del glucagon sobre el flujo global de carbohidratos [1].	15
2.5	Modelo fisiológico por compartimentos del metabolismo de glucosa (la notación utilizada se muestra en el Apéndice A).	18
2.6	Modelo fisiológico por compartimentos para insulina	21
3.1	Solución numérica de $f_4(x_5^*) = 0$	38
3.2	Gráfica de la solución $x(t) \in D \times R_+$ del SGIG, para unas condiciones iniciales dadas.	40
3.3	Ubicación de los valores propios de la matriz M en el plano complejo para los valores nominales de los parámetros reportado por Sorensen [27].	42
3.4	Las soluciones del SGIG son mas sensibles a las variaciones de los parámetros η_4, η_3, η_6 y η_5	45
3.5	Modificación de la tercera componente (x_3) de la solución del SGIG, debida a la variación de η_4 (A) y η_3 (B), dejando fijos los parámetros restantes.	47
3.6	Variación en el tiempo de la componente x_3 de la solución del SGIG considerando variaciones de η_5 (A) y η_6 (B), los demás parámetros se quedan en su valor nominal fijo.	48

- 3.7** Valores de la coordenada x_5^* , tal que $f_4(x^*) = 0$ para algunos porcentajes de variación de η_4 (A) (con los otros parámetros fijos), variando η_3 (B). La línea oscura corresponde al valor nominal de η_4, η_3 ; la línea continua corresponde a incrementos de η_4, η_3 y la línea punteada clara a decrementos de los mismos. 51
- 3.8** Valores de la coordenada x_5^* , tal que $f_4(x^*) = 0$ para algunos porcentajes de variación de η_6 (A), η_5 (B) (con los otros parámetros fijos). Las líneas oscura, continua y punteada corresponden al valor nominal, incrementos y decrementos de η_6, η_5 , respectivamente. 52

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es un problema de salud pública, tan solo en el año 2000 murieron más de tres millones de personas alrededor del mundo. Actualmente, la comunidad científica ha abordado este problema desde diferentes enfoques, a fin de modificar la terapia actual para el tratamiento de la diabetes, con objeto de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estos esfuerzos van, desde el diseño de insulina mediante técnicas biotecnológicas (para modificar su farmacocinética y así contar con diferentes tipos de acuerdo con las necesidades del paciente); hasta los sofisticados sistemas de monitoreo de glucosa y suministro de insulina. Estas herramientas forman parte importante en el seguimiento estricto de la terapia que típicamente recomiendan los médicos. Sin embargo, tal recomendación (dosis de insulina y monitoreo de glucosa en sangre) se basa en conocimiento previo que tiene el médico sobre el estado del paciente, dependiendo de la situación en la que éste se encuentre. De este hecho surge la inquietud de contar con un sistema que determine la cantidad de insulina que necesita un diabético en determinado momento del día y bajo diversas condiciones; es aquí donde la teoría de control encuentra aplicación en el diseño de controladores retroalimentados, que sean capaces de suministrar la cantidad de insulina requerida para que la metabolización de glucosa de un individuo con Diabetes Mellitus Tipo 1 se aproxime a la de una persona sana. Existen varios esfuerzos en este sentido, Parker *et al.* [33] y Ruiz-Velázquez *et al.* [21], propusieron controladores para regular la concentración de glucosa en la sangre, ambos trabajos basados en el modelo matemático del metabolismo de la glucosa e insulina propuesto por Sorensen [27]. Debido a la importancia que tiene el modelo sobre el diseño de

los controladores, en este trabajo se propone un análisis de las características del mismo, tanto dinámicas como geométricas, con la finalidad de conocer el comportamiento del modelo y determinar si es una herramienta viable en la representación del metabolismo de la glucosa e insulina de personas con Diabetes Mellitus Tipo 1. Además se muestra un análisis de sensibilidad paramétrica cuyo objetivo es obtener el conjunto de parámetros que tienen algún efecto significativo sobre la forma de la solución del sistema. Como se verá en el documento, esto permite determinar qué elementos del modelo pueden ser modificados a fin de que éste sea capaz de representar una gama amplia de pacientes con características diferentes a las definidas en el modelo propuesto por Sorensen [27].

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a public health problem, only in 2000, 3.18 million people died around the world due to this disease. Currently, the scientific community has tackled the problem by different approaches, looking at the modification of the existing Diabetes Mellitus therapy in order to improve the patient life style. Some of these approaches are based on insulin design, through biotechnology techniques; and novel glucose monitoring and insulin delivering systems. These tools are very important in the strict therapy recommended by a specialist. However, such medical recommendation (insulin dose and blood glucose monitoring) is based on previous knowledge that the specialist has about the patient, and it depends on the patient status. From this fact, an interest arises in having a system that can calculate the insulin amount that is required by the patient in a specific moment and under certain conditions. It is at this point that control theory finds an application to design feedback controllers that could deliver the insulin amount required such that glucose metabolism of a diabetic patient can be similar to that of a healthy person. There are some works in this sense, Parker *et al.*, [33] and Ruiz-Velázquez *et al.* [21], proposed blood glucose controllers, both based on the physiological model of the glucose and insulin metabolism proposed by Sorensen [27]. Due to the main role of the model in the control design, this work deals with a dynamical and geometric analysis to find information about the model behavior, and thus to determine if it is viable to represent the glucose metabolism of diabetic type one patients. Also, we carry out a parametric sensitivity analysis to describe some effect on a system solution, this allows to determine which parameters can be modified such that the

model can be used to represent a large amount of diabetic subjects with different features than those ones defined by Sorensen.

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Diabetes Mellitus: un problema de salud pública

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica producida por deficiencias en la cantidad, en la utilización de la insulina o en ambas; lo que produce un exceso de glucosa en la sangre. Existen principalmente dos tipos de esta enfermedad: la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), relacionada con la deficiencia del páncreas en la producción de la insulina, hormona secretada por las células β del páncreas cuya función principal es facilitar el ingreso de la glucosa en las células; y la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), forma más frecuente de esta enfermedad que presenta en general un trastorno del patrón de secreción de insulina. La DMT2 se caracteriza entonces por cambios de la secreción cíclica, disminución de la frecuencia de los pulsos y retraso de la respuesta ante la elevación de la cantidad de glucosa. Finalmente deja de reconocerse la capacidad de las células β para la estimulación de secreción de insulina [1].

El padecimiento de la DM conlleva diferentes tipos de complicaciones en la salud; incrementa el riesgo de sufrir complicaciones vasculares [3], tanto microvasculares (neuropatía [4], nefropatía [5] y retinopatía) como macrovasculares (afeciones coronarias [6] y vasculares periféricas [7]). Algunos estudios epidemiológicos han reportado un incremento moderado en riesgo de cáncer colorectal en pacientes diabéticos, comparado con la población general [8].

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000 murieron 3.18 millones de personas alrededor del mundo por complicaciones relacionadas a

la DM [9]. En México, según datos del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI), esta enfermedad ha representado la segunda causa de mortalidad en nuestro país, de acuerdo con datos recabados de 1990 a 2003 [10]. El incremento del número de personas que padecen DM aumenta debido al propio incremento de la población, a la urbanización, inactividad física y obesidad. La prevalencia¹ de la DM ha sido cuantificada considerando todos los grupos de edad a lo largo del mundo, se espera que el número total de personas que padecen diabetes incremente de 171 millones en el año 2000, a 366 millones en 2030, esto significa una prevalencia del 2.8% al 4.4% en 30 años [11].

El impacto económico de la DM es de especial interés debido a su magnitud. En 2002, en Estados Unidos de América se ha estimado un costo de 132 mil millones de dólares, considerando tanto gastos médicos directos como indirectos relacionados con la productividad económica de las personas diabéticas [12]. Los gastos económicos que acarrea la DM representan un problema tanto para el individuo que la padece, la sociedad y los sistemas de salud; principalmente para los sistemas públicos. En México, se espera un incremento del 26% en impacto económico del año 2003 a 2005, de acuerdo con los requerimientos financieros. Se estima que en 2005, el costo total de la diabetes será de \$317,631,206 USD, considerando gastos directos e indirectos [13]. La Figura 1.1 muestra una gráfica de los requerimientos financieros de las principales instituciones de salud pública de México (SSA, IMSS, ISSSTE) para el tratamiento de la DM, en comparación con los gastos para el tratamiento de hipertensión.

La DMT2 es la forma más frecuente de DM debido a los factores que la definen, esto es, los individuos que la padecen presentan resistencia a la insulina y usualmente tienen deficiencia relativa (si no es que absoluta) de insulina. Por estas

¹ *En epidemiología, la prevalencia se define como la proporción de personas que sufren una enfermedad con respecto al total de la población en estudio.*

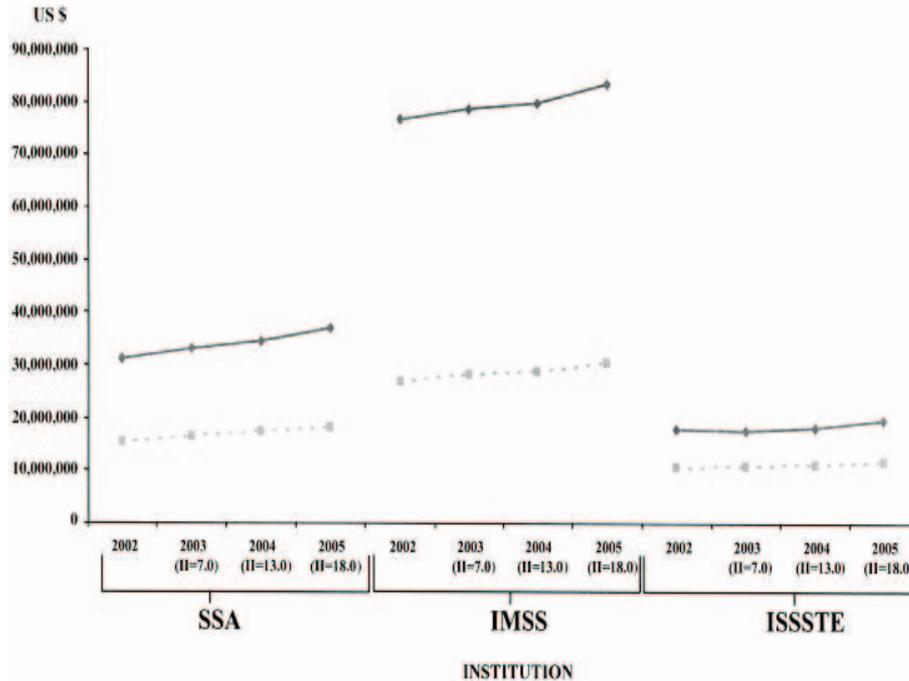


Figura 1.1: Comparación de gastos entre diabetes e hipertensión en los principales centro de salud [13].

razones, el riesgo de desarrollar DMT2 incrementa con la edad, obesidad y carencia de actividad física [14]. Por otro lado, la causa de la DMT1 es principalmente la destrucción de las células β , lo que ocasiona una absoluta deficiencia de insulina. La diferencia entre la complejidad de las causas de los dos tipos de DM es la razón por la cual el presente trabajo sólo aborda la DMT1, a fin de establecer algunas bases para el estudio de nuevas alternativas de terapia para el tratamiento de esta enfermedad.

1.2 Terapias recientes para el tratamiento de la DM

El descubrimiento de la insulina y su introducción como tratamiento de la DMT1 a principios de la década de 1920, llevó a conclusiones de que el manejo de esta enfermedad fatal estaba resuelto. Sin embargo, en pocas décadas, se manifestó

un espectro de complicaciones de la DM. Esto dio pie a la búsqueda de nuevas terapias para el tratamiento de la DM. Se han desarrollado, desde una amplia gama de preparaciones de insulina, hasta estrategias terapéuticas; todo a fin de imitar, en la mayor medida posible, la liberación pancreática de insulina en sujetos sanos. La terapia típica de la DM1 consiste de inyecciones subcutáneas de insulina, la dosis es especificada por un médico de acuerdo con la situación del paciente. La frecuencia del suministro de ésta depende de las actividades y los hábitos alimenticios de la persona, lo que significa que, cuando el paciente presente un incremento de glucosa en su sangre, se inyecte la cantidad de insulina que le especificó el médico. Este tratamiento está fundamentado en información previa que tiene el médico sobre el comportamiento del metabolismo del paciente, y pruebas heurísticas para determinar la cantidad de insulina suficiente para mantener el nivel de glucosa del paciente en índices normales (70-120 mg/dl, rango llamado euglicemia). Si bien esta terapia ayuda a mantener al paciente estable, trae implicaciones a largo plazo debido a que usualmente se inyecta una cantidad de insulina diferente a la recetada por el médico. Inclusive, aún cuando la cantidad de insulina inyectada sea la recetada, no se sabe de manera concreta si esta cantidad es la requerida por el cuerpo del diabético en ese momento; esta diferencia conlleva complicaciones secundarias, por ejemplo, se ha reportado que un tratamiento típico de DM1 durante mucho tiempo, está asociado con daño, disfunción y falla de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y basos sanguíneos [14]. En la actualidad se está en la búsqueda de una mejora en el tratamiento de la DM en un sentido médico. Para ello se ha recurrido a diversas formulaciones, por ejemplo, inicialmente la insulina era extraída de ganado porcino [15], pero más recientemente, la tecnología de ADN recombinante [16], [17] ha permitido la obtención de la insulina mediante técnicas moleculares, logrando hacer modificaciones a sus características farmacocinéticas (las llamadas insulinas análogas [18]). Esto, aunado con nuevas formas de monitoreo de glucosa y liberación

de insulina, promete un panorama más alentador en el tratamiento de la DM [22]. Inclusive se han propuesto formas alternativas de suministro a partir de las nuevas formulaciones de insulina [19].

En la más reciente década, se ha tratado de abordar a la DM como un problema de control, las primeras publicaciones en reuniones científicas en esta área empiezan a aparecer a principios de la década de 1990 (ver por ejemplo [29]); mientras que apenas en el último lustro han sido reportadas en revistas técnicas del ámbito en control y sistemas dinámicos [21]. Antes de eso, el problema había sido atacado exclusivamente por médicos.

En la actualidad, se ha observado que tener un control de la concentración de glucosa en la sangre reduce costos en los tratamientos de complicaciones relacionadas con este padecimiento [23]. Por ejemplo, un estudio clínico hecho por *The Diabetes Control and Complications Trial research Group*, mostró que un tratamiento intensivo de control de glucosa disminuye un 76% el riesgo de retinopatía, 50% en nefropatía y 60% neuropatía [?]. Por este motivo surge el interés de buscar terapias que permitan tener mayor control sobre el nivel de glucosa. Es aquí donde la teoría de control encuentra un nicho de aplicación en el diseño de leyes de control que permitan determinar la cantidad de insulina que requiere un diabético, en un momento determinado. Esto a través de la implementación de controladores en lazo cerrado que, mediante la medición del nivel de glucosa en la sangre, determinen la cantidad necesaria de insulina a inyectar. Esto a lo largo del día, permitiría que el comportamiento de la metabolización de glucosa en un diabético fuera más cercana al de una persona sana.

1.3 Breve revisión de modelos matemáticos y controladores continuos propuestos

El primer paso para afrontar el problema de la DM es comprender los procesos involucrados en el metabolismo de la glucosa. De esta manera se inició una

búsqueda de modelos matemáticos que representen el metabolismo de la glucosa en humanos. Desde hace más de cuarenta años se han propuesto diversos modelos, la mayoría de los cuales consisten en modelos compartimentales, idea que permite representar los procesos fisiológicos facilitando su comprensión sin perder la complejidad de su esencia. En 1961 se propuso un modelo matemático basado en el balance de masa de glucosa e insulina en un único compartimento [24]; de tal análisis se derivó un sistema de ecuaciones de segundo orden que representan la variación de la concentración de la glucosa y la insulina en tal compartimento. Mas tarde, Ackerman [25] propuso un modelo de tolerancia y utilización de la glucosa oral. Este modelo es el más conocido y es el primero que se utilizó en la investigación de la DM. En la década de los ochenta se reportó un estudio de los factores involucrados en el control de la tolerancia a la glucosa en humanos [26]. Se observaron principalmente dos casos: *la respuesta pancreática y la resistencia a la insulina*. La contribución de la liberación y la acción de la insulina fue medida interpretando la dinámica de la glucosa plasmática y la insulina durante una prueba de tolerancia a la glucosa por la vía intravenosa. Esto en términos de dos modelos matemáticos que representan la cinética tanto de la insulina como de la glucosa. Años después, Sorensen [27] propuso un modelo fisiológico del metabolismo de la glucosa en pacientes con Diabetes Tipo 1. En este modelo se hace uso de la técnica de compartimentos para representar los principales órganos del cuerpo humano involucrados en la dinámica de la glucosa e insulina. Se realizó un análisis del balance de masa en cada uno de los compartimentos considerados para determinar la variación de la concentración de glucosa e insulina. El resultado fue un modelo matemático alineal representado por un sistema de 19 ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, dividido en tres subsistemas que representan la dinámica de la glucosa, la insulina y el glucagon respectivamente; en donde cada variable (llamada también “variable de

estado”) corresponde a la variación de la concentración de la glucosa e insulina respecto a cada compartimento del cuerpo considerado, además de dos variables que representa el efecto contrarregulatorio del glucagón. Los parámetros reportados en este modelo corresponden a los de una persona adulta, de sexo masculino y de 70 kg; es decir, el modelo busca reproducir la dinámica de la glucosa e insulina para un paciente diabético que cumpla tales características. Más tarde, Puckett [28] propuso un modelo de la dinámica de la Diabetes, basado en la idea de compartimentos de Sorensen [27]. En tal modelo, a diferencia del propuesto por Sorensen [27], se incluyen submodelos de procesos importantes para el metabolismo de la glucosa, tales como la absorción gástrica de la glucosa y la absorción subcutánea de la insulina.

En cuanto a diseño de controladores, se han hecho algunos esfuerzos en este sentido. En la década de 1990, Fisher [29] propuso un controlador basado en técnicas matemáticas de optimización del modelo de Bergman [26] para determinar programas de infusión de insulina; teniendo como base los resultados de la optimización matemática, un algoritmo de control semi-cerrado, Fisher propuso una liberación continua de insulina [29]. Mas tarde, en 1999, Parker *et al.* [33] propusieron un algoritmo de control en lazo cerrado basado en control predictivo a partir del modelo compartimental. Este controlador predictivo, fue diseñado para mantener al paciente con DMT1 en niveles euglicémicos [33]. Después, Doyle III *et al.* [34], mejoró el trabajo anterior mediante un controlador robusto H_∞ , a fin de mejorar la aproximación a los puntos de euglicemia utilizando el modelo dinámico de la glucosa e insulina propuesto Sorensen. Tiempo después, Ruiz-Velázquez *et al.* [21] hicieron una propuesta de control de glucosa en la sangre basada en técnicas robustas de H_∞ , pero sobre el seguimiento del comportamiento de la glucosa de una persona sana en un intervalo de tiempo determinado utilizando, de igual manera, el modelo de compartimental. En cada una de las referencias mencionadas se puede observar la importancia que tienen los modelos, ya que de ellos depende, en gran medida el

diseño del controlador.

1.4 Un modelo por compartimentos como objeto de estudio

El modelo más utilizado para representar al metabolismo de la glucosa e insulina en el contexto de control fue reportado por Sorensen en 1985 [27]²; debido a la técnica compartimental, en este modelo se considera el análisis de balance de materia en los órganos y tejidos donde la dinámica de glucosa e insulina es más significativa. Sin embargo, surgen algunas preguntas en torno a este modelo, ¿el modelo de la dinámica glucosa-insulina es una herramienta viable para la representación del metabolismo de la glucosa en pacientes con DMT1?, ¿el modelo puede ser modificado a fin de representar el metabolismo de glucosa en diabéticos tipo 1 con características diferentes a las especificadas por Sorensen?, ¿el modelo cuenta con propiedades necesarias para ejercer control sobre alguna (o algunas) de sus variable(s)?. A partir de estos cuestionamientos, surge el interés de hacer un análisis del modelo de la dinámica glucosa-insulina [27]; es decir, estudiar sus características dinámicas (existencia y unicidad de las soluciones, continuidad de las soluciones con respecto a cambios en condiciones iniciales y parámetros, existencia y estabilidad de puntos de equilibrio). Además mostrar el análisis de sensibilidad paramétrica, a fin de conocer las condiciones sobre los parámetros que permiten modificar las soluciones del sistema de tal manera que éste pueda representar a una gama más amplia de pacientes con DMT1. Y también de hacer un análisis sobre las características de accesibilidad, controlabilidad y observabilidad desde la perspectiva de control geométrico.

La organización de la tesis es como sigue. En el Capítulo 2 se describirá el modelo de la dinámica glucosa-insulina, se comentará su estructura y se mencionarán sus principales características. En el Capítulo 3 se expondrá un análisis

² *En adelante se hará referencia a este modelo como “modelo de la dinámica glucosa-insulina”*

de las propiedades fundamentales del sistema de ecuaciones diferenciales que forman el modelo. En este capítulo también se trata con el estudio de sensibilidad paramétrica de la solución del sistema a fin de encontrar las condiciones necesarias para modificar algunos parámetros a fin de poder representar personas con DMT1 con características diferentes a las especificadas inicialmente. El análisis de las propiedades geométricas del mismo está en el Capítulo 4. La discusión de los resultados, las conclusiones del trabajo, así como una propuesta de trabajo futuro se encuentran en el Capítulo 6. Finalmente, los Apéndices contienen la nomenclatura utilizada así como la clasificación de los parámetros involucrados en el modelo de la dinámica glucosa-insulina, además de algunos cálculos de respaldo de los Capítulos 3 y 4.

Capítulo 2

DESCRIPCIÓN DEL MODELO DE LA DINÁMICA GLUCOSA-INSULINA

Para el lector con poca experiencia en terminología médica-biológica, pero aún con amplio dominio en lo referente a sistemas dinámicos y de control muchas palabras serán ajenas. No obstante, toda vez que la intención es claridad en la transmisión de ideas, bajo el entendido de la limitación de espacio se sugiere al lector interesado en detalles sobre términos médicos, biológicos o fisiológicos el libro Berne de [1] y también el sitio <http://clasicas.usal.es/dicciomed/>. A lo largo del presente capítulo se incluirán las referencias necesarias para esclarecer conceptos o bien donde se hayan reportado los resultados aludidos.

2.1 Anatomía funcional del páncreas

El páncreas es una glándula propia de los animales vertebrados que, en la mayoría de ellos, es compacta o lobulada. La glándula está situada junto al intestino delgado y tiene uno o varios conductos excretores que desembocan en el duodeno. Existen cúmulos de células (llamados islotes) que se distinguen por el tipo de hormona que secretan. Las principales hormonas que producen los islotes pancreáticos son insulina y glucagon. Estas hormonas son reguladoras del metabolismo, juntas coordinan la índole del consumo de nutrientes procedentes de los alimentos, así como el flujo de sustratos endógenos durante el ayuno mediante acciones sobre el hígado, tejido adiposo y masa muscular.

Las células que producen la insulina y el glucagon están entremezcladas en pequeños islotes distribuidos por todo el páncreas. Esta proximidad les permite ejercer una influencia mutua sobre sus secreciones. Los islotes están formados por un 60% de células β , productoras de insulina, y un 25% de células α , productoras de glucagon. El resto de las células de los islotes secretan diversos péptidos con funciones gastrointestinales [1].

2.1.1 Localización de los islotes en el páncreas y su papel funcional

La insulina y el glucagon se secretan como respuesta a la entrada de nutrientes y a los secretagogos gastrointestinales, igual que las enzimas del páncreas acinar. Las hormonas de los islotes pueden ejercer efectos paracrinos sobre las células acinares próximas, así como influirse mutuamente a través de uniones herméticas y uniones comunicantes entre las células endócrinas. La localización de los islotes (ver Figura 2.1) permite la conducción de la secreción de insulina y glucagon hacia las venas pancreáticas y, a través de ellas, a la vena porta, donde se reúnen con el flujo de llegada por la circulación esplácnica de los nutrientes procedentes de la comida. Esta situación hace que el hígado, órgano central del tráfico de nutrientes, esté expuesto a concentraciones más altas de estas hormonas que los tejidos periféricos. También permite al hígado regular la cantidad de insulina y glucagon que llega a los tejidos periféricos, al extraer cantidades variables de estas hormonas durante su primer paso a través del órgano.

En general, la insulina y el glucagon se secretan recíprocamente, y de la misma manera actúan; sin embargo, cuando se necesita a uno no suele necesitarse al otro. La deficiencia de insulina define la DM1, mientras que la deficiencia aislada del glucagon es prácticamente desconocida en medicina.

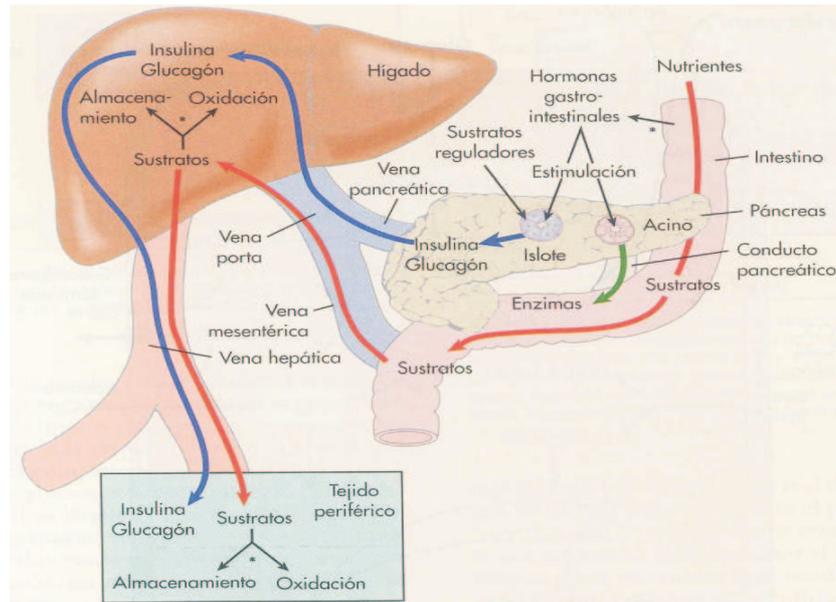


Figura 2.1: Esquema de la localización central de los islotes pancreáticos [1].

2.1.2 El metabolismo de la glucosa en las células β estimula la secreción de insulina

El estimulador más importante de la liberación de la insulina es la glucosa (ver Figura 2.2). El mecanismo es el siguiente: 1) Un transportador específico de glucosa (GLUT2) facilita su rápida difusión al interior de las células β y mantiene una concentración intracelular de glucosa idéntica a la del fluido intersticial. 2) La enzima glucocinasa actúa como sensor de glucosa, controlando su tasa de utilización. 3) Los productos del metabolismo de la glucosa, incluidos ATP (Adenosín Trifosfato), nicotina-adenina dinucleótido fosfato (NADH) y la forma reducida de NADH (NADPH), aumentan y cierran un canal K^+ sensibles al ATP. 4) Esto desencadena la apertura de canales Ca^{++} regulados por voltaje [2]. La elevación de Ca^{++} intracelular incrementa y desencadena la exocitosis, proceso de expulsión de moléculas del interior de la célula. 5) Además de provocar la liberación de insulina, la glucosa estimula la síntesis de la hormona al acelerar la tasa de transcripción del gen de la insulina y la tasa de traducción de su ARN mensajero maduro.

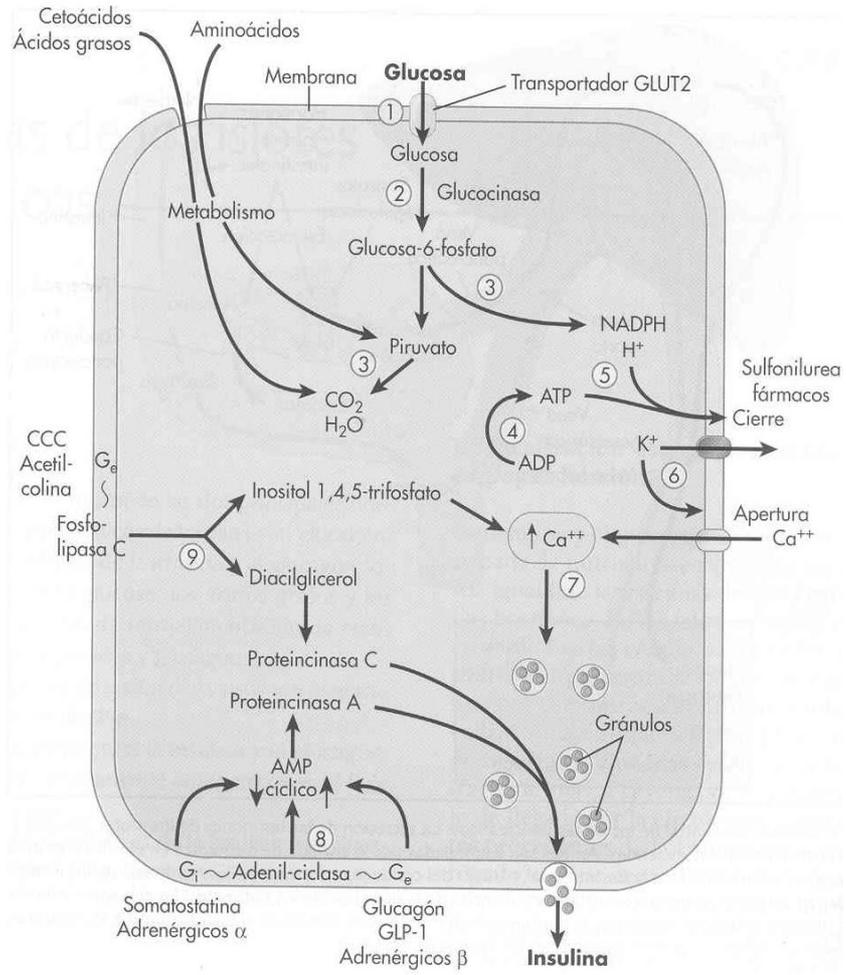


Figura 2.2: Regulación de la secreción de insulina por la célula β [1].

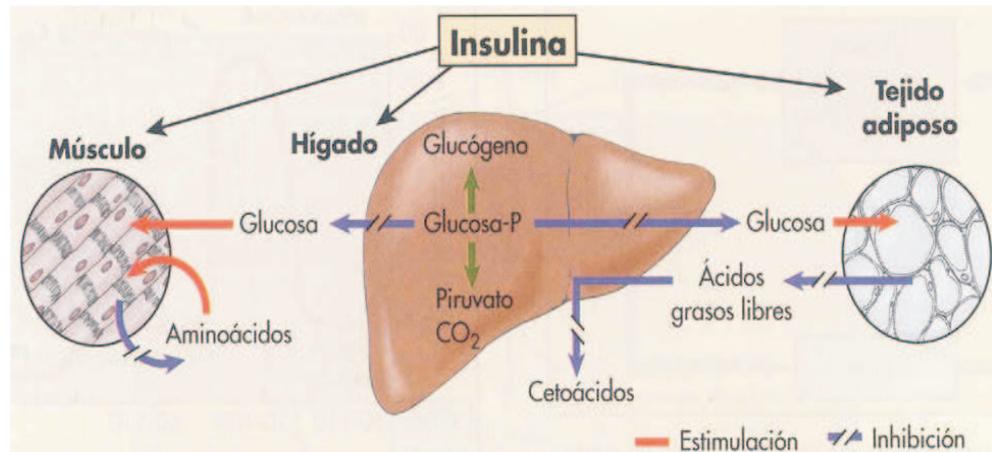


Figura 2.3: Efecto de la insulina sobre el flujo global de carbohidratos [1].

2.1.3 Acciones de la insulina

La principal función de la insulina es facilitar el almacenamiento de sustratos e inhibir su liberación (ver Figura 2.3). Por tanto, la insulina secretada o administrada disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa, ácidos grasos libres, cetoácidos y aminoácidos. Los principales lugares de acción insulínica son el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Bajo la estimulación insulínica, la tasa normal de utilización de glucosa por los tejidos periféricos aumenta entre cinco y seis veces. Simultáneamente, la producción hepática de glucosa desciende muy por debajo de la mitad. La mayor parte de la captación extra de glucosa se produce en el músculo y una pequeña fracción en el tejido adiposo. Aproximadamente, el 75% de esta glucosa se convierte en glucógeno y sólo entre el 25% experimenta glucólisis y oxidación terminal a dióxido de carbono. La insulina, sin embargo, triplica la tasa absoluta de oxidación de glucosa.

2.1.4 Acciones del glucagon

La secreción de glucagon se relaciona mediante una retroalimentación de la estimulación hepática de glucosa (la cual es su principal función) y el mantenimiento de sus valores plasmáticos. Por tanto, la hipoglucemia (disminución de la cantidad

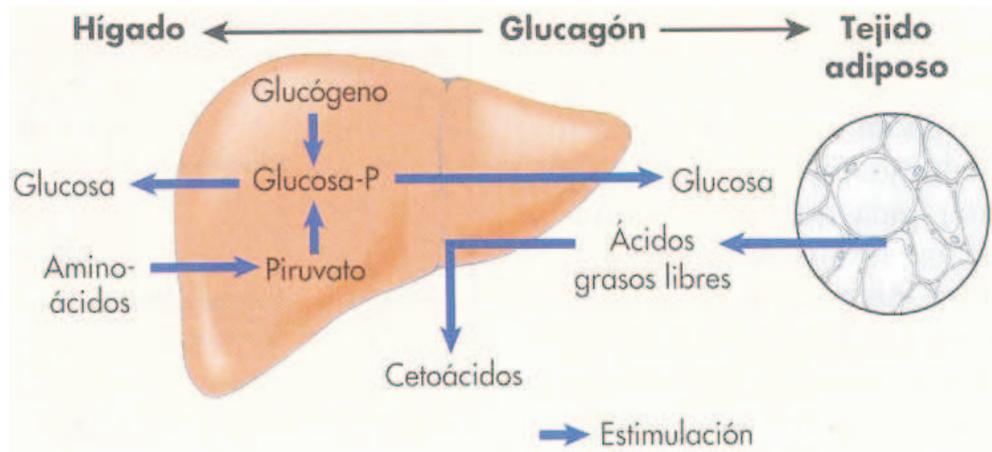


Figura 2.4: Efecto del glucagón sobre el flujo global de carbohidratos [1].

normal de glucosa en la sangre), provoca inmediatamente un aumento de dos a cuatro veces en la concentración plasmática de glucagón, a partir de cifras basales de 100 pg/ml, y la hiperglucemia (incremento de la cantidad normal de glucosa en la sangre) suprime su secreción en más del 50%. Estos efectos de la glucosa se ven reforzados por la insulina de forma independiente, posiblemente a través de una acción paracrina en el propio islote. Así la insulina (estimulada por la glucosa) inhibe directamente la secreción de glucagón; en caso contrario, cuando no hay insulina incrementa el efecto estimulador de los niveles bajos de glucosa sobre la secreción de glucagón. El glucagón favorece la movilización de la glucosa, más que su almacenamiento (ver Figura 2.4) De hecho, el glucagón puede ser la principal hormona reguladora de la producción hepática de glucosa, mientras que la principal función hepática de la insulina es el de contrarrestar el efecto del glucagón. En este sentido es que el glucagón presenta un efecto contrarregulatorio.

El comportamiento dinámico de la insulina y el glucagón determinan la regulación de la glucosa en la sangre, mediante los mecanismos especificados en las subsecciones 2.1.3 y 2.1.4. Desde 1960 se han dirigido esfuerzos para obtener una

representación matemática del sistema definido por la interacción de las dos hormonas y la glucosa, el modelo de la dinámica glucosa-insulina es el que ha considerado una mayor cantidad de procesos relacionados con el metabolismo de la glucosa. En seguida se muestra una descripción general de este modelo.

2.2 Aspectos generales del modelo de Sorensen

En 1985, Sorensen¹ desarrolló un modelo fisiológico del metabolismo de la glucosa en humanos, específicamente para un hombre con las siguientes características: sexo masculino adulto, 1.70 m de estatura, 70 kg. de peso. La metodología utilizada por Sorensen consistió en dividir el cuerpo humano en varias secciones (llamadas compartimentos), los cuales representan los órganos anatómicos y tejidos donde se lleva a cabo, de manera principal, la actividad metabólica de la glucosa. A esta técnica de modelado se le llama por compartimentos, y es utilizada para modelar procesos complejos, mediante división de subprocesos de estructura más simple, relacionados entre sí. Sorensen propone estudiar la dinámica del metabolismo de la glucosa, mediante el análisis de balance de materia en cada uno de los compartimentos; esto es, el comportamiento de la glucosa y de las hormonas responsables de su regulación (insulina y glucagon) en cada uno de los compartimentos.

Mediante el análisis de balance de materia se obtuvieron las ecuaciones matemáticas que representan, en cada compartimento, el flujo de sangre, el intercambio de materia entre los compartimentos y los procesos metabólicos relacionados con la producción y la absorción de la glucosa, insulina y glucagon. Como resultado de tal análisis se obtuvo un sistema de 19 ecuaciones diferenciales ordinarias alineales de primer orden dividido en tres subsistemas que modelan la dinámica de la glucosa, insulina y glucagon respectivamente. Los procesos fisiológicos relacionados fueron

¹ *A lo largo de este capítulo se omitirá la referencia de la tesis de Sorensen [27] para evitar repeticiones que hagan tediosa la lectura.*

cuantificados haciendo uso de datos clínicos reportados en la literatura. La utilización de varios compartimentos, donde se represente el metabolismo de la glucosa en distintos órganos y tejidos del cuerpo, permite tener una mejor aproximación de la dinámica de la glucosa con respecto a los modelos (llamados mínimos) donde se representaba en un sólo compartimento la cinética de la glucosa en el plasma [24], [25].

2.2.1 Modelo de la glucosa

El modelo de la dinámica glucosa-insulina en personas con DMTI fue desarrollado por Sorensen a teniendo como base el de una persona sana (no diabéticas), el cual consiste de tres bloques: modelo de glucosa, modelo de insulina (sobre el que se ponen condiciones para DMT1) y modelo de glucagon. En la Figura 2.5 se muestra la representación esquemática realizada por Sorensen para el modelo de glucosa.

En la Figura 2.5 se muestra que el cuerpo fue dividido en seis compartimentos fisiológicos: 1) el cerebro representa al sistema nervioso central 2) el corazón y los pulmones, que representan la parte donde se lleva a cabo el mezclado del volumen vascular al corazón, pulmones y arterias; 3) periferia, representa el músculo esquelético y el tejido adiposo; 4) el intestino, donde se realiza la absorción de la glucosa de la ingesta; 5) el hígado, órgano donde se realiza el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno; y 6) el riñón, cuya principal función es la limpieza y el equilibrio químico de la sangre. Las flechas que conectan los compartimentos fisiológicos representan la dirección del flujo sanguíneo. Esta representación esquemática proporciona el conjunto mínimo de compartimentos fisiológicos para aislar los procesos metabólicos a nivel de órganos y tejidos. Los procesos fisiológicos que determinan la producción y absorción de glucosa en diferentes compartimentos, en general, ocurren a una tasa constante o a una tasa que es modelada de manera lineal debido a los cambios en la concentración de glucosa, insulina y glucagon. A tales procesos fisiológicos se les llaman tasas metabólicas. Por medio de estas tasas

Modelo de Glucosa

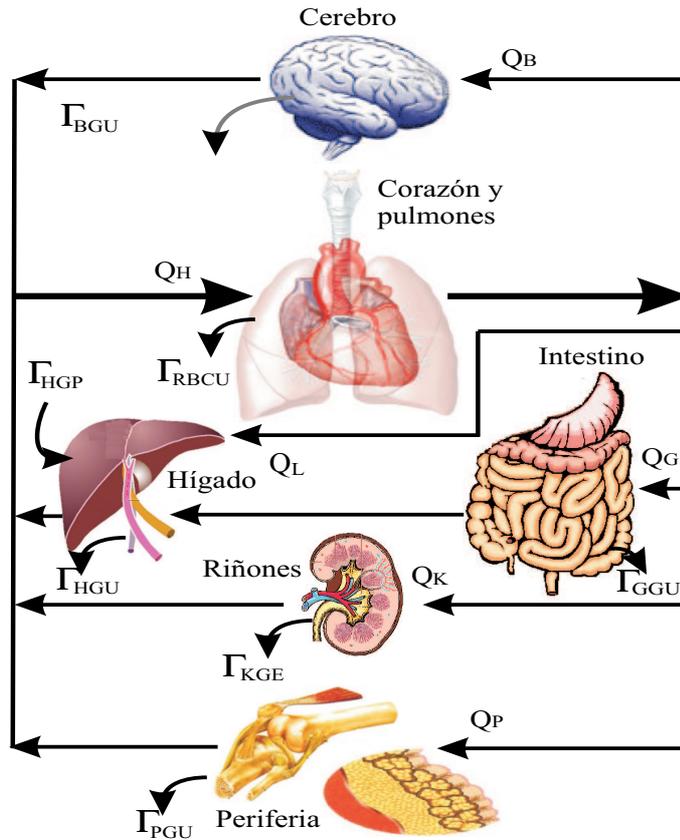


Figura 2.5: Modelo fisiológico por compartimentos del metabolismo de glucosa (la notación utilizada se muestra en el Apéndice A).

metabólicas, las cuales dependen de la insulina y el glucagon, se logra acoplar el modelo de glucosa a los modelos de insulina y glucagon.

El balance de masa para el modelo de glucosa (ver Figura 2.5) da como resultado un conjunto de ocho ecuaciones diferenciales ordinarias simultáneas con una parte algebraica debido al modelado de las tasas metabólicas de producción y absorción de glucosa. En seguida se muestra el subsistema de ecuaciones del modelo de glucosa, las unidades de masa se expresan en miligramos ya que usualmente las concentraciones de glucosa se dan en estas unidades. La nomenclatura utilizada se muestra en el Apéndice A.

Cerebro (tejido vascular):

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

Cerebro (tejido intersticial):

$$\dot{G}_{BI} = \frac{1}{T_B}(G_{BV} - G_{BI}) - \frac{\Gamma_{BGU}}{V_{BI}} \quad (2.2)$$

Corazón y pulmones:

$$\dot{G}_H = \frac{1}{V_H^G}(Q_B^G G_{BV} + Q_L^G G_L + Q_K^G G_K + Q_P^G G_{PV} - Q_H^G G_H - \Gamma_{RBCU}) \quad (2.3)$$

Hígado:

$$\dot{G}_L = \frac{1}{V_L^G}(Q_H^G G_H + Q_G^G G_G - Q_L^G G_L + \Gamma_{HGP} - \Gamma_{HGU}) \quad (2.4)$$

Riñones:

$$\dot{G}_K = \frac{Q_K^G}{V_K^G}(G_H - G_K) - \frac{\Gamma_{KGE}}{V_K^G} \quad (2.5)$$

Periferia (tejido vascular):

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

Intestino:

$$\dot{G}_G = \frac{Q_G^G}{V_G^G}(G_H - G_G) + \frac{\Gamma_{GGU}}{V_G^G} \quad (2.7)$$

Periferia (tejido intersticial):

$$\dot{G}_{PI} = \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{PI}}(G_{PV} - G_{PI}) + \frac{\Gamma_{PGU}}{V_{PI}} \quad (2.8)$$

2.2.2 Modelo de insulina

El esquema fisiológico para obtener el modelo de la dinámica de la insulina, mostrado en la Figura 2.6, es muy similar al de la glucosa (Figura 2.5). De igual manera, el cuerpo es dividido en los mismos compartimentos fisiológicos; sin embargo, ya no se considera el acceso a los espacios de tejido extravascular en los compartimentos de cerebro ya que un estudio hecho por Davson y Spaziani [35], muestra que la barrera de estructura capilar de sangre en el cerebro es impermeable al paso de la insulina en el fluido cerebro-espinal; entonces el espacio de fluido intersticial del cerebro se omite en el análisis de la dinámica de la insulina. Las ecuaciones de balance de masa para el modelo de insulina generan un subsistema de siete ecuaciones diferenciales ordinarias lineales, excepto por la ecuación de la concentración de insulina en el hígado, que contienen un término alineal correspondiente al modelado de la liberación pancreática de insulina, sin embargo, como se trata de un modelo para DMT1, tal término se considera nulo. Por conveniencia, las unidades de masa que se utilizan son miliunidades de insulina.

Cerebro:

$$\dot{I}_H = \frac{Q_B^I}{V_B^I}(I_H - I_B) \quad (2.9)$$

Corazón y pulmones:

$$\dot{I}_H = \frac{1}{V_H^I}(Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H) \quad (2.10)$$

Intestino:

$$\dot{I}_G = \frac{Q_G^I}{V_G^I}(I_H - I_G) \quad (2.11)$$

Hígado:

$$\dot{I}_L = \frac{1}{V_L^I}(Q_H^I I_H + Q_G^I I_G - Q_L^I I_L + \Gamma_{PIR} - \Gamma_{LIC}) \quad (2.12)$$

Modelo de Insulina

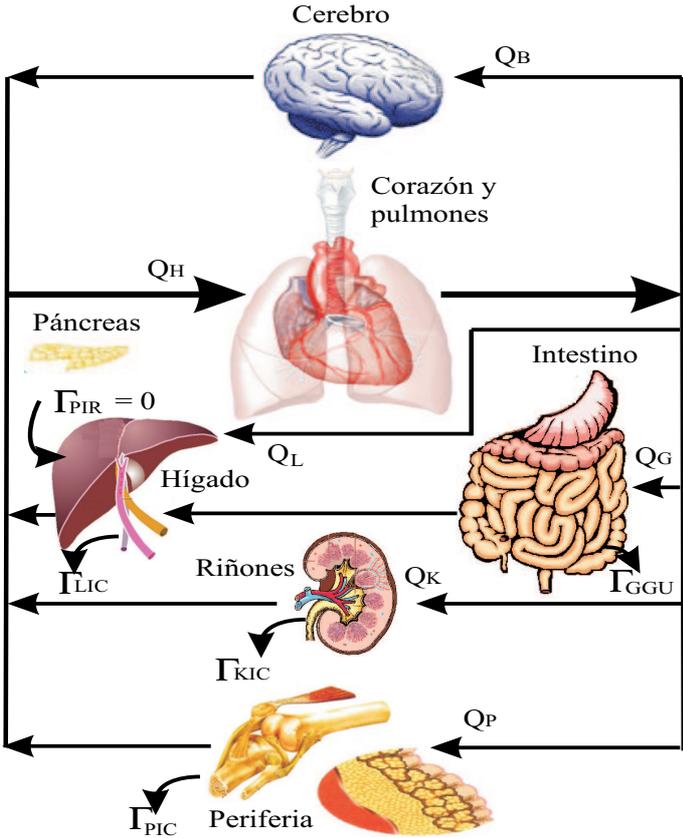


Figura 2.6: Modelo fisiológico por compartimentos para insulina

Riñones:

$$\dot{I}_K = \frac{Q_K^I}{V_K^I}(I_H - I_K) - \frac{\Gamma_{KIC}}{V_K^I} \quad (2.13)$$

Periferia (tejido vascular):

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

Periferia (tejido intersticial):

$$\dot{I}_{PI} = \frac{1}{T_P^I}(I_{PV} - I_{PI}) + \frac{\Gamma_{PIC}}{V_{PI}} \quad (2.15)$$

2.2.3 Modelo de glucagon

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

$$\dot{G}_C = \frac{1}{V_G^{GC}}(\Gamma_{PTR} - \Gamma_{PGC}) \quad (2.16)$$

2.2.4 Tasas Metabólicas

Las tasas metabólicas son los procesos fisiológicos asociados a la producción y absorción de glucosa, insulina o glucagon. En el caso de la glucosa, Sorensen reporta siete tasas metabólicas, seis asociadas a la absorción y una relacionada con la producción: absorción por los glóbulos rojos de la sangre, por cerebro, por intestino, por periferia, por hígado y la secreción urinaria; además de la producción hepática de glucosa. Las tasas metabólicas relacionadas con la insulina son la tasas a la cuales

ésta es removida mediante el hígado, los riñones y/o la periferia; así como la tasa de liberación de insulina pancreática. En cuanto al glucagon, las tasas metabólicas de interés corresponden a la tasa a la cual el glucagon es removido del plasma además de la liberación pancreática de glucagon. El modelo matemático de cada una de las tasas metabólicas anteriormente mencionadas tiene una forma general utilizando términos multiplicativos separables: $\Gamma = M^{\Gamma}(G_C, t)M^I(I, t)M^G(G)r_{basal}$, donde: r es la tasa metabólica de producción o absorción de masa (masa/tiempo), M^{Γ} es el efecto multiplicativo de glucagon (adimensional), M^I es el efecto multiplicativo de la insulina (adimensional), M^G es el efecto multiplicativo de la glucosa (adimensional) y r_{basal} es la tasa metabólica basal (masa/tiempo).

Las funciones del tipo tangente hiperbólica se han utilizado para modelar procesos fisiológicos, debido a que son muy útiles en la representación de las alinealidades sigmoidales que se presentan comunmente en la correlación de datos biológicos. Las funciones sigmoidales tienen la forma matemática general: $M^i(i) = A + B \tanh[C(i - D)]$, donde la i -ésima función multiplicativa se aproximó con datos clínicos ajustando las cuatro constantes A, B, C y D. En seguida se muestran las ecuaciones de las rutas metabólicas propuestas por Sorensen:

Tasas metabólicas de la glucosa:

Tasa de toma de glucosa por el cerebro:

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

Tasa de toma de glucosa por los glóbulos rojos:

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

Tasa de toma de glucosa por los intestinos:

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

Tasa de toma de glucosa por la periferia:

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

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

Tasa producción de glucosa hepática:

$$\Gamma_{HGP} = M_{HGP}^I M_{HGP}^{GC} M_{HGP}^G r_{HGP}^B \quad (2.17)$$

$$\frac{d}{dt}[M_{HGP}^I] = \frac{1}{\tau_I}[M_{HGP}^{I\infty} - M_{HGP}^I] \quad (2.18)$$

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

$$\frac{d}{dt}[f_2] = \frac{1}{\tau_{GC}} \left[\frac{M_{HGP}^{GC_0} - 1}{2} - f_2 \right] \quad (2.19)$$

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

Absorción de glucosa por el hígado:

$$\Gamma_{HGU} = M_{HGU}^I M_{HGU}^G r_{HGU}^B \quad (2.20)$$

$$\frac{d}{dt}[M_{HGU}^I] = \frac{1}{\tau_i}[M_{HGU}^{I\infty} - M_{HGU}^I] \quad (2.21)$$

donde: $r_{HGU}^B = 20$ mg/min, $M_{HGU}^{I\infty} = 2.0 \tanh[0.55I_L^N]$ y $M_{HGU}^G = 5.66 + 5.66 \tanh[2.44(G_L^N - 1.48)]$.

Secreción de glucosa por el riñón:

$$\Gamma_{KGE} = 71 + 71 \tanh[0.11(G_K - 460)] \quad (2.22)$$

para $0 < G_K < 460$ mg/min

$$\Gamma_{KGE} = -330 + 0.872G_K \quad (2.23)$$

para $G_K < 460$ mg/min.

Tasas metabólicas de la insulina:

Tasa de remoción de insulina por el hígado:

$$\Gamma_{LIC} = F_{LIC}[Q_A^I I_H + Q_G^I I_G + \Gamma_{PIR}] \quad (2.24)$$

donde: $F_{LIC} = 0.40$

Tasa de remoción de insulina por el riñón:

$$\Gamma_{KIC} = F_{KIC}[Q_K^I I_K] \quad (2.25)$$

donde: $F_{KIC} = 0.30$

Tasa de remoción de insulina por la periferia:

$$\Gamma_{PIC} = \frac{I_{PI}}{\left[\left(\frac{1-F_{PIC}}{F_{PIC}} \right) \left(\frac{1}{Q_P^I} \right) - \left(\frac{T_P^I}{V_{PI}} \right) \right]} \quad (2.26)$$

donde: $F_{PIC} = 0.15$

Tasa de liberación de insulina:

$$\Gamma_{PIR} = 0 \quad (2.27)$$

para el modelo de una persona con DMT1.

Tasas metabólicas del glucagon:

Remoción de glucagon del plasma:

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

Liberación pancreática de glucagon:

$$\Gamma_{PIR} = M_{PIR}^G M_{PIR}^I r_{PIR}^B \quad (2.28)$$

donde: $M_{P\Gamma R}^G = 2.93 - 2.1 \tanh [4.18 (G_H^N - 0.61)]$ y $M_{P\Gamma R}^I = 1.31 - 0.61 \tanh [1.06 (I_H^N - 0.47)]$

Los parámetros utilizados en los modelos de la glucosa, insulina y glucagon son llamados, por su naturaleza, parámetros hemodinámicos; mientras que los parámetros relacionados a las tasas metabólicas son llamados parámetros metabólicos. La definición de ambos conjuntos de parámetros se encuentra en el Apéndice A.2.

Las ecuaciones (2.1)-(2.16) y (2.18), (2.19) y (2.21) forman el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden (o bien, una ecuación diferencial vectorial ordinaria de dimensión 19) que representa el metabolismo de la glucosa en una persona no diabética (en adelante se hará mención a él como SGIG). Sin embargo, Sorensen ([27] pp. 356) propuso dos consideraciones para que este modelo pudiera representar la dinámica de la glucosa en personas con DMT1:

- 1) Remover el modelo del páncreas para representar la respuesta endógena negativa a la glicemia.
- 2) Fijar las escalas de concentración de las tasas metabólicas tal que la respuesta del diabético sea tal que para alguna combinación local particular de glucosa, insulina y glucagon, la respuesta sea la que la que tendría un diabético en condiciones similares.

2.3 Comentarios sobre el Capítulo 2

En este capítulo se comentan las principales funciones fisiológicas de las hormonas (insulina y glucagon) involucradas en la metabolización de la glucosa, con la finalidad de comprender la fenomenología del modelo de la dinámica glucosa-insulina. La dinámica de tales hormonas (así como de la glucosa) en cada uno de los compartimentos definidos, definen el sistema de 19 ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, en adelante se hará referencia a él como SGIG (Sistema Glucosa-Insulina-Glucagon). También se mencionan en este capítulo las tasas metabólicas, procesos fisiológicos que, por estar asociados a la producción y absorción de glucosa, insulina y glucagon, cobran especial importancia en el análisis del

modelo que se muestra en el Capítulo 3.

Capítulo 3

ANÁLISIS DINÁMICO

A diferencia del capítulo inmediato anterior, el presente se refiere a conceptos y nociones directamente relacionados a sistemas dinámicos. En consecuencia y en congruencia, al lector con poca experiencia en esta área, aunque con amplio dominio en medicina y biología, se le recomienda la lectura del texto de Khalil [36]. A lo largo de este capítulo se citarán las referencias para esclarecer los conceptos y nociones o bien aquellas donde se hayan reportado los resultados aludidos.

3.1 El SGIG: un sistema dinámico

El SGIG definido en el Capítulo 2 es, en general, un sistema dinámico cuyas variables son las concentraciones de glucosa, insulina, glucagon, los efectos de la insulina en las tasas de producción y toma de glucosa en el hígado, así como el efecto del glucagon en la tasa de producción de glucosa en el hígado. El interés de modelar el metabolismo de la glucosa y analizarlo como un sistema dinámico radica en observar la forma en que cambia el estado (conjunto de valores que toman las variables en un momento determinado) de acuerdo a una regla (dada por el lado derecho de las ecuaciones diferenciales del SGIG) que es definida en términos de su condición inicial (valores actuales de las variables). Tal observación está relacionada directamente con la solución de la ecuación diferencial vectorial ordinaria de dimensión 19. En este capítulo se hace un análisis matemático sobre algunas de las propiedades fundamentales del SGIG tales como: *existencia y unicidad de soluciones, y dependencia continua de las soluciones respecto de condiciones iniciales*

y de parámetros. La verificación de estas propiedades es esencial para determinar si el SGIG es un modelo matemático viable para representar el metabolismo de la glucosa.

3.2 Existencia y unicidad de soluciones

Para representar al SGIG en espacio de estados considere la siguiente definición: $x_1 := G_{BV}$, $x_2 := G_{BI}$, $x_3 := G_H$, $x_4 := G_L$, $x_5 := G_K$, $x_6 := G_{PV}$, $x_7 := G_G$, $x_8 := G_{PI}$, $x_9 := I_B$, $x_{10} := I_H$, $x_{11} := I_L$, $x_{12} := I_K$, $x_{13} := I_{PV}$, $x_{14} := I_G$, $x_{15} := I_{PI}$, $x_{16} := G_C$, $x_{17} := M_{HGP}^I$, $x_{18} := f_2$, $x_{19} := M_{HGU}^I$

Como se puede observar, las variables que comprenden el modelo compartimental propuesto por Sorensen [27], son concentraciones de glucosa, insulina y glucagon, así como tasas metabólicas; por lo que se supone que cada una de las variables toma valores en algún subconjunto de R . De lo anterior se establece la siguiente suposición:

Suposición 1 Existe un dominio de definición del SGIG, el cual es un conjunto D de elementos de la forma $x = (x_1, \dots, x_{19})$ tal que:

$$D = [\underline{x}_1, \bar{x}_1] \times \dots \times [\underline{x}_{19}, \bar{x}_{19}] \subseteq R^{19} \quad (3.1)$$

donde, $x_i \in [\underline{x}_i, \bar{x}_i] \subseteq R$. ∇

Haciendo uso de esta nomenclatura, el SGIG puede ser representado en forma afín por medio de la siguiente ecuación diferencial vectorial de orden 19:

$$\dot{x} = f(x; \pi_0, \eta_0), \quad x(t_0) = x_0 \quad (3.2)$$

donde x , x_0 , $f(x; \pi_0, \eta_0) \in D$, f es el campo vectorial del SGIG, x_0 es la condición inicial, $\pi_0 \in \Pi \subseteq R^{50}$, $\eta_0 \in H \subseteq R^{33}$ son los valores nominales de parámetros

hemodinámicos y metabólicos respectivamente, reportados por Sorensen [27]. Considerando los parámetros nominales, así como la definición de variables de estado, el SGIG es el siguiente:

$$\begin{aligned}
f_1(x) &= 1.685x_3 - 2.297x_1 + 0.612x_2 \\
f_2(x) &= 0.476x_1 - 0.476x_2 - 15.555 \\
f_3(x) &= 0.427x_1 - 3.166x_3 + 0.913x_4 + 0.731x_5 + 1.094x_6 - 0.724 \\
f_4(x) &= 0.099x_3 + 0.402x_7 - 0.501x_4 + 6.175x_{17}(2.7 \tanh(0.389x_{16}) - \\
&\quad x_{18})(1.42 - 1.41 \tanh(0.006x_4 - 0.308)) - 4.505x_{19}(1 + \\
&\quad \tanh(0.024x_4 - 3.611)) \\
f_5(x) &= 1.53x_3 - 1.53x_5 - 10.721 \tanh(0.11x_5 - 50.60) - 10.721 \\
f_6(x) &= 1.451x_3 - 2.748x_6 + 1.296x_8 \\
f_7(x) &= 0.901x_3 - 0.901x_7 - 1.785 \\
f_8(x) &= 0.2x_6 - 0.2x_8 - 0.005x_8(7.03 + 6.52 \tanh(0.015x_{15} - 1.967)) \\
f_9(x) &= 1.73x_{10} - 1.73x_9 \\
f_{10}(x) &= 0.454x_9 + 0.909x_{11} + 0.727x_{12} + 1.06x_{13} - 3.151x_{10} \\
f_{11}(x) &= 0.094x_{10} + 0.378x_{14} - 0.789x_{11} \\
f_{12}(x) &= 1.411x_{10} - 1.835x_{12} \\
f_{13}(x) &= 1.418x_{10} - 1.874x_{13} + 0.455x_{15} \\
f_{14}(x) &= 0.765x_{10} - 0.765x_{14} \\
f_{15}(x) &= 0.05x_{13} - 0.111x_{15} \\
f_{16}(x) &= (2.93 - 2.10 \tanh(0.041x_3 - 2.5498))(0.105 - \\
&\quad 0.049 \tanh(0.049x_{10} - .4982)) - 0.08x_{16} \\
f_{17}(x) &= 0.048 - 0.045 \tanh(0.077x_{11} - 1.477) - 0.04x_{17} \\
f_{18}(x) &= 0.02 \tanh(0.389x_{16}) - 0.015x_{18} - 0.007
\end{aligned}$$

$$f_{19}(x) = 0.08 \tanh(0.025x_{11}) - 0.04x_{19}$$

donde f_i , $i \in (1, 2, \dots, 19)$ es la i -ésima componente del campo vectorial de (3.2)¹. Para garantizar la existencia de una solución $x(x_0, t) \in D \times R_+$ (tal que D exista y $x(x_0, t)$ satisfaga (3.2)), es suficiente verificar si es una función continua en un punto $x \in D$ y continua por pedazos en $t \in R_+$. Si es así, se dice que la solución existe y es continuamente diferenciable [36]. Para el caso particular que nos ocupa en esta investigación, primero se verifica que las componentes del campo vectorial de (3.2) son funciones inyectivas. Observando la forma de cada componente del campo vectorial, se determinaron las siguientes estructuras generales:

$$\phi_1(x) = \alpha_1^1 x + b_1^1 \quad (3.3)$$

$$\begin{aligned} \phi_2(x) = & \alpha_2^1 x + \alpha_2^2 x \cdot [b_2^1 \tanh(\alpha_2^3 x) + \alpha_2^4 x] [b_2^2 + \\ & + b_2^3 \tanh(\alpha_2^5 x + b_2^4)] + \alpha_2^6 x \cdot [b_2^5 + \\ & b_2^6 \tanh(\alpha_2^7 x + b_2^7)] \end{aligned} \quad (3.4)$$

$$\phi_3(x) = \alpha_3^1 x + b_3^1 \tanh(\alpha_3^2 x + b_3^2) + b_3^3 \quad (3.5)$$

$$\phi_4(x) = \alpha_4^1 x + \alpha_4^2 x \cdot \tanh(\alpha_4^3 x + b_4^1) \quad (3.6)$$

$$\begin{aligned} \phi_5(x) = & \alpha_5^1 x + [b_5^1 + b_5^2 \tanh(\alpha_5^2 x + b_5^3)] [b_5^4 + \\ & b_5^5 \tanh(\alpha_5^3 x + b_5^6)] \end{aligned} \quad (3.7)$$

donde $x \in D$, $\alpha_i^j \in R^{1 \times 19}$ y $b_i^j \in R$ tal que, $i \in \{1, \dots, 5\}$ y $j \in \{1, \dots, 7\}$. Por definición, una función $\phi : D \rightarrow R$ es inyectiva si $\forall x, \tilde{x} \in D$ con $x \neq \tilde{x}$, entonces

¹ Por cuestión de espacio y claridad en la presentación del documento, los coeficientes mostrados en el campo vectorial f están formados por cuatro dígitos. Sin embargo, si el lector desea reproducir los resultados, deberá realizar los cálculos haciendo uso de los parámetros reportados por Sorensen [27] y evitar redondear los resultados, ya que el sistema presenta una sensibilidad alta a variación en el valor de los parámetros.

$\phi(x) \neq \phi(\tilde{x})$. Esta propiedad es discutida para cada función ϕ_i , $i \in \{1, \dots, 5\}$ según los siguientes resultados.

Lema 1 *Sea $\phi_1 : D \rightarrow R$ un mapeo suave dado por la ecuación (3.3). ϕ_1 es inyectiva para $\alpha_1^1 \in R^{1 \times 19}$, con al menos una de las componentes del vector diferente de cero (es decir, ${}_j\alpha_1^1 \neq 0$)² y para la constante real b_1^1 .*

Demostración: Sea ϕ_1 una función dada por (3.3), con $x \in D$, $\alpha_1^1 \in R^{1 \times 19}$ y $b_1^1 \in R$. Considere valores fijos de α_1^1 , b_1^1 , y dos puntos diferentes $x, \tilde{x} \in D$, evaluando en ϕ_1 , $\phi_1(x) = \alpha_1^1 x + b_1^1$ y $\phi_1(\tilde{x}) = \alpha_1^1 \tilde{x} + b_1^1$. Dado que α_1^1 , b_1^1 son fijos, $\alpha_1^1 \neq 0$ y $x \neq \tilde{x}$ entonces $\phi_1(x) \neq \phi_1(\tilde{x})$, de donde se concluye que ϕ_1 es una función inyectiva. ∇

Conjetura 1 *Sea $\phi_i : D \rightarrow R$, $i \in \{2, \dots, 5\}$ un mapeo suave, las estructuras $\phi_i(x)$ están definidas por las ecuaciones (3.4)-(3.7). Cada función ϕ_i , $i \in \{2, \dots, 5\}$ es inyectiva para $\alpha_j^k \in R^{1 \times 19}$ y b_j^k donde $j, k \in \{1, \dots, 7\}$ y $\alpha_j^k, b_j^k \neq 0$.*

Evidencia: Sea $\phi_i(x)$, $i \in \{2, \dots, 5\}$ una función dada por alguna de las estructuras (3.4)-(3.7), es posible observar que estas están formadas por sumas de términos de la forma $\alpha_j^k x$, b_j^k , $\tanh(x)$ y composiciones de ellos, donde $x \in D$, $\alpha_j^k \in R^{1 \times 19}$ y $b_j^k \in R$. La suma de tales términos en las ecuaciones (3.4)-(3.7) proporciona indicios de que, para dos puntos $x, \tilde{x} \in D$ tal que $x \neq \tilde{x}$, la función ϕ_i en cada uno de los puntos tendrá un valor diferente, esto es $\phi_i(x) \neq \phi_i(\tilde{x})$, lo que permite conjeturar que cada una de las funciones ϕ_i , $i \in \{2, \dots, 5\}$ es inyectiva. ∇

Comentario 1 *Las funciones (3.3)-(3.7) representan la forma general de las componentes del campo vectorial del SGIG. De hecho, las componentes f_i , $i = \{1, 2, 3, 6, 7, 9, \dots, 15\}$ tienen la forma general ϕ_1 ; la componente f_4 tiene la forma ϕ_2 ; las componentes f_i tiene la forma de $\phi_4(x)$; y la componente f_{16} tiene la forma de $\phi_5(x)$.*

² Donde el presubíndice j representa la j -ésima componente del vector renglón α_1^1 .

Comentario 2 A lo largo de la tesis se considerará la norma infinito $\|x\|_\infty = \max|x_i|$ para el cálculo de normas, recordando que en espacios Euclidianos las normas son equivalentes.

Lema 2 Suponga que existe un dominio D definido como en (3.1). Sea $f : D \rightarrow R^{19}$ la función definida en (3.2). Dado un $\varepsilon > 0$ existe un $\gamma > 0$ tal que para todo $x, \tilde{x} \in D$, $\|x - \tilde{x}\|_\infty < \gamma$ implica que $\|f(x) - f(\tilde{x})\|_\infty < \varepsilon$, es decir, f es una función continua.

Demostración: Sea f la función definida en (3.2). Considere algún $\varepsilon > 0$ tal que $\|f(x) - f(\tilde{x})\|_\infty < \varepsilon$, como f es una función inyectiva (Lema 1, Conjetura 1), entonces existen $x, \tilde{x} \in D$; además, dado que $\varepsilon > 0$ entonces $f(x) \neq f(\tilde{x})$, por tanto $x \neq \tilde{x}$, lo que implica que $\|x - \tilde{x}\|_\infty \neq 0$ pero menor que una constante $\gamma > 0$, ya que $\|f(x) - f(\tilde{x})\|_\infty < \varepsilon$ y ε es una constante dada. Se concluye, por tanto que f es una función continua. ∇

Conjetura 2 Sea $f : D \rightarrow R^{19}$ la función definida en (3.2). Existe una constante real L tal que f es Lipschitz, es decir, dados $x, \tilde{x} \in D$, f satisface $\|f(x) - f(\tilde{x})\|_\infty \leq L\|x - \tilde{x}\|_\infty$ para todo $x, \tilde{x} \in D$ en una vecindad U_0 de x , $U_0 \subseteq D$ para los valores nominales $(\pi_0, \eta_0) \in (\Pi \times H) \subset R^{83}$.

Evidencia: La satisfacción de la condición $\|f(x) - f(\tilde{x})\|_\infty \leq L\|x - \tilde{x}\|_\infty$ implica la continuidad de f con respecto a x (Lema 2); esto es, dado que f es continua, entonces para algún $x \in D$ dado un $\varepsilon > 0$, tal que $\|f(x) - f(\tilde{x})\|_\infty < \varepsilon$, implica que existe $\gamma > 0$ donde $\|x - \tilde{x}\|_\infty < \gamma$. Es posible relacionar esto como: $\frac{\|f(x) - f(\tilde{x})\|_\infty}{\|x - \tilde{x}\|_\infty} < \frac{\varepsilon}{\gamma}$, donde $\frac{\varepsilon}{\gamma}$ es una cota superior del conjunto de valores que puede tomar $\frac{\|f(x) - f(\tilde{x})\|_\infty}{\|x - \tilde{x}\|_\infty}$. Debido a la definición del dominio D (ver ecuación (3.1)), se espera que exista una cota mínima superior L de tal conjunto de valores, tal que $\frac{\|f(x) - f(\tilde{x})\|_\infty}{\|x - \tilde{x}\|_\infty} \leq L$; por tanto, se conjetura que f es Lipschitz. ∇

Proposición 1 *Considere un dominio D definido como en (3.1). Sea $f : D \rightarrow R^{19}$ el campo vectorial definido en (3.2). Existe una única solución $x(t) \in D \times R_+$, con $(\pi_0, \eta_0) \in \Pi \times H \subset R^{83}$ constante, para $\dot{x} = f(x, \pi_0, \eta_0)$, $x(t_0) = x_0 \in D$, en $t \in [t_0, t_0 + \delta]$, donde δ es una constante real estrictamente positiva.*

Demostración: La función f definida en (3.2) es continua (Lema 2) y lipschitz (Conjetura 2) por tanto, existe la solución $x(t) \in D \times R$ la cual es única en $t \in [t_0, t_0 + \delta]$, donde t_0 es el tiempo inicial y δ es una constante seleccionada tal que, $\delta \leq \min \left\{ t_0 - t_1, \frac{r}{Lr+h}, \frac{\rho}{L} \right\}$, donde L es la constante de Lipschitz, r es el radio de una bola cerrada B tal que $x \in B$, $h = \max_{t \in [t_0, t_1]} \|f(t, x_0)\|$, t_1 es escogida tal que $[t_0, t_0 + \delta] \subset [t_0, t_1]$, y $\rho < 1$ con $\delta < \frac{\rho}{L} \cdot \nabla$

La existencia y unicidad de la solución del SGIG asegura que en cualquier instante de algún intervalo de tiempo, las concentraciones de glucosa, insulina, glucagon y las tasas metabólicas (partiendo de un valor inicial dado) tendrán un valor específico y único. Además su dinámica a lo largo del tiempo está determinada por el campo vectorial $f(x)$.

3.3 Dependencia continua de las soluciones con respecto a condiciones iniciales y parámetros

Como se vió en la Proposición 1 de la Sección 3.2, existe una única solución para el SGIG a partir de una condición inicial $x(t_0) = x_0 \in D$, definida en un intervalo de tiempo $[t_0, t_0 + \delta]$. Ahora bien, los estados del SGIG son concentraciones de sustancias (glucosa, insulina y glucagon) en algunos órganos del cuerpo, si se selecciona un punto como condición inicial, se asocia a ella una solución del sistema definida en un intervalo de tiempo y cuyo valor en el primer instante coincide con el de la condición inicial establecida. Sin embargo, en general no es común que la condición inicial coincida con el valor establecido, aunque sus valores sean muy cercanos. Por esta razón, es importante garantizar que la solución del SGIG siga

existiendo aun frente a variaciones en el valor de la condición inicial. Por otro lado, cualquier solución de (3.2) depende directamente de los valores nominales de parámetros (π_0, η_0) , sin embargo, es necesario garantizar que, aun y cuando existan variaciones en los parámetros tal que éstos sean muy cercanos a los nominales, la solución siga existiendo y esté muy cercana a $x(t, \pi_0, \eta_0, x_0)$. Estas dos propiedades se tratan en el siguiente resultado (Teorema 2.6 en [36]).

Proposición 2 *Sea f una función continua en (x, π_0, η_0) y localmente Lipschitz en x . Sea $x(t, \pi_0, \eta_0)$ una solución de (3.2) con $x_0 = (t_0, \pi_0, \eta_0) \in D$. Suponga que $x(t, \pi_0, \eta_0)$ está definida y pertenece a D para todo $t \in [t_0, t_1]$. Entonces, dado $\varepsilon \geq 0$, existe $\delta \geq 0$, tal que si $\|\tilde{x}_0 - x_0\| \leq \delta \wedge \|(\pi, \eta) - (\pi_0, \eta_0)\| \leq \delta$ existe una única solución $\tilde{x}(t, \pi, \eta)$ de (3.2) definida en $[t_0, t_1]$, con $\tilde{x}(t_0, \pi, \eta) = \tilde{x}_0$ tal que $\tilde{x}(t, \pi, \eta)$ satisface:*

$$\|\tilde{x}(t, \pi, \eta) - x(t, \pi_0, \eta_0)\| \leq \varepsilon \quad (3.8)$$

para todo $t \in [t_0, t_1]$.

Demostración: Del Lema 2 se sabe que la solución f es continua, por tanto se puede definir el conjunto V como

$$V = \{(t, x) \in [t_0, t_1] \times D \mid \|\tilde{x} - x(t, \pi_0, \eta_0)\| \leq \varepsilon\} \quad (3.9)$$

Por otro lado, de la Conjetura 2 se sabe que f es Lipschitz en x definida en V con constante de Lipschitz real y constante L , entonces:

$$\|f(x, \pi, \eta) - f(x, \pi_0, \eta_0)\| \leq \alpha \quad (3.10)$$

para todo $(t, x) \in V$ y para todo $\|(\pi, \eta) - (\pi_0, \eta_0)\| \leq \beta$. Finalmente, por el Teorema 2.5 de [36], ε está dado por:

$$\varepsilon = [L(t - t_0)] + \frac{\alpha}{L} \{exp[L(t - t_0)] - 1\} \quad (3.11)$$

Cumpliendo estas condiciones se asegura que la solución $\tilde{x}(t, \pi, \eta)$ evolucione en V durante el tiempo $[t_0, t_1]$. ∇

3.4 Puntos de equilibrio

Dado que el SGIG consta de 19 variables, la información necesaria para conocer el estado del sistema en un instante consiste en el valor que toma cada una de las variables en tal instante. Se dice que un punto del espacio de estados es de equilibrio si el campo vectorial, evaluado en ese punto, se anula. Matemáticamente, un punto de equilibrio es aquel punto x^* perteneciente al espacio de estados D tal que

$$f(x^*; \pi_0, \eta_0) = 0 \quad (3.12)$$

Conjetura 3 Sea $f : D \rightarrow E$ el campo vectorial definido en (3.2). Entonces \exists un único $x^* \in D$ tal que $\dot{x} = 0$, para alguna constante $(\pi_0, \eta_0) \in (\Pi \times H) \subset R^{83}$.

Evidencia: Mediante la manipulación algebraica de $f(x^*) = 0$ se obtuvo que las componentes x_i^* , $i = 1, \dots, 4, 6, 7, 8, 16, 18$ quedan definidas en función de x_5^* , las componentes x_i^* , $i = 10, \dots, 15$ quedan definidas en función de x_9^* , mientras que las componentes x_{17}^* y x_{19}^* tienen valores constantes. Primero se mostrará que existe un único valor para x_9^* y x_5^* . Considere el campo vectorial f mostrado en la Subsección 3.2, considerando los parámetros nominales definidos por Sorensen ([27]). En el punto de equilibrio $f(x^*) = 0$, analizando cada componente $f_i(x^*)$, $i = 1, \dots, 19$ se obtienen las siguientes relaciones:

$$\begin{aligned} f_1(x^*) &= 0 \Rightarrow x_3^* = 7.01 + x_5^* + 7.007 \tanh(0.11x_5^* - 50.60) \\ f_2(x^*) &= 0 \Rightarrow x_1^* = -4.86 + x_5^* + 7.007 \tanh(0.11x_5^* - 50.60) \\ f_3(x^*) &= 0 \Rightarrow x_4^* = 19.11 + 1.022x_5^* + 12.77 \tanh(0.11x_5^* - 50.60) \\ f_5(x^*) &= 0 \Rightarrow x_2^* = -37.54 + x_5^* + 7.007 \tanh(0.11x_5^* - 50.60) \\ f_6(x^*) &= 0 \Rightarrow x_6^* = 6.88 + 0.9824x_5^* + 6.884 \tanh(0.11x_5^* - 50.60) \end{aligned}$$

$$f_7(x^*) = 0 \Rightarrow x_7^* = 5.03 + x_5^* + 7.007 \tanh(0.11x_5^* - 50.60) \quad (3.13)$$

$$f_8(x^*) = 0 \Rightarrow x_8^* = 6.75 + 0.9636x_5^* + 6.752 \tanh(0.11x_5^* - 50.60)$$

$$f_{16}(x^*) = 0 \Rightarrow x_{16}^* = 4.650 - 3.333 \tanh(-2.260 + 0.0413x_5^* + 0.289 \tanh(0.11x_5^* - 50.60))$$

$$f_{18}(x^*) = 0 \Rightarrow x_{18}^* = -1.307 \tanh(-1.809 + 1.297 \tanh(-2.260 + 0.0413x_5^* + 0.289 \tanh(0.11x_5^* - 50.60))) - 0.502$$

Dado que $f_4(x) = 0.099x_3 + 0.402x_7 - 0.501x_4 + 6.175x_{17}(2.7 \tanh(0.389x_{16}) - x_{18})(1.42 - 1.41 \tanh(0.006x_4 - 0.308)) - 4.505x_{19}(1 + \tanh(0.024x_4 - 3.611))$, sustituyendo las relaciones anteriores en función de x_5^* queda que: $f_4(x_5^*) = -6.86 - 0.011x_5^* - 2.88 \tanh(0.11x_5^* - 50.60) + 13.78(-1.39 \tanh(-1.81 + 1.29 \tanh(-2.26 + 0.04x_5^* + 0.28 \tanh(0.11x_5^* - 50.60))) + 0.5)(1.42 - 1.41 \tanh(-0.19 + 0.006x_5^* + 0.07 \tanh(0.11x_5^* - 50.60)))$. La obtención de x_5^* tal que $f_4(x_5^*) = 0$ se realizó en forma numérica, la Figura 3.1 muestra la gráfica de tal solución numérica, donde se puede observar un único cruce por cero y por tanto un único valor de x_5^* tal que la ecuación se satisfaga. Por otro lado, observando los términos de $f_4(x_5^*)$, es posible encontrar condiciones (las cuales no se incluyen en este trabajo) tales que $f_4(x_5^*)$ sea monótonamente decreciente, para garantizar, de esta manera, que existe un único cruce por cero para todo valor de x_5 . De las relaciones anteriores, x_i^* , $i = 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8$ cumplen con la estructura general $\phi_3(x)$ (ver Ecuación (3.5)); además se puede observar que x_{16}^* y x_{18}^* son composiciones de $\phi_3(x)$. De acuerdo a la Conjetura 1, se evidenció que $\phi_3(x)$ es inyectiva, por tanto, dado un único x_5^* existirá un valor único para x_i^* , $i = 1, \dots, 4, 6, 7, 8, 16, 18$.

De igual manera se obtuvieron relaciones para x_i^* , $i = 10, \dots, 15$:

$$f_9(x^*) = 0 \Rightarrow x_{10}^* = x_9^*$$

$$f_{11}(x^*) = 0 \Rightarrow x_{11}^* = 0.5982x_9^*$$

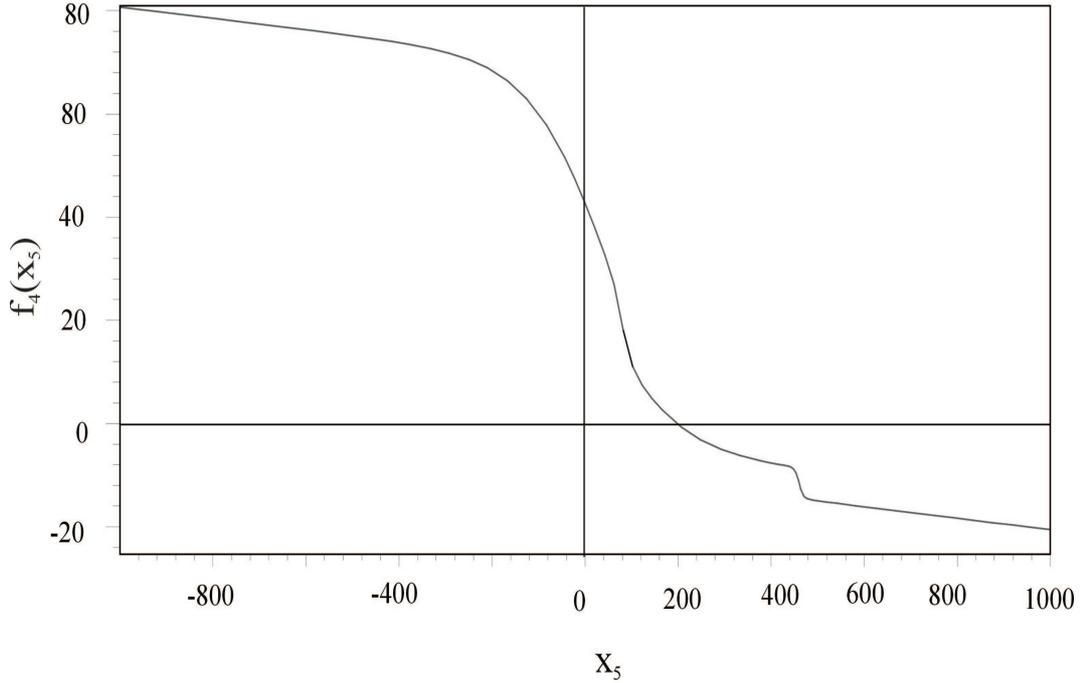


Figura 3.1: Solución numérica de $f_4(x_5^*) = 0$.

$$\begin{aligned}
 f_{12}(x^*) &= 0 \Rightarrow x_{12}^* = 0.7689x_9^* \\
 f_{13}(x^*) &= 0 \Rightarrow x_{13}^* = 0.8496x_9^* \\
 f_{14}(x^*) &= 0 \Rightarrow x_{14}^* = x_9^* \\
 f_{15}(x^*) &= 0 \Rightarrow x_{15}^* = 0.3827x_9^*
 \end{aligned} \tag{3.14}$$

Dado que $f_{10}(x) = 0.454x_9 + 0.909x_{11} + 0.727x_{12} + 1.06x_{13} - 3.151x_{10}$ (ver Subsección 3.2), sustituyendo las relaciones anteriores de x_i^* , $i = 10, \dots, 15$ en $f_{10}(x)$ se tiene que $f_{10}(x^*) = -0.693x_9^*$, en el equilibrio $f_{10}(x^*) = 0$, lo que implica que $x_9^* = 0$. De donde se muestra que existe un único x_9^* y por consiguiente un único valor para x_i^* , $i = 10, \dots, 15$. Por último, de $f_{17}(x^*) = 0$ se tiene que $x_{17}^* = 0$ y de $f_{19}^* = 0$, $x_{19}^* = 0$. Considerando los argumentos anteriores de existencia de un único valor para x_i^* , $i = 1, \dots, 8, 16, 18$; x_i^* , $i = 9, \dots, 15$; f_{17}^* y f_{19}^* , se concluye que existe un único punto de equilibrio $x^* \in D \subseteq \mathbb{R}^{19}$ tal que $f(x^*) = 0$. ∇

La Figura 3.1 muestra la gráfica de la solución numérica de f_4 con respecto a x_5 . El valor de x_5 para el cual $f_4(x)$ es cero (es decir, se elimina la dinámica de la función) es 197.1 mg/dl.

Comentario 3 *A partir del valor de x_5 se obtienen las coordenadas del punto de equilibrio, considerando los parámetros nominales: $x_1 = 185.23$ mg/dl, $x_2 = 152.55$ mg/dl, $x_3 = 197.10$ mg/dl, $x_4 = 207.77$ mg/dl, $x_5 = 197.1$ mg/dl, $x_6 = 193.62$ mg/dl, $x_7 = 195.12$ mg/dl, $x_8 = 189.92$ mg/dl, $x_9 = 0$, $x_{10} = 0$, $x_{11} = 0$, $x_{12} = 0$, $x_{13} = 0$, $x_{14} = 0$, $x_{15} = 0$, $x_{16} = 1.31$ mg/dl, $x_{17} = 2.23$ mg/min, $x_{18} = 0.113$ mg/min, $x_{19} = 0$.*

Las coordenadas del punto de equilibrio proporcionan información acerca del valor de las concentraciones de glucosa, insulina y glucagon en los diferentes compartimentos del cuerpo, que presentará un paciente que cumpla con las características del modelo de la dinámica glucosa-insulina [27] sin ingesta y sin suministro externo de insulina. Estos valores permiten predecir el grado de glucemia que tiene el paciente y determinar si se encuentra en eglucemia, hipoglucemia e hiperglucemia. En la Figura 3.2 se muestra la gráfica de las componentes x_1, \dots, x_{19} de la solución de (3.2), para una condición inicial dada. En esta se puede observar que el SGIG llega al estado estacionario aproximadamente en 500 minutos, para las concentraciones de glucosa y las tasas metabólicas aproximadamente en 200 minutos.

3.5 Estabilidad del punto de equilibrio

Si independientemente de la condición inicial considerada, la solución del SGIG tiende al punto de equilibrio y permanece en una vecindad alrededor de este, entonces se dice que el punto de equilibrio es estable. En general, para sistemas alineales de dimensión n , esta característica se puede observar analizando los valores propios de la matriz jacobiana de f , es decir, obteniendo una linealización del sistema alrededor del punto de equilibrio.

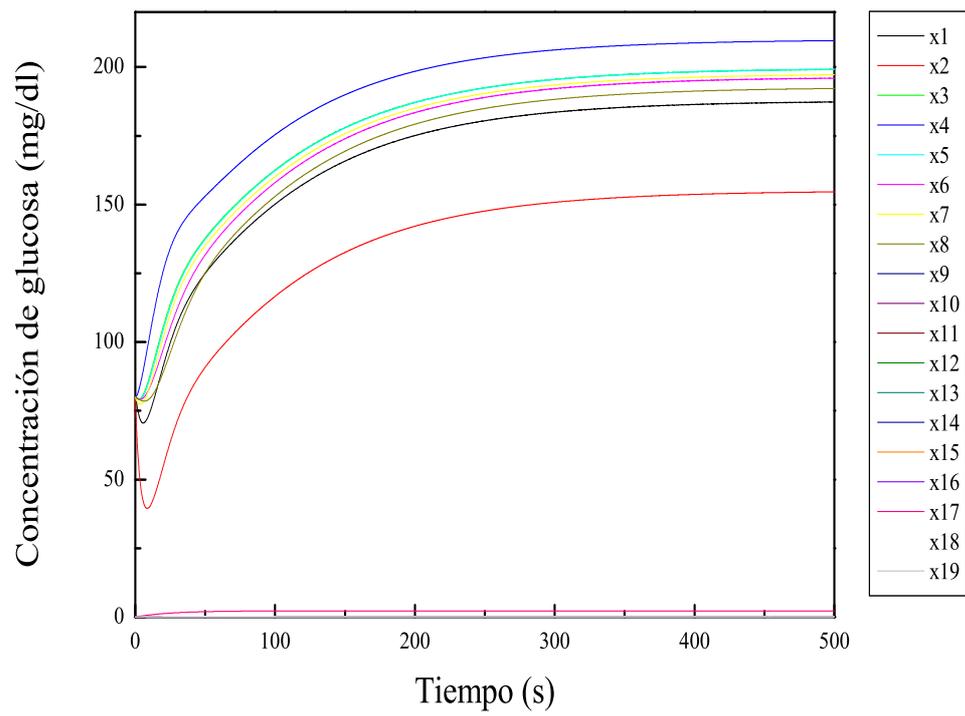


Figura 3.2: Gráfica de la solución $x(t) \in D \times R_+$ del SGIG, para unas condiciones iniciales dadas.

Lema 3 *Suponga que existe un dominio D definido como en (3.1). Considere $x^* \in D$ como el punto de equilibrio de $\dot{x} = f(x; \pi_0, \eta_0)$, con $x_0 = x(t_0)$ como condición inicial, donde $x, x_0 \in D$, y los valores nominales $(\pi_0, \eta_0) \in (\Pi \times H) \subseteq R^{83}$. Sean $\sigma_i, i \in \{1, \dots, 19\}$ los valores propios de la matriz jacobiana en el punto de equilibrio $x^* \in D \subset R^{19}$. Entonces x^* es un punto de equilibrio localmente estable.*

Demostración: Considere el punto de equilibrio dado en el Comentario 3. El cálculo de la matriz jacobiana M se muestra en el Apéndice A.4 y los valores propios de M en x^* son: $\sigma = (-4.6, -2.6, -2.0, -1.0 \pm 0.3i, -0.01, -0.3, -0.1, -4.4, -1.7, -1.8, -0.9 \pm 0.3i, -0.1, -0.08, -0.001, -0.04, -0.01, -0.04)$. Dado que todos los valores propios tienen parte real negativa se concluye que el punto de equilibrio es estable. ∇

En consecuencia el punto de equilibrio del SGIG, bajo valores nominales de parámetros reportados por Sorensen [27], corresponde a un nivel estable de glucosa en un paciente con DMT1. En la Figura 3.3 se muestra los 19 valores propios correspondientes a la matriz jacobiana del SGIG, como se observa en la figura, 15 valores propios son reales y tienen parte real negativa, los otros cuatro valores propios corresponden a dos modos oscilatorios, con parte real negativa también. En la discusión anterior, la estabilidad del punto de equilibrio se puede garantizar de manera global ya que el punto de equilibrio es único.

3.6 Sensibilidad paramétrica

Como se mencionó en la Capítulo 2, el modelo propuesto por Sorensen [27] representa el metabolismo de la glucosa y de la insulina el cuerpo humano, teniendo como información la forma en que varían las concentraciones de glucosa, insulina y glucagon en diferentes órganos y tejidos del cuerpo donde la dinámica de este proceso fisiológico es mas significativa. La representación matemática del modelo

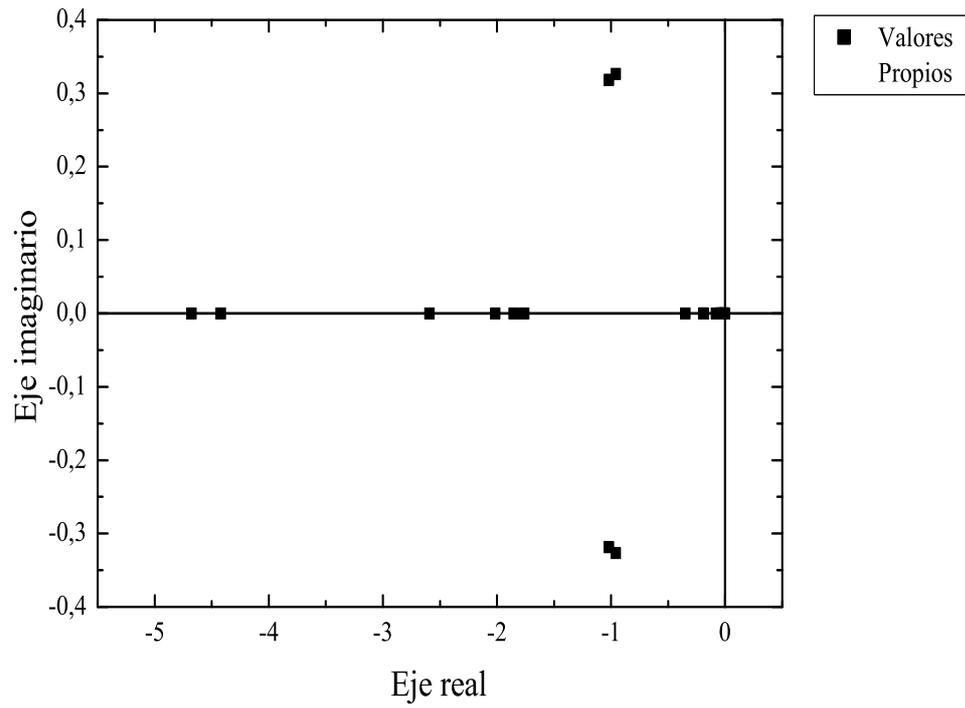


Figura 3.3: Ubicación de los valores propios de la matriz M en el plano complejo para los valores nominales de los parámetros reportado por Sorensen [27].

consiste en ecuaciones diferenciales que definen la mencionada variación de concentraciones a lo largo del tiempo y, asociado a estas ecuaciones, se encuentra un conjunto de parámetros que precisan características específicas del sistema en estudio, tales como volumen y flujo de sangre en el compartimento de interés, entre otros. Tales parámetros se dividieron, como ya se mencionó, en dos conjuntos: 50 hemodinámicos (π_i , $i = 1, \dots, 50$) y 33 metabólicos (η_j , $j = 1, \dots, 33$). Este conjunto de parámetros, en adelante llamados parámetros nominales, permiten que el SGIG represente el metabolismo de glucosa en una persona con DMTI que cuente con las características especificadas en la tesis de Sorensen [27]. Esta situación podría ser una limitante toda vez que el modelo sea capaz de representar el metabolismo de la glucosa en personas con características diferentes. Con esta motivación, en esta tesis se propone realizar un análisis de sensibilidad paramétrica sobre el SGIG para observar si es posible hacer modificaciones sobre los parámetros del sistema de manera que la solución del mismo pueda representar a una persona con DMTI que cuente con características distintas. El análisis de sensibilidad paramétrica proporciona estimaciones de primer orden del efecto de las variaciones de los parámetros en la solución del sistema. Cuantitativamente, este cambio conlleva la modificación de las coordenadas del punto de equilibrio, así como el tiempo que tarda el sistema en aproximarse al estado estacionario. Considerando la fenomenología del SGIG discutida en [27], las tasas metabólicas son de especial importancia en la dinámica de la glucosa, tanto en la producción como en la toma de cada compartimento. Bajo esta justificación se seleccionó al grupo de parámetros metabólicos (parámetros involucrados en las ecuaciones de las tasas metabólicas) para observar como es que sus variaciones afectan a la solución del sistema. Considere la ecuación (3.2) correspondiente al SGIG, considerando únicamente los parámetros metabólicos:

$$\dot{x} = f(x, \eta_0), \quad x(t_0) = x_0 \quad (3.15)$$

donde $x, x_0 \in D$, $t_0 \in [t_0, t_1] \subseteq R_+$ y $\eta_0 \in R^{33}$ es el conjunto nominal de parámetros metabólicos. De la proposición 1 se sabe que existe una única solución $x(t, \eta_0)$ sobre $[t_0, t_1]$; además, la continuidad de f (Lema 1, Conjetura 1) implica que f es continuamente diferenciable en una $x \in D$ y de acuerdo a la Proposición 2 f también es diferenciable con respecto a η . Estas propiedades sobre f implican que la solución $x(t, \eta)$ es diferenciable con respecto a η alrededor de η_0 . De (3.15) se tiene que la solución $x(t, \eta)$ tiene la forma:

$$x(t, \eta) = x_0 + \int_{t_0}^{t_1} f(s, x(s, \eta), \eta) ds \quad (3.16)$$

Diferenciando (3.16) parcialmente con respecto a η y después diferenciando con respecto al tiempo, se obtiene:

$$\dot{S}(t) = A(x, \pi, \eta)S(t) + B(x, \pi, \eta) \quad (3.17)$$

donde $S(t) = \frac{\partial}{\partial \eta} x(t, \eta)$, $A(x, \eta) = \frac{\partial f}{\partial x}(x, \eta)$, $B(x, \eta) = \frac{\partial f}{\partial \eta}(x, \eta)$, $S(t) \in R^{19 \times 33}$, $A(x, \pi, \eta) \in R^{19 \times 19}$ y $B(x, \pi, \eta) \in R^{19 \times 33}$. A $S(t)$ se le llama *función de sensibilidad* y (3.17) es llamada *ecuación de sensibilidad*. En [36] se propone un procedimiento para la solución de (3.17) mediante la ecuación de estados (3.15), con condiciones iniciales $S(t_0) = 0$, $x(t_0) = x_0$ y considerando los parámetros metabólicos nominales η_0 . El acoplamiento de estos dos sistemas de ecuaciones (3.15 y 3.17) genera un sistema de 646 ecuaciones diferenciales (19 estados y 627 correspondientes a de la variación de cada uno de los estados con respecto a cada uno de los 33 parámetros metabólicos) el cual fue resuelto numéricamente utilizando el programa MATLAB. En la Figura 3.4 se muestran las gráficas de la variación de la tercera componente de la solución de (3.2) (Concentración de glucosa arterial, estado x_3) con respecto a cada uno de los parámetros. Debido a que la variación respecto a los parámetros de los estados restantes tiene el mismo comportamiento, se omiten sus gráficas.

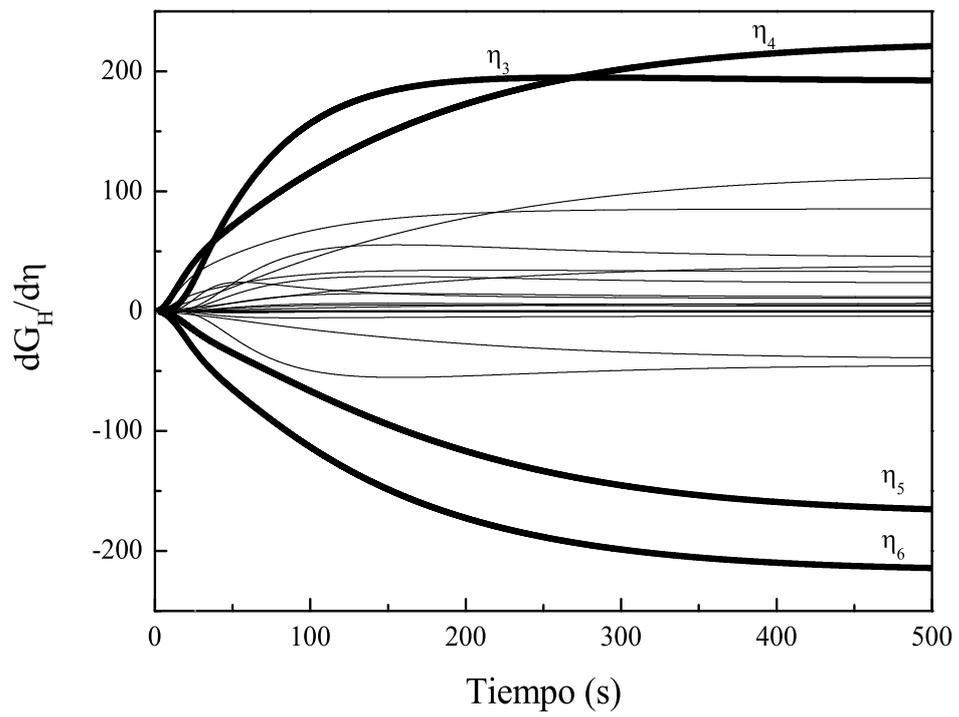


Figura 3.4: Las soluciones del SGIG son mas sensibles a las variaciones de los parámetros η_4 , η_3 , η_6 y η_5 .

Cada curva de la Figura 3.4 representa la dinámica de la variación paramétrica respecto al estado x_3 . Las curvas muestran una respuesta de primer orden dado que, por definición, la función de sensibilidad proporciona una estimación del efecto de las variaciones de los parámetros sobre la solución de SGIG. Cada una de las curvas de la Figura 3.4 muestra una parte transitoria, las curvas que tiene parte transitoria con crecimiento positivo indican que el parámetro hará más sensible a las soluciones si se considera un incremento del parámetro con respecto a su valor nominal. Por otro lado, si la parte transitoria muestra un crecimiento negativo; esto implica que, un decremento en el valor del parámetro ocasionará una mayor sensibilidad de las soluciones. Además, la magnitud de sensibilidad de la solución será menos significativa si la curva se aleja del eje horizontal. Otra característica de las curvas es que, después de un tiempo (parte transitoria), la magnitud de la sensibilidad llega a un estado estacionario, esto indica que después de un tiempo la magnitud en la que afecta la variación del parámetro a las soluciones se mantendrá fija en un valor. Según la discusión anterior, en la Figura 3.4 se puede observar que el parámetro que hace más sensible a las soluciones cuando se hace un incremento positivo de él es η_4 , seguido de η_3 . Mientras que, el parámetro que tienen mayor efecto sobre la solución cuando se realiza un decremento de su valor es η_5 seguido de η_6 . En la Figura 3.5 se muestra como se modifica la curva de la componente x_3 de la solución del SGIG, cuando existe una variación paramétrica de los cuatro parámetros anteriores, en un rango de -250% a +250% con incrementos de 50%.

Las curvas de las Figuras 3.5 y 3.6 representan la variación en el tiempo de x_3 , variando solamente un parámetro de interés (η_4 y η_3 para Figura 3.5 A y 3.5 B; η_5 y η_6 para Figura 3.6 A y 3.6 B respectivamente) y dejando los otros parámetros fijos en sus valores nominales. En la Figura 3.5 se puede observar que cuando se consideró una variación de +100 % de η_4 , el valor de la coordenada x_3 del punto de equilibrio incrementó un +255.14 % con respecto a su valor nominal (ver Comentario 3). Por

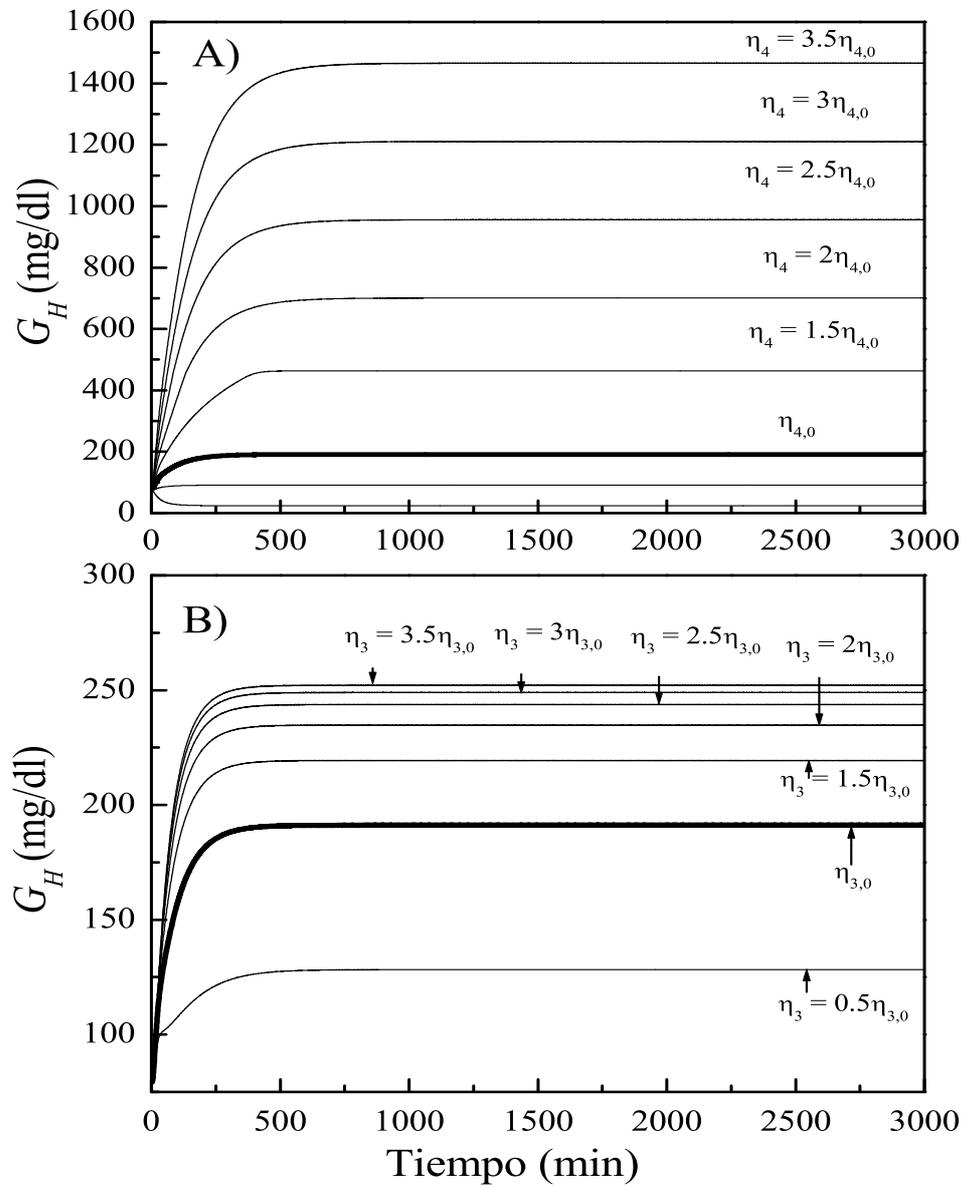


Figura 3.5: Modificación de la tercera componente (x_3) de la solución del SGIG, debida a la variación de η_4 (A) y η_3 (B), dejando fijos los parámetros restantes.

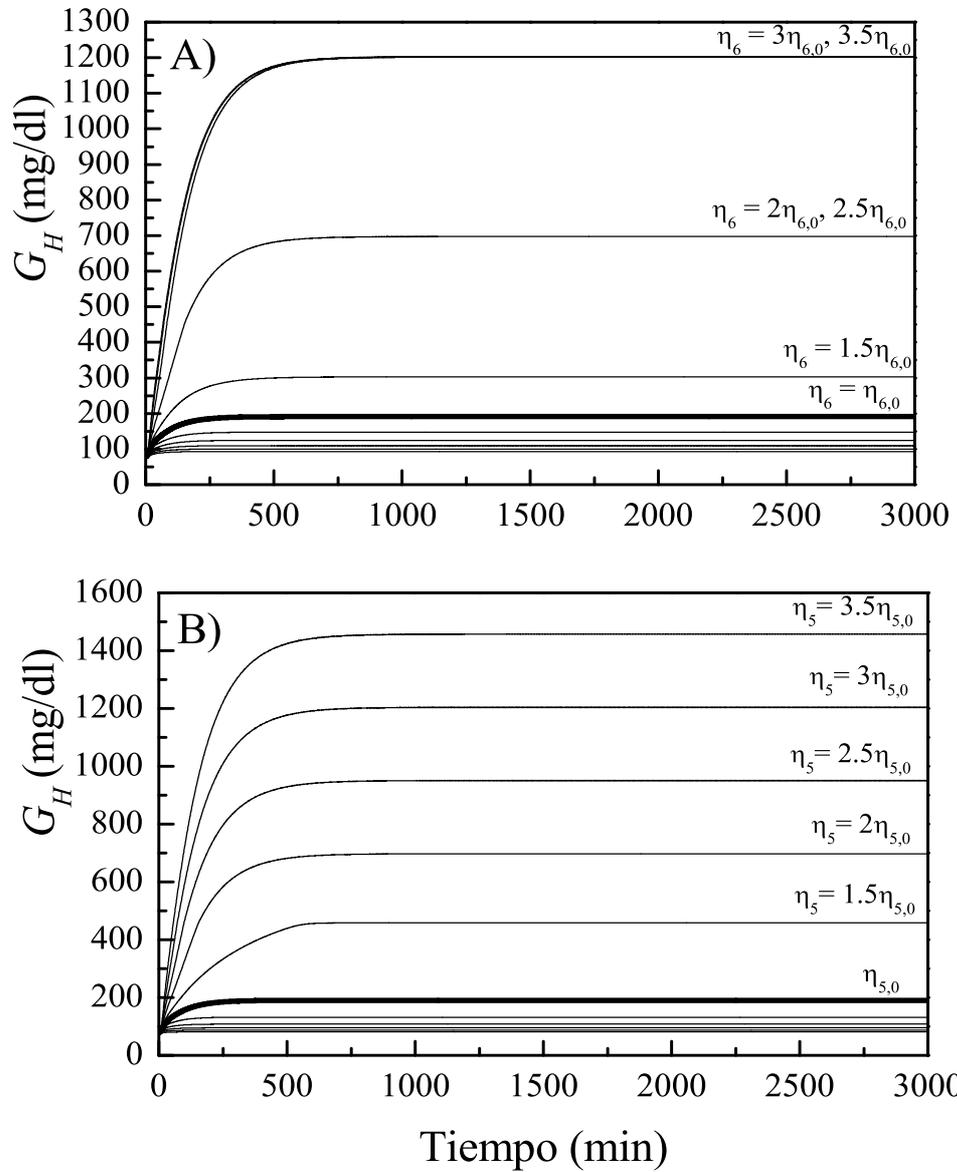


Figura 3.6: Variación en el tiempo de la componente x_3 de la solución del SGIG considerando variaciones de η_5 (A) y η_6 (B), los demás parámetros se quedan en su valor nominal fijo.

otra parte, en la Figura 3.6, es posible observar que cuando se hizo una variación de -100 % de η_5 , el valor de la coordenada x_3 del punto de equilibrio incrementó en un 253.99 % también respecto a su valor nominal.

En el modelo, los cuatro parámetros más significativos se encuentran ubicados en la cuarta componente del campo vectorial (variación de la concentración de glucosa hepática) y, como se mencionó anteriormente, corresponden a parámetros de las tasas metabólicas, específicamente están relacionados con la tasa de producción de glucosa hepática: η_4 , η_5 y η_6 con el efecto de la glucosa en la producción de glucosa y η_3 con el efecto del glucagon en la producción de glucosa hepática. Recordemos que en el hígado es donde se llevan a cabo los principales procesos de la regulación de glucosa, tanto de almacenamiento como de producción, acciones sobre las cuales el glucagon tiene un papel principal debido a su acción contrarregulatoria.

Para garantizar que la modificación en el valor de los parámetros no afecta el carácter único del punto de equilibrio del SGIG, se enuncia el siguiente resultado, basado en el Teorema de la función implícita (Teorema 2.12, [39]):

Corolario 1 *Sea $W \subset D \times H$, un conjunto abierto, donde D es el dominio del SGIG definido como en (3.1) y H es el conjunto de los parámetros metabólicos. Sea f la función continua definida en (3.2), tal que $f(x^*, \eta_0) = 0$ para $(x^*, \eta_0) \in W$. Dado que la submatriz $\frac{\partial}{\partial x} f(x^*, \eta_0)$ de la matriz jacobiana de $f(x, \eta)$, $x \in D$ y $\eta \in H$, en el punto (x^*, η_0) es no singular (es trivial probar esto), entonces existe una vecindad $U \subset W$ de (x^*, η_0) , una vecindad $V \subset H$ de η_0 y una única función suave $\varphi : V \rightarrow D$ tal que $\varphi(\eta) = x$ y $\{(x, \eta) \in U \mid f(x, \eta) = 0\} = \{(\varphi(\eta), \eta) \mid \eta \in V\}$. En particular $f(\varphi(\eta), \eta) = 0$ para todo $\eta \in V$.*

El Corolario 1 muestra que existe una vecindad $V \subset H$ de η_0 de parámetros para los cuales el punto de equilibrio del SGIG continúa siendo único.

Las Figuras 3.7 y 3.8 muestran la modificación de la solución numérica de $f_4(x_5^*) = 0$; variando η_4 (3.7 A) y η_3 (3.7 B). Variando η_6 (3.8 A) y η_5 (3.8 B) respectivamente.

3.7 Comentarios sobre el capítulo

En el presente capítulo se define al SGIG como un sistema dinámico, por lo cual es posible utilizar herramientas de análisis dinámico a fin de obtener información sobre el modelo de la dinámica glucosa-insulina [27]. Principalmente sobre su solución, esto para garantizar que la evolución del SGIG estará definida en un intervalo de tiempo. El análisis del equilibrio permite conocer el valor de las coordenadas del estado para las cuales la dinámica del SGIG es nula, garantizando de esta manera que, una vez que se tenga una perturbación (por ejemplo ingesta) los estados del sistema converjan a un valor de equilibrio (normalmente 80 mg/dl en personas sana). Mas aún, el análisis de estabilidad de dicho punto permite asegurar que, efectivamente el estado converge al valor de equilibrio. Por otro lado, se hizo un análisis de sensibilidad paramétrica mediante el cuál se permite asegurar que, mediante algunas modificaciones en los parámetros nominales del SGIG, este modelo es capaz de representar una variedad más amplia de pacientes diabéticos, incluso aquellos que presenten una hiperglucemia crítica. También se determinó que, ante tales variaciones de parámetros, el equilibrio sigue siendo estable.

Finalmente cabe mencionar que la verificación de las propiedades tratadas en este capítulo (y bajo las condiciones que se establecieron en las pruebas de las propiedades) permite determinar que el modelo de la dinámica de la glucosa-insulina [27], es una herramienta matemática viable para representar el metabolismo de glucosa un individuo de sexo masculino; además que, bajo ciertas modificaciones, es posible ampliar su uso para que pueda representar una variedad mas amplia de personas diabéticas.

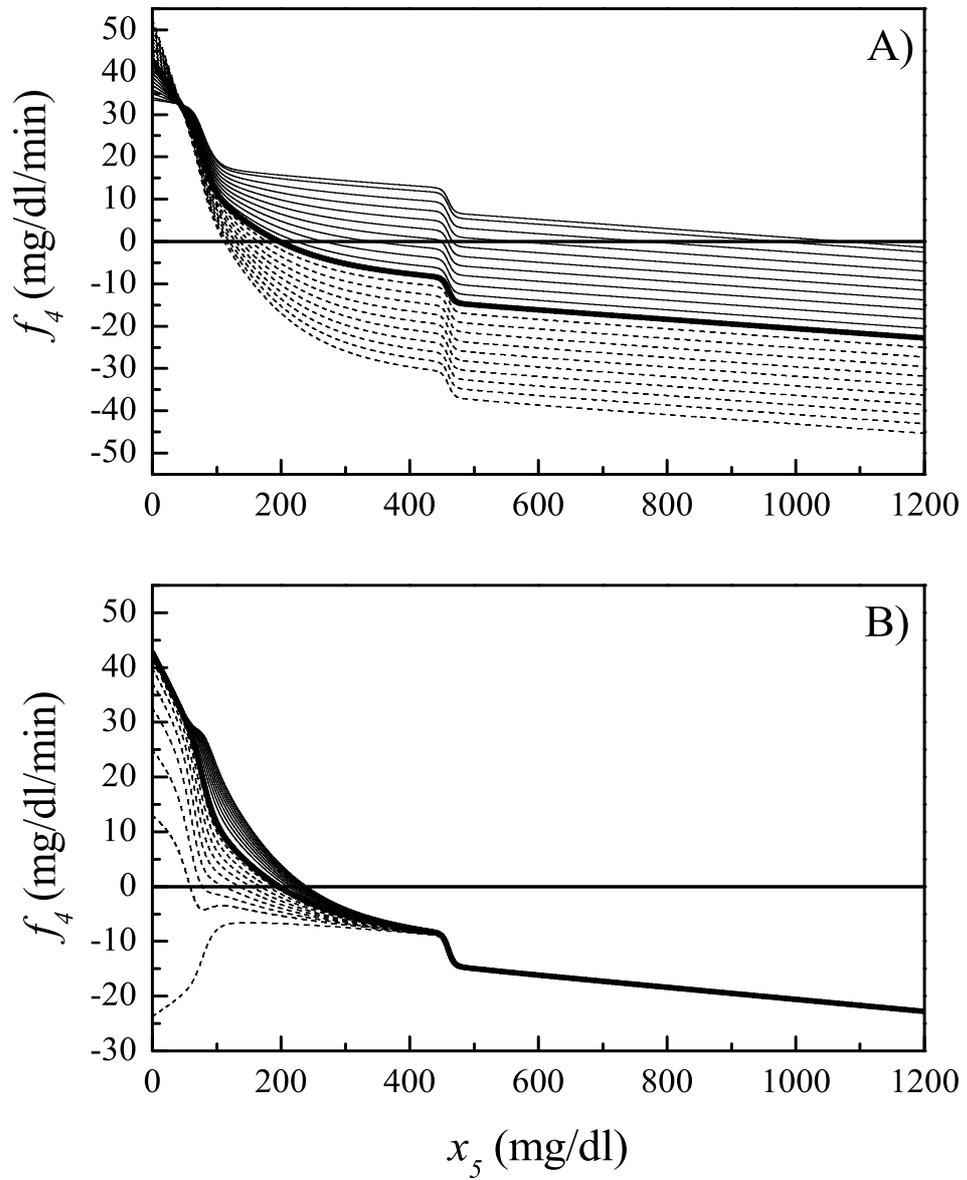


Figura 3.7: Valores de la coordenada x_5^* , tal que $f_4(x^*) = 0$ para algunos porcentajes de variación de η_4 (A) (con los otros parámetros fijos), variando η_3 (B). La línea oscura corresponde al valor nominal de η_4 , η_3 ; la línea continua corresponde a incrementos de η_4, η_3 y la línea punteada clara a decrementos de los mismos.

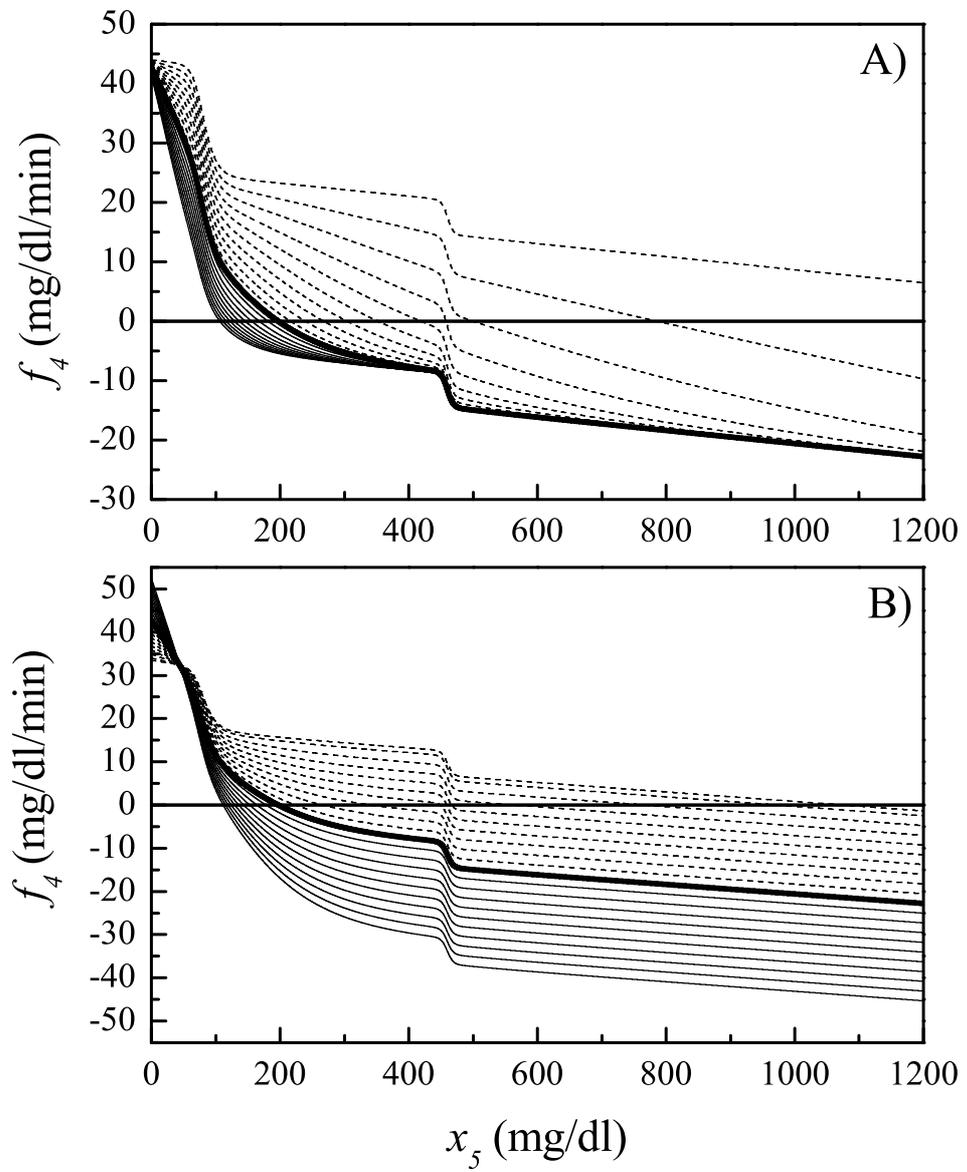


Figura 3.8: Valores de la coordenada x_5^* , tal que $f_4(x^*) = 0$ para algunos porcentajes de variación de η_6 (A), η_5 (B) (con los otros parámetros fijos). Las líneas oscura, continua y punteada corresponden al valor nominal, incrementos y decrementos de η_6 , η_5 , respectivamente.

Capítulo 4

ANÁLISIS DE LAS PROPIEDADES GEOMÉTRICAS DEL SGIG

Al igual que en los dos capítulos inmediatos anteriores, se sugiere al lector interesado la referencia de Sastry [46]; libro para lectores con poca experiencia en análisis de propiedades geométricas de sistemas dinámicos alineales. Citas y referencias necesarias son hechas a lo largo del capítulo.

4.1 Definición del problema de control

Como se mencionó en el Capítulo 1, debido al impacto social que representa la DM, la comunidad científica se ha dado a la tarea de buscar nuevas terapias a fin de mejorar las limitaciones que tienen las estrategias actuales. Existen principalmente las siguientes directrices de estudio: *i) diseño de fármacos*: el principal interés se centra en la obtención de medicamentos glucorregulatorios [30], antihiperglicemiantes [31] y diferentes tipos de insulina para cubrir las diferentes necesidades de los pacientes [32]. *ii) Análisis molecular*: el estudio de interacciones genéticas pueden dar explicación a algunas complicaciones de la DMT1, tal como aterosclerosis, microangiopatía y neuropatía, entre otros. *iii) Diseño de controladores*: en el área de ingeniería biomédica, se ha planteado a la DMT1 como un problema de control. En este sentido se han hecho algunas propuestas: Parker *et al.* [33], propusieron un controlador basado en modelo, así como Ruiz-Velázquez *et al.* [21] y Ramprasad *et al.* [41].

En este capítulo se estudian cuatro casos para el análisis de accesibilidad, controlabilidad y observabilidad del modelo compartimental del metabolismo de la glucosa-insulina de un diabético tipo 1. La motivación de cada uno de ellos está en los diferentes escenarios que se pueden presentar en los pacientes, así como el grado de avance de la enfermedad. Tales casos son planteados a partir de la selección de variables del modelo del dinámica de la glucosa-insulina [27], cuya dinámica pueda ser manipulada para que el nivel de glucosa en una persona con DMT1 se aproxime al nivel de una persona sana. Se propone además un estudio que, mediante técnicas geométricas, garantiza la posibilidad de realizar control retroalimentado en cada uno de los casos, además de reconstruir los estados del sistema a partir de las salidas que es posible medir.

4.1.1 La Diabetes Mellitus como problema de control

Existen diferentes causas relacionadas con el incremento de glucosa en la sangre, por ejemplo, cuando se ingieren carbohidratos. En personas sanas, cuando esto sucede, el páncreas responde mediante la secreción de insulina a fin de transportar la glucosa al interior de las células y ser metabolizada por éstas; o bien, ésta es almacenada en el hígado en forma de glucógeno. Por otro lado, en personas con DMT1 los niveles altos de glucosa prevalecen debido a la carencia de insulina. El tratamiento médico más común para DMT1 es la inyección subcutánea exógena de insulina [42], la dosis y el tipo de insulina son recomendadas por el médico, dependiendo de la situación del paciente. No obstante, en situaciones en donde la enfermedad es avanzada, o bien, en situaciones críticas, el suministro de insulina se hace por vía intravenosa [43], esto para que la hormona llegue directamente al torrente sanguíneo y no a través del proceso de absorción producto de una inyección subcutánea. En el caso opuesto, una persona con DMT1 puede presentar niveles bajos de glucosa (hipoglucemia) que puede ser consecuencia, por ejemplo, de una sobredosis de insulina. En tal situación, es conveniente suministrar glucosa vía oral

para llegar a normoglucemia. Si esto sucede en situaciones críticas, el suministro de glucosa debe ser por vía intravenosa.

En los diferentes escenarios antes mencionados de la DMT1 y su terapia, se identifican las siguientes variables del modelo de la dinámica glucosa-insulina [27] cuya dinámica puede ser manipulada: la concentración de glucosa en el intestino (G_G), la concentración de glucosa arterial (G_H), la concentración de insulina en el tejido vascular de la periferia (I_{PV}), y la concentración de insulina arterial (I_H). La dinámica de G_G puede ser modificada debido a la absorción de glucosa por parte del intestino cuando el presente una ingesta de alimentos; la dinámica de G_H puede ser modificada mediante en suministro intravenoso de glucosa; por otro lado, la dinámica de I_H e I_{PV} puede se modificada debido suministro externo de insulina, arterial y periférico respectivamente, .

La dinámica de las variables de estados seleccionadas (G_G , G_H , I_H e I_{PV}) se ve alterada por las acciones externas mencionadas (ingesta y suministro de glucosa e insulina); esto tiene fundamento en el análisis de balance de materia en los compartimentos correspondientes ya que las acciones externas tienen un efecto aditivo en la dinámica de las variables; sin embargo, la forma en la que cada acción tiene efecto aún está en estudio. En este sentido existen algunos esfuerzos encaminados a modelar la absorción de glucosa en el intestino, así como la absorción periférica de insulina [28]. En este trabajo se trata a las acciones externas como una función de las variables de estado cuya forma es desconocida, pero que modificará la dinámica de la variable que le corresponde. Tales funciones desconocidas serán representadas por la letra griega μ_i , $i = 1, \dots, 4$. Por tanto, la dinámica de las entradas de control seleccionadas (G_G , G_H , I_H e I_{PV}) se ve modificada de la siguiente manera:

$$\dot{G}_G = \frac{Q_G^G}{V_G^G}(G_H - G_G) + \frac{\Gamma_{GGU}}{V_G^G} + \mu_1(x)u_1 \quad (4.1)$$

$$\dot{I}_{PV} = \frac{Q_P^I}{V_{PV}^I}(I_H - I_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I} I_{PV} + \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I} I_{PI} + \mu_2(x)u_2 \quad (4.2)$$

$$\dot{I}_H = \frac{1}{V_H^I}(Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H) + \mu_3(x)u_1 \quad (4.3)$$

$$\dot{G}_H = \frac{1}{V_H^G}(Q_B^G G_{BV} + Q_L^G G_L + Q_K^G G_K + Q_P^G G_{PV} - Q_H^G G_H - \Gamma_{RBCU}) + \mu_4(x)u_2 \quad (4.4)$$

donde \dot{G}_H , \dot{I}_{PV} , \dot{I}_H y \dot{G}_H representan a la dinámica modificada de las variables seleccionadas, debida a la acción externa μ_i , $i = 1, \dots, 4$. Estas ecuaciones son modificaciones de las ecuaciones (2.7), (2.14), (2.10) y (2.3). Bajo estas consideraciones, se seleccionaron cuatro casos de estudio de las propiedades geométricas del modelo de la dinámica glucosa-insulina ante alguna acción externa. Tomando combinaciones de G_G , G_H , I_{PV} y I_H , los casos propuestos son los siguientes:

Caso 1 (*Uso de G_G e I_{PV}*): Corresponde a la condición normal de un diabético, en el que G_G representa a la concentración de glucosa en el intestino e I_{PV} representa la concentración de insulina depositada en el espacio vascular del tejido periférico después de la inyección de insulina por vía subcutánea recomendada por el médico.

Caso 2 (*Uso de G_G e I_H*): En este caso se representa la condición de un paciente en un caso de DMT1 muy avanzada pero no en crisis.

Caso 3 (*Uso de G_H e I_{PV}*): Las pacientes diabéticos pueden presentar condiciones de hipoglucemia crítica, en presencia de una sobredosis de insulina, por tanto, este caso toca esta situación considerando suministro arterial de glucosa.

Caso 4 (*Uso de G_H e I_H*): Cuando un sujeto con DMT1 se encuentra en una situación donde puede alcanzar niveles críticos, tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia. La inyección arterial, tanto de glucosa como de insulina es considerada en la terapia en este tipo de situaciones. En la siguiente sección se presenta

un análisis basado en técnicas geométricas que permite garantizar la posibilidad de ejercer alguna acción de control sobre el SGIG en cada uno de los casos propuestos.

4.1.2 Planteamiento del problema

Desde que la hormona insulina fue aislada por Bantinh y Best en 1922, el suministro exógeno de insulina representó una alternativa de terapia en el tratamiento de la DMT1, la cual es vigente, aunque en la actualidad, la insulina puede ser obtenida mediante técnicas biotecnológicas de ADN recombinante [16]. El objetivo de esta terapia consiste en mantener el nivel de glucosa en la sangre del paciente dentro de los valores que presenta una persona sana; sin embargo, la dosis recomendada obedece a información previa que tiene el médico sobre la situación del paciente y no sobre la condición, tiempo a tiempo, del paciente en cada momento de la inyección. Más aún, no se realiza una comparación del estado actual del diabético con el estado deseado. Es decir, considerando esta terapia, el problema de mantener el nivel de glucosa en sangre en normoglucemia se infiere como un sistema en lazo abierto. En un sujeto sano, la regulación de glucosa se lleva a cabo de manera automática y retroalimentada. Cuando se presenta un incremento en el nivel de glucosa, se activa un proceso en el páncreas tal que las células β del mismo respondan con la secreción de insulina. Una vez que se llega a un nivel dentro de normoglucemia, la secreción de insulina cesa. Adicionalmente, si el nivel de glucosa y su tasa de variación están por debajo de ciertos niveles (70 mg/dl), entonces se activa el mecanismo de producción hepática de glucosa. Esto define un lazo cerrado en el sujeto sano para la regulación de glucosa en sangre.

El interés de una terapia basada en retroalimentación estriba en la posibilidad de contar con un sistema de control cuyo comportamiento sea cercano al de un sujeto sano para todo tiempo en un intervalo finito. En este trabajo se expone el planteamiento de un sistema de control para la regulación de glucosa en sujetos con DMT1. En seguida se muestra un estudio basado en herramientas geométricas, para

garantizar la definición del sistema de control. Específicamente, en este capítulo se propone las condiciones bajo las cuales se garantiza ejercer algún tipo de acción de control sobre el SGIG, considerando la combinación de entradas de control para cada uno de los cuatro casos definidos.

4.2 Análisis geométrico

4.2.1 Algunos comentarios sobre el espacio de estados del SGIG

Para el estudio de las propiedades geométricas se supone la existencia de un dominio D , definido como en (3.1), donde evoluciona el estado del SGIG. Según la naturaleza biológica del SGIG, las componentes que forman el estado del sistema son concentraciones químicas de una sustancia determinada (glucosa, insulina o glucagon); por tanto, el estado toma valores reales estrictamente positivos en cualquier instante de tiempo. Los conceptos de accesibilidad, controlabilidad y observabilidad son características estructurales del sistema de control que permiten definir o delimitar su espacio de estados, en función de las entradas y salidas que se consideran en el problema de control, todo esto desde un punto de vista geométrico.

4.2.2 Aspectos preliminares de control geométrico

El SGIG simboliza, en espacio de estados, a un modelo matemático que representa la metabolización de glucosa de una persona con DMT1 y sus características dinámicas determinan la evolución en el tiempo de las variables definidas en el sistema, así como la forma en la que esta evolución en el tiempo es llevada a cabo. El SGIG sin acciones externas tiene la forma general ¹:

$$\dot{x} = f(x), \quad x(t_0) = x_0 \tag{4.5}$$

¹ Cabe mencionar que en este trabajo los elementos del espacio de estados están dados en coordenadas locales x . Para más detalles ver la Unidad 2 de [39].

donde x, x_0 son elementos del dominio D supuesto y f es la función definida en (3.2). De acuerdo a la definición del problema de control descrito en la sección anterior, se desea que el SGIG sea controlado en cada uno de los casos, mediante la modificación de la dinámica (a través de las funciones μ) de dos variables de estado, dependiendo del caso ($G_G - I_{PV}$, $G_G - I_H$, $G_H - I_{PV}$ o $G_H - I_H$). Según las nociones preliminares de control geométrico, si un sistema tiene más de una señal de entrada, así como de salida, se le llama sistema multivariable de control. Por tanto, el SGIG controlado, puede ser escrito en forma general como:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) + \sum_{i=1}^2 \gamma_i(x)u_i \\ u &= (u_1, u_2) \text{ in } U_U \subset R^2 \end{aligned} \quad (4.6)$$

donde a f, γ_1, γ_2 son los campos vectoriales definidos en D , f es el campo vectorial de deriva (definido en (3.2)) y γ_1, γ_2 son los campos vectoriales de entrada. u_1 y u_2 denotan las funciones de entrada definidas en algún espacio de entradas admisibles U_U . A continuación se muestra la definición de los campos vectoriales de entrada en γ_i cada uno de los casos de estudio.

Caso 1 *Modificación de la dinámica de G_G e I_{PV} : $\gamma_1 \equiv g_1$ y $\gamma_2 \equiv g_2$.*

$$\begin{aligned} g_1(x) &= [g_1^1(x), \dots, g_1^{19}(x)]^T \\ g_1^i(x) &= 0, \quad \forall i \in \{1, \dots, 6, 8, \dots, 19\} \\ g_1^i(x) &= \mu_1(x), \quad i = 7 \end{aligned} \quad (4.7)$$

$$\begin{aligned} g_2(x) &= [g_2^1(x), \dots, g_2^{19}(x)]^T \\ g_2^i(x) &= 0, \quad \forall i \in \{1, \dots, 12, 14, \dots, 19\} \\ g_2^i(x) &= \mu_2(x), \quad i = 13 \end{aligned} \quad (4.8)$$

Caso 2 Modificación de la dinámica de G_G e I_H : g_1 es el mismo del Caso 1 y $\gamma_3 \equiv g_3$.

$$\begin{aligned}
 g_3(x) &= [g_1^3(x), \dots, g_3^{19}(x)]^T \\
 g_3^i(x) &= 0, \quad \forall i \in \{1, \dots, 9, 11, \dots, 19\} \\
 g_3^i(x) &= \mu_3(x), \quad i = 10
 \end{aligned} \tag{4.9}$$

Caso 3 Modificación de la dinámica de G_H e I_{PV} : g_2 es el mismo del Caso 1 y $\gamma_4 \equiv g_4$.

$$\begin{aligned}
 g_4(x) &= [g_1^4(x), \dots, g_4^{19}(x)]^T \\
 g_4^i(x) &= 0, \quad \forall i \in \{1, 2, 4, \dots, 19\} \\
 g_4^i(x) &= \mu_4(x), \quad i = 3
 \end{aligned} \tag{4.10}$$

Caso 4: Modificación de la dinámica de G_H e I_H : g_4 es el mismo del Caso 3 y g_3 el mismo del Caso 2.

Por tanto, para cada uno de los casos se define un sistema de control de la forma de (4.6), con g_1 y g_2 para el Caso 1, g_1 y g_3 para el Caso 2, g_2 y g_4 para el Caso 3; por último, g_3 y g_4 para el Caso 4.

El análisis de accesibilidad y controlabilidad que se presenta a continuación tiene como objeto establecer algunas condiciones sobre los sistemas de control de los cuatro casos, a fin de que el SGIG sea accesible y controlable localmente. Por cuestiones de espacio en el documento, y simplicidad en la presentación, sólo se muestra el análisis correspondiente al primer caso de estudio, en los casos restantes, se verifican las aseveraciones que aquí se hacen.

4.2.3 Accesibilidad local

El análisis de accesibilidad permite conocer los puntos del espacio (o subespacio) de estados a los que puede tener acceso un sistema dado, desde un punto inicial x_0 , cuya trayectoria permanece a una vecindad U_0 de x_0 . En esta sección se discutirán las condiciones para garantizar la existencia del conjunto de estados accesibles, a partir de un punto inicial x_0 . Considere el sistema

$$\dot{x} = f(x) + \sum_{i=1}^2 g_i(x)u_i \quad (4.11)$$

donde $x \in D$, D es un dominio definido como en (3.1), f es el campo vectorial de deriva tal que $f : D \rightarrow R^{19}$, g_i y u_i con $i \in \{1, 2\}$ son los campos de entrada o controlados y las entradas de control (definidas en U_U espacio de entradas admisibles), respectivamente.

Para que se pueda acceder localmente a un estado del sistema a partir de un punto $x_0 \in D$ mediante la aplicación de alguna acción de control, es necesario que el campo vectorial de deriva f y los controlados g_1 y g_2 , generen un espacio vectorial donde el estado pueda evolucionar, esto es, un subespacio del espacio tangente (simbolizado por TD) a un punto x_0 del dominio D . La formación de tal espacio está fundamentado en la definición de un álgebra de Lie de los campos vectoriales f , g_1 y g_2 .

Conjetura 4 *Considere el sistema de control (4.11) y sea $\{f, g_1, g_2\}$ un conjunto formados por los campos vectoriales de deriva y controlados definidos en (4.11). Lie $(\{f, g_1, g_2\})$ es el álgebra de accesibilidad asociada a (4.11) si admite por base al conjunto:*

$$\{[X_1, [X_2, [\dots, [X_{k-1}, X_k] \dots]]] \in \Gamma^\infty(TD) : k \geq 1, X_1, \dots, X_k \in \{f, g_1, g_2\}\} \quad (4.12)$$

donde $\Gamma^\infty(TD)$ es el conjunto de todos los campos vectoriales de clase C^∞ asociados a D .

Evidencia: (4.12) implica que la base del álgebra de Lie formada por f , g_1 y g_2 debe estar formada por éstos campos vectoriales y por todos los corchetes Lie definidos entre ellos y por los corchetes de Lie iterados. Por tanto, para que (4.12) sea base del álgebra de Lie, es necesario que los corchetes de Lie entre los campos vectoriales de $\{f, g_1, g_2\}$ sean elementos de la base. El corchete de Lie entre dos campos vectoriales X, Y (en coordenadas locales) $[X, Y](x)$ está definido como:

$$[X, Y](x) = \frac{\partial Y}{\partial x} X(x) - \frac{\partial X}{\partial x} Y(x) \quad (4.13)$$

Considere el campo vectorial f definido en la Sección 3.2 y los campos controlados definidos en (4.7) y (4.8), para que $[X, Y](x)$ sea elemento de la base de $Lie\{f, g_1, g_2\}$ este debe estar definido. En el Capítulo 3 se estudio la continuidad de f implica la diferenciabilidad continua de f (Lema 2), además es directo observar que f es C^∞ , es decir, infinitamente diferenciable. Por parte del g_1 y g_2 , todos sus componentes son nulas excepto $g_1^7(x) = \mu_1(x)$ y $g_1^{13}(x) = \mu_2(x)$ respectivamente, por tanto, para que el corchete de Lie entre dos campos vectoriales cualquiera de $\{f, g_1, g_2\}$ esté definido, las funciones μ_1 y μ_2 deben ser C^∞ , esta es la condición que se debe cumplir para que los campos vectoriales relacionados con (4.11) formen un álgebra de Lie. ∇

Considere (4.11) y sea $x_0 \in D$, si el espacio vectorial generado en el punto x_0 ($C(x) = span\{f(x), g_1(x), g_2(x)\}$) por los campos vectoriales que forman $Lie\{f, g_1, g_2\}$ resulta ser igual al espacio tangente en tal punto $T_{x_0}D$, entonces se dice que (4.11) es localmente accesible. Para que el sistema (4.11) tenga esta característica de accesibilidad, es suficiente establecer condiciones sobre μ_1 y μ_2 de la suerte que, a parte de ser C^∞ diferenciables, su estructura sea tal que, $dim(C(x) = 19)$ para toda $x \in D$.

4.2.4 Controlabilidad local

Considere el sistema definido por (4.11), el problema de controlabilidad trata con la definición del conjunto de puntos que pueden ser alcanzados a partir de un punto $x_0 \in U_0 \subset D$, en un tiempo finito mediante la acción de una función de control $u = (u_1, u_2) \in U_U$ donde U_U es el espacio de funciones de entrada admisibles. El problema de controlabilidad de sistemas a lineales en un campo de estudio muy activo en el área de la teoría de control, sin embargo, para los propósitos de este trabajo, se establecerán algunas condiciones para que (4.11) sea un sistema simétrico. Para mayor entendimiento de los conceptos involucrados en la conjetura que se trata a continuación, es recomendable que vea la Proposición 3.15 de [39].

Conjetura 5 *Considere el sistema (4.11) y $C(x) = \text{span}\{f(x), g_1(x), g_2(x)\}$. Suponga que $F = \{f + \sum_{i=1}^2 g_i u_i\}$, $u_i \in U_U$ es simétrico, esto es, $X \in F \Rightarrow -X \in F$. Entonces: i) Si $C(x) = T_{x_0}D$ para todo $x \in D$, entonces para toda vecindad $Z \subset D$ de x , y para todo $T > 0$ x pertenece al anterior de un conjunto abierto cuyos elementos son los puntos $x \in D$ para cada uno de los cuales existe una solución del sistema a partir del punto x_0 y por medio de una entrada de control $u \in U_U$. ii) Si D es conexo y $C(x) = T_x D$ para todo $x \in D$, el sistema es controlable*

Evidencia: Para evidenciar esta conjetura, se imponen condiciones, tanto a los campos vectoriales controlados g_1 y g_2 , como un dominio D definido como en (3.1). En cuanto a los campos vectoriales g_1 y g_2 , para que el sistema sea controlable, estos deben ser seleccionados tal que sus componentes permitan definir al (4.11) como un sistema simétrico. Por otro lado, la suposición sobre el dominio D implica que para que el sistema sea controlable, D no va a poder ser representado por la unión disjunta de dos abiertos no vacíos. Debida a la definición supuesta en (3.1), se espera que, en general, el dominio será un conjunto convexo. Por consiguiente, bajo las condiciones y suposiciones anteriores se espera que (4.11) sea controlable. ∇

4.2.5 Observabilidad Local

En las dos secciones precedentes se definió la forma y las características del espacio de accesibilidad y controlabilidad a fin tener información acerca de los elementos del espacio de estados a los que se puede tener acceso, mediante una entrada de control perteneciente al conjunto de entradas permisibles. Ahora bien, el análisis de observabilidad trata con la definición del conjunto de puntos pertenecientes al espacio de estados, que pueden ser estimados a partir de la salida (o salidas) del sistema. En el SGIG, las variables de estado que pueden ser consideradas como salida (es decir, que podemos obtener información de ella de manera explícita) son la concentración de glucosa arterial (x_3) y en el espacio vascular de la periferia (x_6). El concepto de observabilidad tiene como fundamento la relación de equivalencia *Indistinguibilidad* entre elementos del espacio de estados del SGIG, como se verá a continuación.

Considere el sistema de control:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x) + \sum_{i=1}^2 g_i(x)u_i \\ y_i &= h_i(x)\end{aligned}\tag{4.14}$$

donde $x \in D$, D un dominio definido como en (3.1) $i \in \{1, 2\}$ tal que $u = (u_1, u_2) \in U_U \subset R^2$, donde U_U es un conjunto de entradas admisibles y h_i son las funciones de salida del SGIG.

Definición 1 [39]: Un par de puntos $x^a, x^b \in D$, son indistinguibles ($x^a I x^b$) para (4.14) si para cada función de entrada admisible u la función de salida $y(t, 0, x^a, u)$ para $t \geq 0$, del sistema para un estado inicial $x(0) = x^a$, y la función de salida $y(t, 0, x^b, u)$ $t \geq 0$, del sistema para un estado inicial $x(0) = x^b$, son idénticas en su dominio de definición D . El sistema se dice observable si $x^a I x^b$ implica $x^a = x^b$.

Se define ahora el espacio de observabilidad, cuyos elementos serán los estados del sistema que pueden ser observados o estimados a partir de las salida. Dado que se trata de conocer la relación estado-salida del sistema, y la salida del sistema es, en general, una función evaluada en R , entonces, el espacio de observabilidad O en el espacio lineal en (R) de todas las funciones en D conteniendo a h_1, h_2 y las derivadas de Lie de las funciones de salida con respecto a los campos vectoriales del sistema. Tal como en el caso del análisis de accesibilidad y controlabilidad, se hará el análisis de observabilidad para el Caso 1, extendiéndose los resultados para los casos restantes. Para el SGIG se tiene lo siguiente:

Conjetura 6 *Sea el SGIG definido por (4.14), donde f es el campo vectorial de deriva y g_1, g_2 son los campos vectoriales de entrada con. El espacio:*

$O = \{h_1, h_2, L_f h_1(x), L_f h_2(x), L_{g_1} L_f h_1(x), L_{g_1} L_f h_2(x), L_{g_2} L_f h_1(x), L_{g_2} L_f h_2(x), \dots\}$ incluidas las derivadas de orden superior a 1. Si la $\dim(D) = 19$ y $\dim(dO(x)) = 19$, donde 19 es la dimensión del SGIG, entonces (4.14) es observable en x , donde dO es la codistribución de observabilidad definida como

$$dO(x^*) = \text{span}\{dH(x^*) \mid H \in O\} \quad (4.15)$$

Evidencia: Considere el SGIG definido en la Sección 5.2, que define al campo vectorial $f(x)$. Considere las salidas de SGIG como $h_1(x) = x_3$ y $h_2(x) = x_6$. Sea $f(x)$ definido en la sección 3.2, $g_1 = [0^1 \dots 0^6 \mu_1(x) 0^8 \dots 0^{19}]$, y $g_2 = [0^1 \dots 0^{12} \mu_2(x) 0^{14} \dots 0^{19}]$, tal que forman el conjunto de campos vectoriales $\delta_O = \{f, g_1, g_2\}$. Las derivadas de h_1 y h_2 a lo largo de los campos vectoriales de δ_O son:

$$L_f h_1 = \nu_1(x) \quad (4.16)$$

$$L_f^2 h_1 = \nu_2(x) \quad (4.17)$$

$$L_f^3 h_1 = \nu_3(x) \quad (4.18)$$

$$L_f^4 h_1 = \nu_4(x) \quad (4.19)$$

$$L_f^5 h_1 = \nu_5(x) \quad (4.20)$$

$$L_f^6 h_1 = \nu_6(x) \quad (4.21)$$

donde $\nu_1(x) = f_3(x)$; $\nu_2 = 5.643x_{17}(2.7 \tanh(0.38x_{16}) - x_{18})(1.42 - 1.41 \tanh(0.006x_4 - 0.3)) - 5.58 - 0.72x_{19}(5.66 + 5.66 \tanh(0.024x_4) - 3.61) - 7.89 \tanh(0.11x_5 - 50.60) + 1.42x_8 - 3.44x_5 - 6.48x_6 + 13.59x_3 + 0.26x_2 + 0.36x_7 - 2.34_1 - 3.36x_4$; $\nu_3 = 12.43x_4 + 33.01x_6 - 56.17x_3 - 1.55x_2 + 11.33x_1 - 8.69x_8 - 0.33x_7 + 9.96x_5 + 5.64(2.7 \tanh(0.38x_{16}) - x_{18})(1.42 - 1.41 \tanh(0.006x_4 - 0.3))(0.048 - 0.045 \tanh(0.077x_{11} - 1.47) - 0.04x_{17}) - 0.007(7.03 + 6.52 \tanh(0.015x_{18} - 1.96))x_8 + (-4.31 + 0.86 \tanh(0.11x_5 - 50.60)^2)(1.53x_3 - 1.53x_5 - 10.76 - 10.76 \tanh(0.11x_5 - 50.60)) + (-0.72x_{19}(0.13 - 0.13 \tanh(0.024x_4 - 3.61)^2) - 3.36 + 5.64x_{17}(2.7 \tanh(0.38x_{16}) - x_{18})(-0.008 + 0.008 \tanh(0.006x_{14} - 0.30)^2))(0.099x_{13} + 0.40x_7 - 0.50x_4 + 6.16x_{17}(2.7 \tanh(0.38x_{16}) - x_{18})(1.42 - 1.41 \tanh(0.006x_4 - 0.30)) - 0.79x_{19}(5.66 + 5.66 \tanh(0.024x_4 - 3.61))) - 14.60 + 5.64x_{17}(1.05 - 1.05 \tanh(0.38x_{16})^2)(1.42 - 1.41 \tanh(0.006x_4 - 0.30))(0.08(2.93 - 2.10 \tanh(0.041x_3 - 2.55))(1.31 - 0.61 \tanh(0.049x_{10} - 0.49)) - 0.080x_{16}) + (-4.12 - 4.12 \tanh(0.024x_4 - 3.61))(0.08 \tanh(0.025x_{11}) - 0.04x_{19}) - 5.64x_{17}(1.42 - 1.41 \tanh(0.006x_4 - 0.30))(0.002 \tanh(0.38x_{16}) - 0.015x_{18} - 0.007).$

Dado que las expresiones de las funciones $\nu_i, i \in \{4, 5\}$ son muy extensas, se omiten en el texto. Debido a las formas de las funciones $\mu_i, i \in \{1, 2\}$, $L_{g_i} L_f h_k = L_{g_j} L_f h_k = 0$ para el par de campos de entrada g_1, g_j para el Caso 1 y para las dos salidas consideradas, $h_k = 1, 2$. Esto significa que ambas funciones de salida son invariantes con respecto a los campos vectoriales de entrada. La forma de las funciones ν_i cumple el mismo patrón de expresiones para los otros tres casos de estudio y en las dos funciones de salida e incrementan conforme aumenta el orden de la derivada. Por implicaciones computacionales en su cálculo, el análisis se limitó de manera local hasta la sexta derivada de Lie. Evaluando la dimensión de (4.15) en el punto de equilibrio definido en el Capítulo 3. Resulta que $\dim dO(x^*) = 6$, por

tanto se concluye que el SGIG es localmente observable en un punto $x \in D$ tal que $x = x^*$, es decir, en el punto de equilibrio. ∇

Capítulo 5

CONCLUSIONES

5.1 Discusiones y conclusiones

La finalidad principal de este trabajo ha sido realizar un análisis dinámico y geométrico del modelo compartimental del metabolismo de glucosa, insulina y glucagon en humanos; así como un análisis de sensibilidad paramétrica. Lo anterior consiste principalmente en observar que el sistema de ecuaciones que conforman al SGIG tenga única solución; es decir, que en todo momento de un intervalo determinado de tiempo, las concentraciones de glucosa, insulina y glucagon tomen un valor determinado de manera única a partir de las condiciones iniciales. Además tales soluciones deben tener algunas características; por ejemplo, que la solución siga existiendo independientemente del estado inicial o de variaciones en el valor de los parámetros. Por otro lado, se realizó el estudio del equilibrio del SGIG; esto es, se calculó el valor que toman las variables de tal manera que la dinámica del SGIG se anule, el llamado punto de equilibrio. Se mostró además que el punto de equilibrio es único y las ecuaciones que definen a sus coordenadas de glucosa $(x_1, \dots, x_4, x_6, \dots, x_8)$ son función de la concentración de glucosa en el riñón x_5 , las coordenadas de la insulina (x_{10}, \dots, x_{19}) quedan en función de x_9 . Esta dependencia resultó de la manipulación algebraica del SGIG en el equilibrio. También se mostró que el punto de equilibrio es localmente estable, debido que todos los valores propios de la matriz jacobiana tienen parte real negativa.

Después se realizó un análisis de sensibilidad paramétrica mediante el cual se pudieron determinar los parámetros que hacen más sensible a la solución $(\eta_4, \eta_5, \eta_6$

y η_3). Esto significa que cuando se varía algún parámetro de los mencionados el punto de equilibrio difiere del valor que se calculó con los parámetros nominales. La magnitud de la sensibilidad que provoca algún parámetro depende de cuanto cambie el punto de equilibrio frente a una variación del parámetro. Por ejemplo η_4 (efecto de la glucosa en la producción de glucosa hepática), hace más sensibles a las soluciones que η_3 (efecto del glucagón en la producción de glucosa hepática), ya que cuando η_4 varía en un +100% el punto de equilibrio incrementa un 355.14 %, mientras que cuando η_3 , cambia en la misma proporción, el punto de equilibrio sólo incrementó un 19.28%. Lo anterior significa que las soluciones son más sensibles a las variaciones del parámetro η_4 que a variaciones de η_3 . Esto coincide con la importancia que tiene la producción de glucosa hepática en la regulación de glucosa en la sangre. El efecto de la glucosa es significativo ya que, dependiendo del nivel de glucosa que se tenga, se activan los mecanismos de producción de glucosa o bien de liberación de insulina. Por otro lado, el efecto del glucagón es relevante ya que debido a su acción contrarregulatoria, interviene directamente en el requerimiento de insulina o glucosa.

El poder describir diferentes puntos de equilibrio, abre la posibilidad de representar a un mayor conjunto de personas con DMT1 con diferentes grados de glucemia. El análisis de sensibilidad ha permitido identificar los parámetros tales que, con una modificación pequeña de su valor nominal, son capaces de modificar el valor en estado estacionario de las variables de estado. Esta modificación se traduce en la posibilidad de reproducir distintos los valores estacionarios de la concentración de glucosa en cada compartimento fisiológico de una persona con DMT1, sin afán redundante, lo anterior significa que, realizando una modificación en algunos de los parámetros, el modelo de la dinámica glucosa-insulina podría ser capaz de representar diferentes valores de glucemia (no sólo el de una persona como lo establecen los parámetros nominales) y por tanto a un conjunto de personas con características

diferentes.

La identificación de estos parámetros permite determinar cuáles son los procesos más significativos o más sensibles en el metabolismo de la glucosa. El análisis matemático propuesto en este trabajo provee evidencia de que la tasa de producción de glucosa hepática es el proceso más sensible del metabolismo de la glucosa, ya que η_4 , η_3 , η_5 y η_6 afectan la ecuación que la representa ecuación (2.18). Cabe mencionar que este resultado coincide con investigaciones médicas sobre la producción de glucosa hepática y su papel principal en mantener la normoglucemia [45].

Finalmente, para el análisis de las propiedades geométricas, se propone el planteamiento de la DMT1 como un problema de control, considerando cuatro casos de acuerdo a situaciones típicas que presentan los pacientes. Tales casos consideran dos posibles variables de estados sobre las cuales es posible modificar su dinámica: $(G_G, G_H, I_{PV}$ y $I_H)$; modificación relacionada con la ingesta de alimentos para G_G , suministro subcutáneo de insulina para I_{PV} y suministro arterial de glucosa e insulina para G_H e I_H , respectivamente. Se hace un estudio de las características que debe tener el sistema de control, de tal manera que cuente con las propiedades de accesibilidad y controlabilidad; a fin de conocer los puntos que es posible alcanzar a partir de un punto inicial y bajo la acción de una señal de control durante un tiempo finito. En este sentido se mostró que los campos controlados g_1 y g_2 deben cumplir con estructuras tales que el corchete de Lie del álgebra de Lie generada por f , g_1 y g_2 (para el Caso 1) esté definido y forme parte de la base del álgebra de Lie $Lie\{f, g_1, g_2\}$, esto implicó que las funciones μ_1 y μ_2 deben ser C^∞ , además para garantizar controlabilidad local del SGIG las funciones μ_i deben ser tal que su estructura permita que el (4.11) sea un sistema simétrico. En este mismo sentido de controlabilidad, se impone la condición que el dominio del SGIG D debe ser una variedad conexa; sin embargo, debido a la definición supuesta por (3.1), se espera que D sea conexo y el SGIG sea localmente controlable. Por último, el análisis

de observabilidad mostró que el sistema es observable localmente en el punto de equilibrio, ya que la dimensión del espacio de observabilidad es 6 cuando se realizó la sexta derivada de las funciones de salida h_1 , h_2 a lo largo de los campos vectoriales de f , g_1 y g_2 .

5.2 Trabajo pendiente

En esta tesis se trataron las propiedades básicas, tanto dinámicas como geométricas del modelo del metabolismo de la glucosa propuesto por Sorensen [27]. Sin embargo quedan algunos puntos pendientes para redondear este trabajo, a continuación se mencionan algunos de ellos.

Al inicio del Capítulo 3 se supuso la existencia del dominio D del campo vectorial f , ésta es la suposición más fuerte del análisis dinámico ya que, a partir de esto, se garantiza la continuidad del campo vectorial. Por tanto, hace falta estudiar la existencia de D , su forma, sus características de acotamiento, y si es positivamente invariante; razón necesaria para que las soluciones definidas sobre él evolucionen en el mismo conjunto. Dentro del análisis dinámico, es conveniente incluir también un análisis de estabilidad del sistema, ya que solamente se hizo para el punto de equilibrio. En cuanto al análisis geométrico, se establecieron condiciones para que el SGIG bajo una entrada de control admisible, cuente con las características de accesibilidad y controlabilidad y observabilidad del SGIG de manera local, por tanto queda por estudiar el carácter global de tales conceptos aplicados a SGIG.

5.3 Trabajo futuro

El trabajo desarrollado en esta tesis proporciona características de un modelo matemático que representa un proceso que es de interés para controlar, esto es, un modelo sobre el metabolismo de glucosa en humanos que pueda ser usado para controlar el nivel de glucosa en la sangre. El análisis dinámico mostró que el modelo de la dinámica glucosa-insulina [27] es una herramienta viable para representar el

metabolismo de la glucosa en humanos, teniendo en cuenta las consideraciones establecidas para cada propiedad del sistema. Mas aún, se mostró que es posible hacer modificaciones sobre algunos parámetros del sistema a fin de que éste represente a una amplia gama de pacientes con DMT1; en este sentido, se observó que el sistema muestra sensibilidad considerable frente a la modificación en el valor nominal de los parámetros e incluso, en el redondeo de ellos para fines de cálculo; por lo que se propone un estudio desde el punto de vista numérica de esta característica. Por otro lado, el análisis geométrico mostró que es posible acceder a un conjunto de puntos en un tiempo finito mediante una entrada de control.

Como trabajo futuro queda buscar alternativas de control, tal que el algoritmo o técnica de control seleccionada entre en el conjunto de las entradas de control permisibles. La selección de la estrategia de control debe ser tal que, el controlador resultante sea de orden pequeño, tal que permita ser implementado, considerando las características de los actuadores involucrados en la implementación. En este sentido, las estrategias de control que se podrían utilizar son las convencionales PI y PID, control geométrico y posibles aproximaciones robustas a cada una de ellas .

Apéndice A

APÉNDICES

A.1 Nomenclatura

Variables:

G = Concentración de glucosa (mg/dl)

I = Concentración de insulina (mg/dl)

Q = Flujo sanguíneo vascular (dl/min)

Γ = Tasa metabólica

T = Tiempo de difusión transcápilar (min)

V = Volumen (dl)

t = Tiempo (min)

Primer subíndice (compartimento fisiológico):

B = Cerebro.

H = Corazón y pulmones.

L = Hígado.

G = Intestino.

K = Riñones

P = Periferia.

Segundo subíndice (subcompartimento fisiológico):

V = Espacio de fluido vascular.

I = Espacio de fluido intersticial.

Subíndices de las tasas metabólicas:

BGU = Absorción de glucosa en el cerebro.

GGU = Utilización de glucosa en el intestino.

HGP = Producción hepática de glucosa.

HGU = Absorción hepática de glucosa.

KGE = Excreción de glucosa en los riñones.

PGU = Absorción de glucosa en el tejido periférico.

$RBCU$ = Absorción de glucosa en las células rojas del la sangre.

PIR = Liberación de insulina periférica.

LIC = Utilización de insulina en el hígado.

KIC = Utilización de insulina en el riñón.

Primer supraíndice:

G = Modelo de glucosa.

I = Insulina.

Γ = Glucagon.

B = Valor basal.

N = Valor normalizado.

Segundo supraíndice:

0 = Valor inicial.

∞ = Infinito.

Variables de estado:

$x_1 = G_{BV}$: Concentración de glucosa en el cerebro.

$x_2 = G_{BI}$: Concentración de glucosa en el cerebro.

$x_3 = G_H$: Concentración de glucosa arterial.

$x_4 = G_L$: Concentración de glucosa hepática.

$x_5 = G_K$: Concentración de glucosa arterial.

$x_6 = G_{PV}$: Concentración de glucosa en el tejido vascular de la periferia.

$x_7 = G_G$: Concentración de glucosa en el estómago.

- $x_8 = G_{PV}$: Concentración de glucosa en el tejido intersticial de la periferia.
- $x_9 = I_B$: Concentración de insulina en el cerebro.
- $x_{10} = I_H$: Concentración de insulina en arterial.
- $x_{11} = I_L$: Concentración de insulina hepática.
- $x_{12} = I_K$: Concentración de insulina hepática.
- $x_{13} = I_{PV}$: Concentración de insulina en el espacio vascular de la periferia.
- $x_{14} = I_G$: Concentración de insulina en el estómago.
- $x_{15} = I_{PI}$: Concentración de insulina en el espacio intersticial de la periferia.
- $x_{16} = Gc$: Concentración de glucagon.
- $x_{17} = M_{HGP}^I$: Efecto de la insulina en la producción de glucosa hepática.
- $x_{18} = f_2$: Efecto del glucagon en la producción de glucosa hepática.
- $x_{19} = M_{HGU}^I$: Efecto de la insulina en la absorción de glucosa hepática.

A.2 Definición de parámetros

A.2.1 Parámetros hemodinámicos

$$\begin{aligned}
 \pi_1 &= \frac{Q_{BG}^G}{V_{BV}^G} = 1.685 \text{ 1/min} & \pi_{26} &= \frac{2.7}{2(65)} = 0.0207 \\
 \pi_2 &= \frac{V_{BI}}{V_{BV}^G T_B} = 0.6122 & \pi_{27} &= \frac{0.39}{1.002} = 0.3892 \\
 \pi_3 &= \frac{1}{T_B} = 0.4761 \text{ 1/min} & \pi_{28} &= \frac{1}{(65)(2.0)} = 0.0076 \\
 \pi_4 &= V_{BI} = 4.5 \text{ dl} & \pi_{29} &= \frac{1}{65} = 0.0153 \\
 \pi_5 &= Q_B^G = 5.9 \text{ dl/min} & \pi_{30} &= \frac{2}{25} = 0.08 \\
 \pi_6 &= Q_L^G = 12.6 \text{ dl/min} & \pi_{31} &= \frac{0.55}{21.31} = 0.0258 \\
 \pi_7 &= Q_K^G = 10.1 \text{ dl/min} & \pi_{32} &= \frac{Q_B^I}{V_B^I} = 1.7307 \text{ 1/min} \\
 \pi_8 &= Q_P^G = 15.1 \text{ dl/min} & \pi_{33} &= Q_B^I = 0.45 \text{ dl/min} \\
 \pi_9 &= Q_H^G = 43.7 \text{ dl/min} & \pi_{34} &= Q_L^I = 0.9 \text{ dl/min} \\
 \pi_{10} &= \frac{1}{V_H^G} = 0.0726 \text{ 1/dl} & \pi_{35} &= Q_K^I = 0.72 \text{ dl/min} \\
 \pi_{11} &= \frac{Q_G^G}{V_G^G} = 0.9017 \text{ 1/min} & \pi_{36} &= Q_P^I = 1.05 \text{ dl/min} \\
 \pi_{12} &= V_G^G = 11.2 \text{ dl} & \pi_{37} &= Q_H^I = 3.12 \text{ dl/min} \\
 \pi_{13} &= Q_A^G = 2.5 \text{ dl/min} & \pi_{38} &= \frac{1}{V_H^I} = 1.0101 \text{ 1/dl} \\
 \pi_{14} &= Q_G^G = 10.1 \text{ dl/min} & \pi_{39} &= \frac{Q_G^I}{V_G^I} = 0.7659 \text{ 1/min} \\
 \pi_{15} &= \frac{1}{V_L^G} = 0.0398 \text{ 1/dl} & \pi_{40} &= Q_A^I = 0.18 \text{ dl/min} \\
 \pi_{16} &= \frac{1}{V_K^G} = 0.15151 \text{ 1/dl} & \pi_{41} &= Q_G^I = 0.72 \text{ dl/min} \\
 \pi_{17} &= \frac{Q_P^G}{V_{PV}^G} = 1.4519 \text{ 1/min} & \pi_{42} &= \frac{1}{V_L^I} = 0.8771 \text{ 1/dl} \\
 \pi_{18} &= \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{pv}^G} = 1.2961 \text{ 1/min} & \pi_{43} &= \frac{Q_K^I}{V_K^I} = 1.4117 \text{ 1/min} \\
 \pi_{19} &= \frac{1}{T_P^G} = 0.2 \text{ 1/min} & \pi_{44} &= \frac{1}{V_K^I} = 1.9607 \text{ 1/dl} \\
 \pi_{20} &= \frac{1}{V_{PI}} = 0.0148 \text{ 1/dl} & \pi_{45} &= \frac{Q_P^I}{V_{PV}^I} = 1.4189 \text{ 1/min} \\
 \pi_{21} &= \frac{1}{25} 1.2088 = 0.0485 & \pi_{46} &= \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I} = 0.4554 \text{ 1/min} \\
 \pi_{22} &= \frac{1}{25} 1.138 = 0.0452 & \pi_{47} &= \frac{1}{T_P^I} = 0.05 \text{ 1/min} \\
 \pi_{23} &= \frac{1.66}{21.31} = 0.0778 & \pi_{48} &= \frac{1}{V_{PI}} = 0.14836 \text{ 1/dl} \\
 \pi_{24} &= (0.89)(1.66) = 1.4774 & \pi_{49} &= \frac{1}{V_G^G} = 0.0088 \text{ 1/dl} \\
 \pi_{25} &= \frac{1}{25} = 0.04 & \pi_{50} &= 0.4116
 \end{aligned}$$

A.2.2 Parámetros metabólicos

$\eta_1 = 155$	$\eta_7 = 0.497$	$\eta_{13} = 0.11$	$\eta_{19} = 0.338$	$\eta_{25} = 2.10$	$\eta_{31} = 0.47$
$\eta_2 = 2.7$	$\eta_8 = 5.66$	$\eta_{14} = 460$	$\eta_{20} = 5.82$	$\eta_{26} = 4.18$	$\eta_{32} = 9.1182$
$\eta_3 = 0.39$	$\eta_9 = 2.44$	$\eta_{15} = 35$	$\eta_{21} = 70$	$\eta_{27} = 2.5498$	$\eta_{33} = 9.1$
$\eta_4 = 1.42$	$\eta_{10} = 1.48$	$\eta_{16} = 0.0098$	$\eta_{22} = 10$	$\eta_{28} = 1.31$	
$\eta_5 = 1.41$	$\eta_{11} = 20$	$\eta_{17} = 7.03$	$\eta_{23} = 20$	$\eta_{29} = 0.61$	
$\eta_6 = 0.62$	$\eta_{12} = 71$	$\eta_{18} = 6.52$	$\eta_{24} = 2.93$	$\eta_{30} = 1.06$	

A.3 Acrónimos

En la siguiente lista se definen los acrónimos (por orden de aparición) utilizados a lo largo del documento.

DM: Diabestes Mellitus

DMT1: Diabestes Mellitus Tipo 1

DMT2: Diabestes Mellitus Tipo 2

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

OMS: Organización Mundial de la Salud

INEGI: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática

USD: United State Dollar

SSA: Secretaría de Salud

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

ATP: Adenosín trifosfato

NADH: Nicotina-Adenina Dinucleótido Fostato

SGIG: Sistema Glucosa Insulina Glucagon

BIBLIOGRAFÍA

- [1] R.M. Berne y M.N. Levy, “Fisiología”, *Harcourt and Mosby*, Madrid, 2001.
- [2] M. Pernarowski, “Fast and slow subsystem for a continuum model of bursting activity in the pancreatic islet” *SIAM Journal Applied Mathematics*, Vol. 58, No. 5, pp. 1667-1687, October 1998.
- [3] O. I. Stenina, I. Krukovets, K. Wang, Z. M. Zhou, F. Forudi, M. S. Penn, E. J. Topol y E. F. Plow, “Increased expression of thrombospondin-1 in vessel wall of diabetic Zucker rat”, *Circulation*, Vol. 107, No. 25, pp. 3209-3215, Jul 1 2003.
- [4] M. Schubert, D. P. Brazil, D. J. Burks, J. A. Kushner, J. Ye, C. L. Flint, J. Farhang-Fallah, P. Dikkes, X. M. Warot, C. Rio, G. Corfas y M. F. White, “Insulin receptor substrate-2 deficiency impairs brain growth and promotes tau phosphorylation”, *Journal of Neuroscience*, Vol. 23, No. 18, pp. 7084-7092, Aug 6 2003.
- [5] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, “The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes Mellitus”, *New England Journal of Medicine*, Vol 329, pp. 977-986, 1993.
- [6] N. Gurusamy, K. Watanabe, M. L. Ma, S. S. Zhang, A. J. Muslin, M. Kodama y Y. Aizawa, “Dominant negative 14-3-3 promotes cardiomyocyte apoptosis in early stage of type I diabetes mellitus through activation of JNK”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 30, No. 3, pp. 773-780. Jul 30 2004.
- [7] The United Kingdom Prospective Diabetes study Research Group, “Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in type 2 diabetes”, *Lancet*, Vol. 352, pp.837-853, 1998.
- [8] S. Yamagishi, K. Nakamura, H. Inoue, S. Kikuchi y M. Takeuchi, “Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of colorectal cancer in diabetic patients”, *Medical Hypotheses*, Vol. 64, No. 6, pp. 1208-1210, 2005.

- [9] <http://www.who.int/diabetes/actionnow/booklet/en>
- [10] <http://www.inegi.gob.mx/inegi/default.asp>
- [11] S. Wild, G. Roglic, A. Green y R. Sicree, “Global prevalence of Diabetes”, *Diabetes Care*, Vol. 27, No. 5, pp. 1047-1053, 2004.
- [12] P. Hogan, T. Dall y P. Nikolov, “Economic cost of Diabetes in the U. S in 2002”, *America Diabetes Association, Diabetes Care*, Vol. 26, No. 3, pp. 917-932, 2003.
- [13] A. Arredondo y A. Zúñiga, “Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in Middle-Income Countries”, *Diabetes Care*, Vol. 27, No. 1, pp. 104-109, Jan 2004.
- [14] The Expert Committee on the diagnostic and Clasification of Diabetes Mellitus, “Report of The Expert Committee on the diagnostic and Classification of Diabetes Mellitus”, *Diabetes Care*, Vol. 25, Supplement 1, Jan 2005.
- [15] American Diabetes Association, “Insulin Administration”, *Diabetes Care*, Vol. 25, Supplement 1, Jan 2003.
- [16] J. Brange, U. Ribbel, Havelund, S. G. Melberg, F. Norris, K. Norris, L. Snel y H. O. Voigt, “Monomeric insulins by protein engineering”, *Protein Engineering*, Vol. 1, pp.250, 1987.
- [17] J. Brange, U. Ribbel, J. F. Hansen, G. Dodson, M. T. Hansen, S. Havelund, S. G. Melberg, F. Norris, K. Norris y L. Snel, “Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications”, *Nature*, Vol. 333, pp. 679-682, 1988.
- [18] L. Senshang, H. Li-Lan y W. C. Yie, “Comparative Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies if Human Insulin and in Chronic Diabetic Yucatan Minipigs”, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 286, No. 2, pp. 959-966. 1998.
- [19] K. McKeage y K. L. Goa, “Insulin Glargine: A Review of its Therapeutic Use as a Long-Acting for the Management of Type 1 and 2 Diabetes Mellitus”, *Drugs*, Vol. 61, No. 11, pp. 1599-1624, 2001.
- [20] E. Salzsieder y A. Rutscher, “Identification of the parameters of a glucose/insulin control model based on individually monitored self-control data in diabetes care”, *Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Vol. 20, No. 6, pp. 3123-3125, 1998.

- [21] E. Ruiz-Velázquez, R. Femat y D. U. Campos-Delgado, “Blood glucose control for type I diabetes Mellitus: A robust tracking H_∞ problem”, *Control Engineering Practice*, vol. 12, pp. 1179-1195, 2004.
- [22] J. J. Couper y J. B. Prints, “2: Recent advances in therapy of diabetes”, *The Medical Journal of Australia*, Vol. 179, pp. 441-447, Oct 20 2005.
- [23] J. S. Skyler, “The economic burden of Diabetes and the benefits of improve glycemic control: the potential role of a Continuous Glucose Monitoring System”, *Diabetes Technology Therapeutics*, Vol. 2, Supplement 1, 2000.
- [24] V.W. Bolie, “Coefficients of Normal Blood Glucose Regulation”, *Applied Physiology*, Vol. 16, pp. 783-788, 1961.
- [25] E. Ackerman, L.C. Gatewood, J.W. Rosevear y G.D. Molnar, ”Model Studies of Blood-Glucose Regulation”, *Bulletin of Mathematics and Biophysics*, Vol. 27, pp. 21-35, 1965.
- [26] R. Bergman, L. S. Phillips y C. Cobelli, ”Physiologic Evaluation of Factors Controlling Glucose Tolerance in Man”, *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 68, pp. 1456-1467, 1981.
- [27] J. T. Sorensen, “A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes”, PHD. Thesis, *Massachusetts Institute of Technology*, USA, 1985.
- [28] W. R. Puckett, “Dynamic Modelling of Diabetes Mellitus”, PHD. Thesis, *University of Wisconsin-Madison*, USA, 1992.
- [29] M. E. Fisher, “A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics”, *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, Vol. 38, No. 1, Jan 1991.
- [30] E. Blase, K. Taylor, H. Y. Gao, M. Wintle y M. Fineman, “Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at (exendin-4) in healthy subjects”, *Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 45 No. 5, pp. 570-577, May 2005.
- [31] J. F. Yale, “Oral antihyperglycemic agents and renal disease: New agents, new concepts”, *Journal of the American Society of Nephrology*, Vol. 16 Suppl 1, pp. S7-S10, Mar 2005.
- [32] H. Gin y H. Hanaire-Broutin, “Reproducibility and variability in the action of injected insulin”, *Diabetes & Metabolism*, Vol. 31 No. 1, pp. 7-13, Feb 2005.

- [33] R. S. Parker, F. J. Doyle III y N. A. Peppas. “A Model Based Algorithm for Glucose Control in Type I Diabetic Patients”, *IEEE Transaction on Biomedical Engineering*, Vol. 46, No. 2, Jan 1999.
- [34] R. S. Parker y F. J. Doyle III, “Robust H_∞ glucose control in diabetes using a physiological model”, *AICHE Journal*, vol. 46, No.12, pp. 2537-2549, 2000.
- [35] H. Davson y E. Spaziani, “The blood-brain barrier and the extracellular space of the brain”, *Journal on Physiology*, Vol. 149, pp. 135-143, 1959.
- [36] H. K. Khalil, “Nonlinear Systems”, *Prentice Hall*, New Jersey, 1996.
- [37] R. Hermann y A. J. Krener, “Nonlinear controllability and observability”, *IEEE Transaction on Automatic Control*, Vol. AC-22, No. 5, Oct 1977.
- [38] A. Isidori, “Nonlinear Control Sytems”, *Springer*, Tercera edición, Londres, 1995.
- [39] H. Nijmeijer y A. J. van der Schaft “Nonlinear Dynamical Control Sytems”, *Springer*, New York, 1990.
- [40] S. Lange, “Real and Functional Analysis”, *Springer*, Tercera edición, New York, 1993.
- [41] Y. Ramprasad, G. P. Rangaiyah y S. Lakshminarayanan, “Robust PID Controller for Blood Glucose Regulation in Type 1 Diabetics”, *Industrial Engineering Chemistry Research*, Vol. 43, pp. 8257-8268, 2004.
- [42] A. C. Maurer. “The therapy of Diabetes”, *American Scientist*, Vol. 67, pp.422-431, 1979.
- [43] R. S. Parker, F. J. Doyle III, N. A. Peppas, “The Intravenous Route to Blood Glucose Control”, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, January/February 2001, pp. 65-73.
- [44] M. E. Taylor, “Partial Differential Equations”, *Springer-Verlag*, New York, 1996.
- [45] M. C. Moore, C. C. Connolly y A.D. Cherrington, “Autoregulation of hepatic glucose production”, *European Journal of Endocrinology*, Vol. 138, No. 3, pp. 240-248. Mar. 1998.
- [46] S. Sastry, “Nonlinear Systems: Analysis, Stability and Control”, *Springer*, New York, 1999.