



Universidad Nacional Autónoma de México

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN INGENIERÍA

Controlador de glucosa en sangre

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN INGENIERÍA

Área: Eléctrica, Campo: Control

P R E S E N T A:

ANA GABRIELA GALLARDO HERNÁNDEZ

Dirigida por:

DR. LEONID FRIDMAN

DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE



MÉXICO, D.F.

2011

Jurado Asignado:

Presidente: Dr. Luis Agustín Álvarez Icaza Longoría

Secretario: Dr. Héctor Benítez Pérez

1er. Vocal: Dr. Leonid Fridman

2do. Vocal: Dr. Sergio Islas Andrade

3er. Vocal: Dra. María Cristina Revilla Monsalve

Lugares donde se realizó la tesis:

Facultad de Ingeniería, UNAM.

Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas CMNSXXI, IMSS.

Tutores



Dr. Leonid Fridman



Dr. Sergio Islas Andrade

Agradecimientos

A CONACyT (CVU: 166268) y la Coordinación de Estudios de Posgrado de la UNAM, por el apoyo económico durante mis estudios de doctorado.

A mis padres, mi esposo, mis hermanos y mi hija, por todo el amor, apoyo y comprensión que me han dado siempre.

A mis maestros, Leonid Fridman, Sergio Islas, Cristina Revilla, Ron Leder, Yuri Shtessel, Arie Levant, por haberme enseñado y apoyado durante estos cuatro años.

A todas las personas de la Coordinación del Posgrado de Ingeniería, en especial a Vicky y la Ing. Teyssier.

A todas las personas que me ayudaron a implementar mis experimentos en el bioterio del CMNSXXI, en especial a Inés e Isis.

Con mucho cariño quiero agradecer al Dr. Juan Genescá, por haber sido una guía durante todo este tiempo.

A mis compañeros Jorge, Jessica, Toño y Alejandra por estar siempre ahí conmigo.

Resumen

La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por hiperglucemia crónica asociada a una acción inadecuada de la insulina. Esta tesis propone un sistema automatizado de infusión de insulina. La dosis requerida es calculada por medio de un controlador de Modos Deslizantes de Orden Superior.

En este trabajo se propone el concepto de grado relativo práctico como a fin de determinar el orden del controlador que se diseñó. Un controlador de tercer orden fue probado por medio de simulaciones con dos modelos matemáticos, el Modelo Mínimo de Bergman y el Modelo de Sorensen. Estos dos modelos representan los dos extremos de la variedad de modelos existentes en la literatura, el Modelo Mínimo de Bergman representa el modelo más reducido que representa con buen grado de precisión el sistema de regulación de glucosa. El Modelo de Sorensen, es por su parte, uno de los modelos más detallados que existen. Esta elección de modelos permite probar la robustez del controlador ante dinámicas no consideradas.

Se realizaron experimentos *in vivo* con ratas hembras de la cepa Sprague-Dawley con diabetes inducida por estreptozotocina. Para ello se diseñó la infraestructura electrónica y mecánica necesaria. Los resultados de estos experimentos mostraron que un controlador por Modos Deslizante de Orden Superior de Tercer Orden es capaz de controlar el sistema de regulación de glucosa por medio de infusión de insulina exógena.

Abstract

The diabetes mellitus is a heterogeneous group of alterations characterized by chronic hyperglycemia associated with an impaired insulin action. This thesis propose an automate insulin infusion system. The required insulin dose is calculated by a High Order Sliding Mode Control.

In this research the concept of Practical Relative Degree is proposed to determine the controller's order. A third order High-Order Sliding-Mode Control was designed and tested by computer simulations with two mathematical models: the Bergman Minimal Model and the Sorensen Model. Bergman Minimal Model represents the smallest model known with a good level of accuracy. Sorensen model is one of the most detailed models. This election of model allows to test the designed controller robustness with respect to unaccounted dynamics.

The system design, aided by computer simulations, was tested *in vivo* in Sprague Dawley rats with streptozotocin induced diabetes. Therefore the necessary equipment was designed and implemented. The results of the *in vivo* experiment showed that a Third Order Sliding Mode Controller is able to control the glucose regulation system by the infusion of insulin.



Índice general

Índice de Figuras	vii
Índice de Cuadros	xii
1. Introducción	1
1.1. Diabetes Mellitus	2
1.2. Antecedentes	4
1.3. Algoritmos de control	6
2. Planteamiento	
del problema	11
2.1. Hipótesis	13
2.2. Objetivos	14
2.3. Alcances de la tesis	14

2.4. Organización de la tesis	15
3. Sistema de Regulación de Glucosa	16
3.1. Fundamentos fisiológicos	16
3.2. Terapia de insulina	19
3.3. Modelo Mínimo de Bergman (BeM)	21
3.4. Modelo de Sorensen (SoM)	24
3.4.1. Subsistema de glucosa	24
3.4.2. Subsistema de insulina	28
3.4.3. Subsistema de glucagon	28
4. Grado relativo práctico	32
4.1. Robustez de CMDOS ante Incertidumbres en el Grado Relativo	33
4.2. Método de Identificación del Grado Relativo Práctico	37
4.3. Identificación del Grado Relativo Práctico del Sistema de Regulación de Glucosa	39
5. Diseño y simulación del control	42
5.1. Seguimiento de trayectoria	43
5.2. Control Cuasi Continuo	44
5.3. Simulación del controlador Cuasi-Continuo	46
5.4. Comparación con un controlador PID	50
6. Experimentación <i>in vivo</i>	70
6.1. Diseño de equipo para experimentación <i>in vivo</i>	71
6.2. Sensores de glucosa	71
6.2.1. Calibración del sensor de glucosa <i>in vitro</i>	73
6.3. Bomba de insulina	74

6.4.	Diseño de experimentos <i>in vivo</i> en ratas	75
6.4.1.	Diabetes experimental	75
6.4.2.	Insulina exógena	76
6.4.3.	Animales para experimentación	77
6.4.4.	Procedimiento para la inserción del sensor	77
6.4.5.	Inserción del catéter para infusión de insulina . .	79
6.4.6.	Diseño de jaula para limitar los movimientos de la rata	80
6.5.	Experimentos <i>in vivo</i>	80
6.5.1.	Materiales para las experimentos	82
6.5.2.	Experimento 1	82
6.5.3.	Experimento 2	85
6.5.4.	Experimento 3	87
7.	Conclusiones	89
	Bibliografía	93



Índice de figuras

2.1. Diagrama de control Black-box	13
3.1. Diagrama de la acción regulatoria del páncreas sobre la glucosa	17
4.1. Identificación del grado relativo de BeM	40
4.2. Identificación del grado relativo de SoM	41
5.1. Diagrama del sistema de control	43
5.2. Episodio postprandial en el modelo de BeM con un pi- co máximo de $130mg/dl$ de glucosa, controlado por QC- HOSMC de tercer orden. Cada paciente tiene un perfil dis- tinto de insulina infundida, y todos siguen la referencia lle- gando al valor basal deseado. No se presenta hipoglucemia en ningún caso.	52

5.3. Episodio postprandial en el modelo de BeM con un pico máximo de $350mg/dl$ de glucosa controlado por QC-HOSMC de tercer orden. Todos los pacientes siguen la referencia, no hay hipoglucemia.	53
5.4. Episodio postprandial en el modelo de BeM con un pico máximo de $500mg/dl$ de glucosa. Todos los pacientes siguen la referencia y no se presenta hipoglucemia aún cuando las condiciones iniciales del experimento exigen una mayor infusión de insulina.	54
5.5. Episodio postprandial en el modelo de SoM con un pico máximo de $130mg/dl$ de glucosa, controlado con un QC-HOSMC de tercer orden. El seguimiento de la referencia en los tres pacientes <i>in silico</i> es aceptable aún cuando el grado relativo del modelo es mayor al orden del controlador.	55
5.6. Episodio postprandial en el modelo de SoM con un pico máximo de $350mg/dl$ de glucosa controlado con un QC-HOSMC de tercer orden. La referencia es alcanzada por los tres pacientes <i>in silico</i> , sin presentar hipoglucemia.	56
5.7. Episodio postprandial en el modelo de SoM con un pico máximo de $500mg/dl$ de glucosa controlado por un QC-HOSMC de tercer orden. El paciente <i>in silico</i> SoM3 no alcanza el valor final de la referencia, pero sus niveles están dentro de los recomendado por la ADA.	57
5.8. Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de $130mg/dl$ de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer. La concentración de glucosa de los tres pacientes <i>in silico</i> tiene un valor menor a la referencia fija de $90mg/dl$ que propone el autor, sin llegar a ser hipoglucemia.	58

5.9. Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de $350mg/dl$ de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer. El error en estado estacionario de los tres pacientes <i>in silico</i> , lleva a los pacientes a un estado hipoglucémico en 300min.	59
5.10. Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de $500mg/dl$ de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer. Los tres pacientes <i>in silico</i> presentan hipoglucemia, el error en estado estacionario es mayor con una condición inicial mayor.	60
5.11. Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de $130mg/dl$ de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. El resultado es comparable con la referencia propuesta con Weinziemer.	61
5.12. Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de $350mg/dl$ de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. El error en estado estacionario persiste, aunque no llega a los niveles de hipoglucemia.	62
5.13. Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de $500mg/dl$ de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. El error en estado estacionario mejora con respecto al error cuando la referencia es $90mg/dl$, y solo el paciente BeM2 presenta hipoglucemia.	63

5.14. Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 130mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer con una referencia fija de 90mg/dl. La infusión de insulina es insuficiente para bajar los niveles de glucosa de los tres pacientes <i>in silico</i>	64
5.15. Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 350mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer con una referencia fija de 90mg/dl. Ninguno de los tres pacientes <i>in silico</i> alcanza la referencia, pero no se presenta hipoglucemia.	65
5.16. Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 500mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer con una referencia fija de 90mg/dl. Ninguno de los tres pacientes <i>in silico</i> alcanza la referencia, pero no se presenta hipoglucemia.	66
5.17. Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 130mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. Los resultados son similares a cuando se usa una referencia fija.	67
5.18. Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 350mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. Los resultados no muestran mucha mejoría con respecto a cuando se usa una referencia fija.	68

5.19. Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 500mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemeruti- lizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. Los resultados no muestran mucha mejoría con respecto a cuando se usa una referencia fija.	69
6.1. Sensor de glucosa Medtronic conectado al transmisor . .	72
6.2. Receptor del sistema Guardian Real-Time	72
6.3. Circuito para del sensor	73
6.4. Diagrama de los electrodos del sensor de glucosa Medtronic	74
6.5. Bomba de insulina MiniMed 507	75
6.6. Diagrama del sitio de la colocación del sensor	79
6.7. Equipo para experimentación <i>in vivo</i>	81
6.8. Concentración de glucosa durante experimento 1 en Ra1	84
6.9. Concentración de glucosa durante experimento 2 en Ra2	86
6.10. Concentración de glucosa durante experimento 3 en Ra3	88

Índice de cuadros

1.1. Cronología de sistemas de regulación de glucosa	6
3.1. Comparación de Modelos	20
3.2. Parámetros y variables de BeM	22
3.3. Variables del subsistema de glucosa de SoM	26
3.4. Subíndices de los compartimientos fisiológicos SoM	26
3.5. Subíndice de los procesos metabólicos de SoM	27
3.6. Superíndice de los procesos metabólicos de SoM	27
3.7. Variables del subsistema de insulina de SoM	29
3.8. Variables del subsistema de glucagon de SoM	29
3.9. SoM en variables de estado	31
5.1. BeM persona no diabética	44
5.2. Ganancias del controlador QC-HOSM	45

5.3. Parámetros de BeM	47
5.4. Pacientes <i>in silico</i> del modelo de Sorensen (1)	48
5.5. Pacientes <i>in silico</i> del modelo de Sorensen (2)	49
5.6. Ganancias del controlador PID de Weinziemer.	50
1. Valores de los parámetros del subsistema de insulina de SoM	94
2. Valores de los parámetros del subsistema de glucagon de SoM	94
3. Valores de los parámetros del subsistema de glucosa de SoM	95

Introducción

Este trabajo de investigación aborda el problema de la automatización del proceso de infusión de insulina para pacientes diabéticos. El cálculo de la dosis requerida se realiza por medio de un por Modos Deslizantes de Orden Superior. El concepto de Grado Relativo Práctico se definió como , y se utilizó para diseñar un controlador robusto que puede ser utilizado por cualquier paciente diabético sin importar el grado de avance de la enfermedad.

El control diseñado se probó por medio de simulaciones utilizando dos modelos, el modelo mínimo de Bergman y el modelo de Sorensen. Estos modelos fueron elegidos ya que representan los dos extremos de la variedad de modelos disponibles en la literatura, el modelo mínimo de Bergman describe el sistema de regulación de glucosa con la menor cantidad de parámetros y ecuaciones. En cambio el modelo de Sorensen es uno de los mas detallados que existen.

Se realizaron experimentos *in vivo* con ratas hembra de la cepa Sprague-Dawley. Para ello se diseñó e implementó el equipo electrónico y mecánico necesario para la experimentación. Los resultados mostraron que un controlador por Modos Deslizante de Orden Superior es capaz de controlar el sistema de regulación de glucosa por medio de infusión de insulina exógena.

1.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por hiperglucemia crónica asociada a una acción inadecuada de la insulina, que es acompañada por una variedad de alteraciones bioquímicas y manifestaciones clínicas cuya naturaleza y gravedad dependen de la patogenia subyacente, del grado de deficiencia de insulina, de la participación de los factores ambientales y del daño progresivo de diversos órganos y tejidos. Esta enfermedad está determinada genéticamente y el sujeto que la padece tiene alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas que coexisten con una relativa o absoluta deficiencia en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a ésta (Keen y Barnes 1997), (Islas-Andrade y Revilla Monsalve 2005). Cuando la enfermedad alcanza pleno desarrollo, se caracteriza por hiperglucemia en ayunas y en la mayoría de los pacientes con larga evolución de la enfermedad por complicaciones microangiopáticas, en especial renales y oculares, así como macroangiopáticas con afección de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y neuropatía. La diabetes es generalmente diagnosticada sobre bases clínicas tomando en consideración los síntomas y las complicaciones agudas y/o crónicas, secundarias a los niveles de glucosa sanguínea elevados. Sin embargo, es importante no perder de vista que el estado diabético, aún cuando llena ciertos criterios

diagnósticos, varía en la gravedad de sus manifestaciones clínicas iniciales y puede presentarse en forma repentina como una alteración metabólica potencialmente letal, o por el contrario, manifestarse con pocos o ninguno de los síntomas o signos clásicos y por ello escapar a la detección por muchos años.

La diabetes mellitus es actualmente, una epidemia mundial, debido al incremento en su prevalencia, cronicidad y complicaciones tardías incapacitantes. Estudios realizados indican que la prevalencia de la diabetes tipo 2 aumentará del 4 % que se había calculado en 1995 a 5.4 % en 2025. El número de adultos diabéticos en el mundo aumentará de 135 millones que había en 1995 a 300 millones en 2025 y la mayor parte de este incremento ocurrirá en los países en vías de desarrollo en los que aumentará 170 % con 228 millones de pacientes diabéticos. En el 2025 más del 75 % de los pacientes diabéticos habitarán en países en vías de desarrollo y sus edades fluctuarán entre 45 y 64 años, habrá más mujeres que hombres diabéticos y la mayor concentración de ellos se encontrará en las áreas urbanas. Para México los cálculos resultan alarmantes, ya que la prevalencia de esta enfermedad que era de 7.7 % en 1995 se incrementará a 12.3 % para 2025 lo que significará que 11.7 millones de mexicanos serán diabéticos (King y Herman 1998), (Martorell 2005).

Estos datos por demás preocupantes hacen necesario realizar todo esfuerzo que esté a nuestro alcance para prevenir el desarrollo de esta enfermedad y brindar a estos pacientes diversas alternativas de tratamiento antes de que desarrollen las complicaciones tardías, que necesariamente provocarán un deterioro en su calidad de vida y finalmente su muerte con el consecuente costo social y económico.

Actualmente existen diversos tratamientos farmacológicos para este padecimiento cuyos mecanismos de acción son diferentes, y que corrigen la hiperglucemia actuando sobre uno o más de los trastornos fisiopa-

tológicos de la enfermedad y la elección deberá individualizarse para cada paciente.

Uno de los principales parámetros bioquímicos que se deben controlar son los niveles de glucosa y a pesar de existir gran cantidad de medicamentos para ello, la realidad es que los pacientes no logran controlarlos por diferentes motivos, entre los cuales se encuentran la falta de apego al tratamiento y la resistencia a modificar sus estilos de vida.

Con el objetivo de prevenir las complicaciones que caracterizan a esta enfermedad, actualmente se ha propuesto un abordaje más agresivo para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que plantea el tratamiento temprano con insulina (DeFronzo 2009), tratamiento que anteriormente solo se utilizaba para pacientes con diabetes tipo 1 y para aquellos con diabetes tipo 2 de larga evolución, que no habían respondido a la monoterapia ni a la terapia combinada.

En esta investigación se aborda el problema del cálculo de la dosis de insulina y su administración de manera automática por medio de una bomba de infusión, para los pacientes con terapia de insulina.

1.2. Antecedentes

Existen diversos esquemas de dosificación de insulina, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (American Diabetes Association 2010) recomienda que los pacientes bajo terapia de insulina deben diariamente, medir su concentración de glucosa en sangre 3 ó 4 veces para administrar la dosis correcta de insulina. La dosis es calculada según el criterio del médico tratante con base en los a las observaciones hechas durante la práctica clínica. Este esquema de dosificación no garantiza que el paciente mantenga niveles normoglucémicos, y el riesgo de sobredosis es elevado y potencialmente letal (Retnakaran *et al.* 2004).

El uso de bombas de insulina mejora considerablemente la terapia de insulina disminuyendo considerablemente la concentración basal de glucosa en sangre (Retnakaran *et al.* 2004). La calidad de vida del paciente mejora, al eliminar las inyecciones y poder realizar la infusión de insulina con mayor discreción, y esto redundando en un mayor apego del paciente al tratamiento (Seereiner *et al.* 2010).

El diseño de un control en lazo cerrado para la infusión automática de insulina, puede ofrecer un tratamiento más eficiente con el que el paciente pueda retardar o evitar las complicaciones tardías inherentes a la enfermedad, al tener un control más estricto sobre los niveles de glucosa.

Durante los últimos 30 años ha habido una gran cantidad de estudios sobre la aplicación de algoritmos de control para el sistema de infusión de insulina en lazo cerrado, pero aun no hay ningún sistema comercial que ofrezca este tipo de terapia. En la actualidad es posible obtener de manera comercial sensores de glucosa y bombas de infusión de insulina, que fungan como sensor y actuador para el sistema de control de glucosa en lazo cerrado.

La primera bomba de infusión de insulina portátil, *Autosyringe*, fue desarrollada por Dean Kamen en 1980. En la actualidad existen diversos modelos y marcas, que incluyen glucómetros, o controles inalámbricos que permiten al paciente controlar la infusión de insulina de manera discreta.

Los sensores de glucosa más comunes son amperométricos, y se colocan de manera subdérmica, por lo que son mínimamente invasivos. Miden la glucosa en el líquido intersticial (Chee y Fernando 2007).

1.3. Algoritmos de control

En la literatura hay una gran variedad de controles aplicados a la regulación automática de glucosa. Una lista representativa de ellos se muestra en la tabla 1.1.

Cuadro 1.1: Cronología de sistemas de regulación de glucosa

Autor	Año	Método
Swan	1982	Control óptimo
Salzsieder et al.	1985	Asignación de polos
Ollerton	1989	Control óptimo
Fischer et al	1990	Controlador PD
Fisher	1991	Control óptimo
Parker y Doyle	1995	Feedforward feedback
Parker et al	2000	H_∞
Hovorka et al	2004	Control predictivo por modelo
Campos et al	2006	Control difuso
Kaveh y Shtessel	2007	Control por modos deslizantes de orden superior
Weinziemer et al	2008	Control PID
Braithwaite et al	2009	Control predictivo por modelo
Elleri et al	2011	Control predictivo por modelo

El proceso natural de regulación de glucosa es un proceso no lineal con un rango de trabajo muy grande, ya que puede tener variaciones normales durante el día entre 70 y 350mg/dl, en una persona que no sufre de diabetes. Este rango puede variar incluso más en un diabético mal controlado.

Los parámetros representativos son obtenidos por medio de la **Técnica de Clamp** (DeFronzo *et al.* 1979), la cual es considerada por la comunidad médica como el *estándar de oro* para determinar la resistencia

a la insulina y la tolerancia a la glucosa de cada paciente. Esta técnica es invasiva y costosa, además somete al paciente a un estrés considerable, el cual puede afectar el resultado, ya que estos parámetros pueden cambiar de manera transitoria como una respuesta al estrés (Surwit *et al.* 1992).

La variabilidad interpaciente (Bequette 2005) es muy grande, y depende del grado afección del paciente y las patologías subyacentes.

El principal sustrato energético del cuerpo es la glucosa, sin embargo el 80 % de las células requieren la mediación de la insulina para la captación de glucosa. Las células que sí pueden captar la glucosa, de manera independiente a la insulina, son las células de del cerebro, los riñones y la gónadas, principalmente, por lo que es necesario mantener un nivel mínimo de glucosa de 70mg/dl para poder llevar a cabo las funciones cerebrales, cuando la glucosa está por debajo de ese límite, (hipoglucemia) por un periodo mayor de 10 minutos el paciente puede entrar en coma con secuelas irreversibles o morir (Guyton y Hall 2000), (Islas-Andrade y Revilla Monsalve 2000). El control en lazo cerrado debe disminuir la concentración de glucosa por medio de la infusión de insulina exógena, pero sin provocar hipoglucemia al paciente por los riesgos que esto conlleva.

De lo anterior podemos concluir algunos de los retos que representa la implementación de un control en lazo cerrado para la terapia de insulina

- El sistema de regulación es no lineal.
- El rango de trabajo del sistema de regulación de glucosa es muy amplio, puede variar hasta un 500 % de su estado basal en condiciones normales.
- La identificación de parámetros es cara e invasiva para el paciente.
- El sistema es variante en el tiempo.

- La incertidumbre paramétrica está siempre presente.
- La variabilidad interpaciente es grande.

El controlador propuesto por Fisher (1991), es un lazo de control semi-cerrado. Requiere mediciones de glucosa cada 3 horas, con esto evita la necesidad de tener un sensor de glucosa. Los resultados de ese trabajo muestran que el algoritmo debe ser ajustado a cada paciente, y la mayor parte del tiempo no logra los niveles normoglucémicos.

En el trabajo de Ollerton (1989), los perfiles de insulina inyectada no son realizables, ya que considera dosis altas que pueden resultar letales para el paciente.

El artículo de Fischer *et al.* (1990), mostró que el mejor resultado se obtiene cuando el controlador está ajustado al paciente, lo cual es difícil, dado que siempre hay incertidumbre paramétrica (Bequette 2005).

Parker *et al.* (1999) propusieron un controlador con linealización por retroalimentación de salida, la cual proviene de un sensor de pH, y determina la dosis de insulina de acuerdo a los cambios en la acidez de la sangre del paciente. El problema con este enfoque es que el pH puede ser modificado por otros factores ajenos a la concentración de glucosa en la sangre.

Existen varios trabajos que usan el control H_∞ , como Parker *et al.* (2004). Este tipo de control ofrece cierto grado de robustez, pero como se requiere de linealización para su diseño, no puede garantizar que el controlador trabajará con la misma eficiencia en todo rango de trabajo, además se muestra sensible ante la incertidumbre paramétrica.

El control diseñado por Campos-Delgado *et al.* (2006) ofrece un sistema de recomendaciones para calcular la dosis de insulina a ser inyectada, sin utilizar una bomba de insulina por control difuso. En esta investigación asumen que el nivel mínimo seguro para un paciente es de

60mg/dl, lo cual difiere de las recomendaciones establecidas por ADA que establece como hipoglucemia cualquier concentración de glucosa por debajo de los 70mg/dl (American Diabetes Asociation 2010). Esta investigación simula un doce días de tratamiento y asume que sus resultados pueden ser mostrados por medio de la variación de la hemoglobina glucosilada (A_{1c}), pero esta depende del promedio de la concentración de glucosa en sangre de 50 a 70 días antes de la prueba de A_{1c} (Islas-Andrade y Revilla Monsalve 2000), por lo que no es razonable utilizar este parámetro como parte de los resultados.

En el trabajo de Weinziemer *et al.* (2008), se probó un controlador PID, cuyo principal parámetro de diseño es el requerimiento diario de insulina (RDI) de cada paciente. Lo obtienen con base en los requerimientos de insulina los días anteriores al estudio. En varios casos se presentaron episodios de hipoglucemia. Dadas las características propias del control PID no se puede garantizar robustez, además que el RDI no es un factor fijo, ya que depende en gran medida de la cantidad de carbohidratos ingeridos por el paciente, y la actividad física que realice cada día.

El control predictivo por modelo ha sido utilizado por varios investigadores, (Braithwaite *et al.* 2009), (Hovorka *et al.* 2004), (Elleri *et al.* 2011). Este controlador predice p muestras en el futuro en base al modelo del proceso, para determinar la tasa de infusión de insulina. Este enfoque ha obtenido buenos resultados experimentales con condiciones ambientales muy controladas y durante periodos cortos de tiempo, lo que no refleja las verdaderas condiciones de trabajo del controlador. El paciente debe someterse a 3 días de análisis dentro de instalaciones hospitalarias para identificar sus parámetros, dado que este tipo de controladores es sensible a incertidumbres paramétricas.

En suma, la mayoría de los algoritmos mencionados en la tabla 1.1 son controladores lineales. Para su diseño se requiere linealizar el modelo,

dado que el rango de operación es muy grande, la linealización podría no ser adecuada. Estos controladores tienen su mejor desempeño cuando son diseñados en ausencia de incertidumbre en los parámetros del modelo (Bequette 2005), pero dado que el sistema es variante en el tiempo, no se puede garantizar su robustez.

En 2007 Kaveh y Shtessel probaron tres distintos controladores por Modos Deslizantes de Orden Superior, y demostraron que este esquema era robusto ante incertidumbre paramétrica, al ser un control no lineal, mantiene su eficiencia en todo el rango de trabajo. Las pruebas las hicieron con pacientes *in silico* generados a partir del modelo Mínimo de Bergman. Para el diseño de un controlador por Modos Deslizantes de Orden Superior es necesario conocer el grado relativo del modelo r , el cual es determinado por el número de derivadas de la salida, necesarias para obtener de manera explícita la entrada del sistema (Isidori 1989). El grado relativo del modelo mínimo de Bergman es $r = 3$, sin embargo, en la revisión de literatura se encontraron otros modelos con distintos grados relativos, por lo que es necesario determinar el grado relativo real del sistema, y garantizar que el controlador es robusto ante la incertidumbre en el grado relativo.

2 Planteamiento del problema

Según la Encuesta Nacional en Salud 2006, sólo el 6 % de los pacientes diabéticos en México alcanzan los objetivos fijados en sus terapias médicas, generalmente por falta de apego al tratamiento y la renuencia a modificar sus estilos de vida, lo que a mediano y largo plazo representa un costo económico elevado para el país. En México la prevalencia de la diabetes va en aumento y ningún país ha logrado revertir esta tendencia.

Aún cuando el 90 % de los pacientes diabéticos sufren de Diabetes Tipo 2, la cual es tratada mayoritariamente con hipoglucemiantes orales (Islas-Andrade y Revilla Monsalve 2000). Recientemente se han realizado varias investigaciones sobre las ventajas del pronto tratamiento con insulina exógena (DeFronzo 2009).

Los pacientes con Diabetes Tipo 1, sufren de una casi total supresión de la secreción de insulina pancreática, por lo que es necesario iniciar una terapia insulina exógena de manera inmediata. Para este tipo de pacientes

el uso de la bomba de insulina mejora los resultados del tratamiento con respecto a los pacientes que reciben la insulina exógena por medio de inyecciones subcutáneas (Retnakaran *et al.* 2004). Sin embargo el riesgo de la hipoglucemia y las complicaciones tardías de la enfermedad no han sido eliminadas aún, ya que el uso de la bomba no garantiza que los niveles normoglucémicos serán alcanzados.

El control automático de la concentración de glucosa en pacientes diabéticos podría mejorar de manera considerable la calidad de vida de los pacientes al evitar la mayoría de los inconvenientes de la terapia de insulina convencional, como lo son los episodios hipoglucémicos debidos a errores en los cálculos de la dosis, o la molestia de las inyecciones y evitar o retrasar la aparición de las complicaciones a mediano y largo plazo de la enfermedad.

Para que el control en lazo cerrado intervenga en el sistema de regulación de glucosa (SRG), se deben hacer las siguientes consideraciones en el diseño:

- El SRG es no lineal.
- Durante la operación del SRG, el nivel de glucosa puede variar hasta en un 500 % con respecto a su nivel basal o normal.
- El SRG es variante en el tiempo.
- La identificación de los parámetros, tal como la resistencia a la insulina, de un paciente es costosa.
- Las incertidumbres paramétricas están siempre presentes debido a su variabilidad en el tiempo.
- No existe un modelo único para el SRG, y dentro de los que existen no hay un consenso respecto a su orden o grado relativo.

- La variabilidad interpaciente es grande.
- La hipoglucemia por sobredosificación de insulina puede ser letal, por lo que debe evitarse siempre.

El control por Modos Deslizantes de Orden Superior, puede ser utilizado como un control de **Caja Negra** o **Black-Box** (Fig. 2.1) donde solo se conoce el grado relativo del sistema y los límites de algunas variables (Levant y Fridman 2010), lo que ofrece una buena alternativa en este tipo de problemas, ya que es robusto ante incertidumbres paramétricas y es no lineal. Sin embargo, dada la amplia gama de modelos que existen en la literatura, no es posible determinar a partir de ellos cual es el grado relativo real del SRG, por lo que es necesario identificarlo de manera experimental.

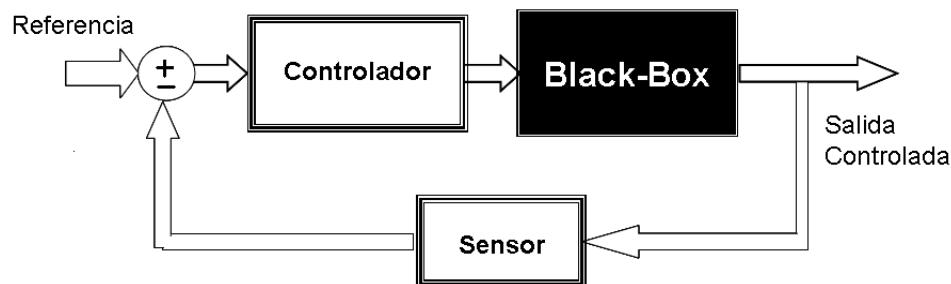


Figura 2.1: Diagrama de control **Black-box**

2.1. Hipótesis

Es posible diseñar un controlador por Modos Deslizantes de Orden Superior que no esté orientado a un modelo del comportamiento de la glucosa en particular, para pueda ser usado en cualquier paciente diabético sin necesidad de ajustes.

2.2. Objetivos

- Analizar los modelos existentes del sistema de regulación de glucosa-insulina.
- Estudiar los sistemas con fluctuaciones de orden y grado relativo y la robustez de los controladores por modos deslizantes de orden superior.
- Diseñar un controlador robusto que permita controlar de manera estricta la concentración de glucosa en sangre de cualquier paciente diabético, sin importar el grado de avance de la enfermedad.
- Implementar el sistema de control a fin de realizar pruebas *in vivo*, para determinar el desempeño del control robusto que se diseñó.
- Realizar pruebas experimentales *in vivo* del controlador diseñado.

2.3. Alcances de la tesis

En esta tesis se abordó el problema de la dosificación de la insulina en sistemas de infusión. Esta investigación propone un controlador robusto ante las incertidumbres paramétricas que se diseña por medio de la identificación del grado relativo práctico. El control diseñado se implementó y se probó *in vivo* en ratas hembra de la cepa Sprague-Dawley. Los escenarios de prueba tanto para las simulaciones como en los experimentos tienen como condición inicial un nivel hiperglucémico que puede ser comparable con un episodio postprandial de un paciente diabético mal controlado. Esta condición exacerba la posibilidad de hipoglucemia, ya que es el periodo en el que la infusión de insulina es mayor.

En esta tesis no se aborda el problema de la incertidumbre o ruido en la medición de la glucosa. La infusión de insulina necesaria para mantener

la concentración basal de esta hormona, tampoco es abordada en este trabajo.

2.4. Organización de la tesis

El primer capítulo da una introducción al problema que se aborda en esta tesis. El segundo capítulo, describe los procesos fisiológicos involucrados en la regulación de la glucosa, y presenta los dos modelos matemáticos considerados en este trabajo. El tercer capítulo presenta el concepto de grado relativo práctico y un método para su identificación. El cuarto capítulo describe el diseño del controlador y muestra los resultados de su aplicación a los dos modelos considerados, así como también una comparación con los resultados obtenidos al usar el controlador de Weinzierl *et al.* (2008). En el sexto capítulo se describe el proceso del diseño de las pruebas *in vivo* del controlador, así como sus resultados. El séptimo capítulo son las conclusiones del trabajo.

Sistema de Regulación de Glucosa

3.1. Fundamentos fisiológicos

La glucosa es el principal sustrato energético del cuerpo. Esta es adquirida a través de la digestión de los alimentos, sin embargo el 80 % de las células no pueden captarla por si mismas, necesitan para ello la mediación de la insulina.

La insulina es una hormona producida por las células beta localizadas en los islotes de Langerhans del páncreas. Su presencia en la sangre también permite el almacenamiento de glucógeno en el hígado, proceso conocido como glucogénesis, a fin ser liberado en forma de glucosa para mantener una concentración adecuada durante los periodos de ayuno.

El glucagon es la hormona encargada de regular la glucogenólisis, el proceso por el cual el glucógeno almacenado en el hígado es liberado en forma de glucosa. Esta hormona es producida por las células alfa, también

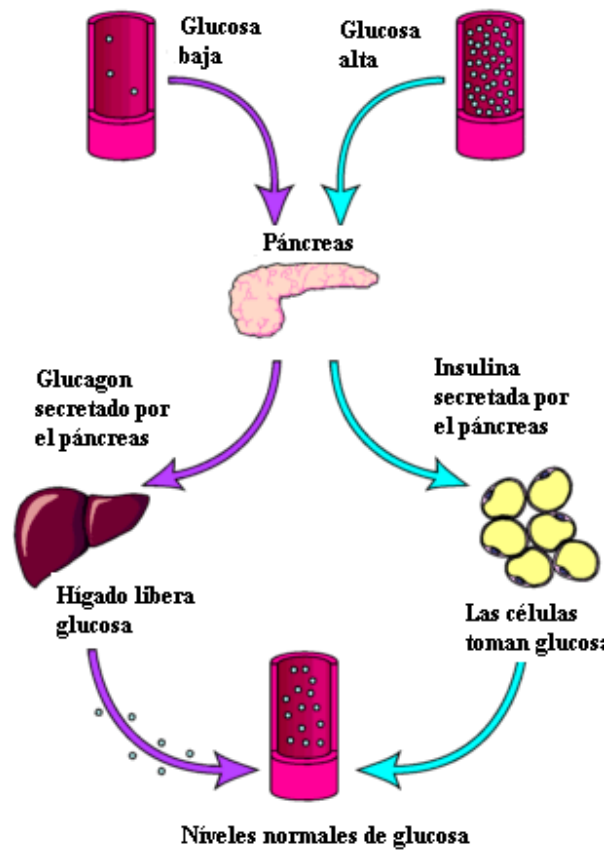


Figura 3.1: Diagrama de la acción regulatoria del páncreas sobre la glucosa

localizadas en los islotes de Langerhans del páncreas.

Estas dos hormonas tienen una acción contrarregulatoria, tal como se muestra en la figura 3.1

La mayor parte de la regulación de la glucosa se lleva a cabo por medio de la acción de la insulina y el glucagon, aunque hay algunos otros procesos involucrados, y que pueden actuar para regular la glucosa en situaciones extremas, por ejemplo cuando la glucosa excede los 350mg/dl , los riñones comienzan a excretar glucosa por la orina, a fin de disminuir

su concentración en sangre.

El sistema de regulación de glucosa, puede ser analizado dividiendo los procesos involucrados en aquellos que disminuyen la concentración de insulina y los que la aumentan.

Procesos que disminuyen la concentración de glucosa de manera fisiológica:

- Captación de glucosa por los tejidos sin la mediación de la insulina:
 - captación en células cerebrales, gonadales y retinales.
 - captación en células musculares en situaciones de gran demanda de glucosa, como durante el ejercicio aeróbico.
- Captación celular de glucosa mediada por la insulina:
 - almacenamiento hepático de glucosa (glucogénesis).
 - captación en las células músculo-esqueléticas.
- excreción renal de glucosa.

Procesos que aumentan la concentración de glucosa de manera fisiológica:

- Ingestión de alimentos.
- Producción endógena de glucosa por la secreción de glucagon (glucogenólisis).

Existen en la literatura una gran cantidad de modelos matemáticos que describen el sistema de regulación de glucosa-insulina, algunos lineales como los Modelos de Bolie (1961), y Ackerman (1974) y otros no lineales como los modelos de Hovorka *et al.* (2004), Candas y Radziuk (1994) y Cobelli *et al.* (1999) que consideran la mayoría de las funciones

del proceso. El modelo mínimo de Bergman es el modelo más conocido y aceptado por la comunidad médica. El que consideran la mayor cantidad de procesos es el modelo de Sorensen (1985) y tiene un enfoque compartamental para la interacción de los distintos grupos de órganos. En el cuadro 3.1 se muestra una comparación entre los modelos mencionados.

En este trabajo dos modelos son considerados, el Modelo Mínimo de Bergman (BeM) (Bergman *et al.* 1979), y el modelo de Sorensen (SoM) (Sorensen 1985). Ya que representan dos de los modelos con más aceptación, así como los dos extremos, entre el modelo más sencillo y el más completo.

3.2. Terapia de insulina

El 90 % de los pacientes con diabetes tienen Diabetes Tipo 2, en la cual la acción de la insulina es deficiente, y en general son tratados con esquemas de hipoglucemiantes orales, sin embargo la disfunción progresiva de las células β , que inicia 10 años antes de la detección de la diabetes por la intolerancia a la glucosa, provoca que este esquema farmacológico sea insuficiente y se deba añadir insulina exógena al tratamiento, en etapas tempranas de la enfermedad, para evitar complicaciones tardías. Por ello se espera que el uso de las bombas de insulina crezca en los próximos años (DeFronzo 2009), (Dailey 2008), (Houlden *et al.* 2007) (Tsai *et al.* 2011).

En la Diabetes Tipo 1 la destrucción autoinmune de las células β provoca una pérdida rápida de la secreción natural de insulina por lo que debe ser sustituida por insulina exógena.

Cuadro 3.1: Comparación de Modelos

	Ackerman	Bolie	Bergman	Cobelli	Candas	Hovorka	Sorensen
Lineal	Si	Si	No	No	No	No	No
Ecuaciones	2	2	3	24	4	12	24
Grado relativo	2	2	3	3	3	5	5
Captación de glucosa sin insulina	✓		✓	✓	✓	✓	✓
Captación de glucosa con insulina	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Excreción renal de glucosa				✓	✓	✓	✓
Glucogénesis			✓	✓		✓	✓
Glucogenólisis				✓		✓	✓
Compartimiento de órganos							✓
Secreción de glucagon				✓			✓

3.3. Modelo Mínimo de Bergman (BeM)

El modelo matemático más conocido para el sistema de regulación de glucosa, es el Modelo Mínimo de Bergman. Fue publicado por el Dr. Richard Bergman et al. (1979). Es llamado mínimo en el sentido de que satisface ciertos criterios de validación, teniendo el menor número de parámetros y ecuaciones posibles (Ollerton 1989). BeM es un modelo compartamental no lineal basado en la prueba de intravenosa de tolerancia a la glucosa (IVGTT), que es una técnica para cuantificar la sensibilidad periférica a la insulina (Bergman *et al.* 1979). El modelo está dado por:

$$\begin{aligned}\dot{G}(t) &= -p_1[G(t) - G_b] - X(t)G(t) \\ \dot{X}(t) &= -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b] \\ \dot{I}(t) &= -n[I(t) - I_b] + \gamma[G(t) - h]^+t + u(t)\end{aligned}\tag{3.1}$$

donde $G(t)$ representa la concentración de glucosa en sangre, $I(t)$ es la concentración de insulina en sangre y $X(t)$ un compartimiento donde se llevan a cabo todas interacciones de la glucosa con la insulina. Una descripción detallada de las variables se muestra en la tabla 3.2.

BeM puede ser representado en espacio de estados de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}\dot{B}_1 &= -p_1[B_1 - G_b] - B_1B_2 + D(t) \\ \dot{B}_2 &= -p_2B_2 + p_3[B_3 - I_b] \\ \dot{B}_3 &= -n[B_3 - I_b] + \gamma[B_1 - h]^+t + u(t)\end{aligned}\tag{3.2}$$

donde B_1 es la concentración de glucosa en sangre, B_2 el efecto de la insulina en la disminución de la glucosa, y B_3 es la concentración de insulina en sangre. $D(t)$ representa la ingestión de alimentos.

Cuadro 3.2: Parámetros y variables de BeM

Variable	Descripción	Unidad
B_1	Concentración de glucosa en plasma	mg/dl
B_2	Concentración de insulina en plasma	$\mu U/ml$
B_3	Compartimiento, utilización de la insulina	$1/min$
$u(t)$	Tasa de infusión de insulina exógena	$U/ml/min$
p_1	Captación de glucosa no dependiente de la insulina	$1/min$
p_2	Decremento de la capacidad celular para la toma de glucosa	$1/min$
p_3	Incremento de la capacidad de toma de glucosa	$ml/\mu U min^2$
n	Captación de glucosa dependiente de la insulina	$1/min$
h	Umbral para la secreción de glucosa	mg/dl
γ	Tasa de secreción pancreática de insulina	$\mu U dl/ml mg$
S_I	Sensibilidad a la insulina (p_2/p_3)	$ml/\mu U min$
S_G	Tolerancia a la glucosa (p_1)	$1/min$

En los pacientes con Diabetes Tipo 1 se considera nula la secreción de insulina, por lo que el término γ se considera cero. En (Fisher 1991) se discute que p_1 debe también ser considerada cero, o un valor muy pequeño para representar con mayor fidelidad a un paciente diabético.

La salida del sistema B_1 , la concentración de glucosa en sangre, se debe derivar hasta encontrar de manera explícita la entrada del sistema u , para determinar el grado relativo, por lo que:

$$B_1^{(3)} = \phi(B, t) - p_3 B_1 u(t) \quad (3.3)$$

donde

$$\begin{aligned}
\phi(B, t) = & B_1[-p_1(p_1^2 + 3p_3I_b) - p_3I_b(p_2 + n) - p_3\gamma(B_1 - h)^+t] \\
& + B_2[-p_1^2(1 + G_b) + p_1p_2(2G_b - 1) + 2D(p_1 + p_2)] \\
& + B_3[-2p_3(p_1 + D)] + B_1B_2[-(p_1 + p_2)^2 - 3p_3I_b] \\
& + B_1B_3[p_3(3p_1 + p_2 + n)] + B_1B_2^2[-3(p_1 + p_2)] \\
& + B_2^2(p_1G_b + D) + 3p_3B_1B_2B_3 - B_1B_2^3 \\
& + \ddot{D} + (p_1G_b + D)(p_1^2 + 2p_3I_b)
\end{aligned} \tag{3.4}$$

Dado que $p_3 \neq 0$ y $B_1 \neq 0$ el modelo 3.2 tiene de grado relativo $r_{BeM} = 3$.

3.4. Modelo de Sorensen (SoM)

SoM es un modelo fisiológico con compartimentos de órganos y tejidos, 8 para describir el comportamiento de la glucosa, 7 para la insulina y 2 para el glucagon. Fue desarrollado por medio de descripciones compartimentales usando ecuaciones de balance de masas del flujo de sangre que representan el intercambio entre los distintos compartimentos y los procesos metabólicos involucrados en el aumento o disminución de glucosa, insulina y glucagon (Sorensen 1985). SoM es un modelo no lineal con grado relativo 5.

El modelo de Sorensen está dado por tres subsistemas:

- el subsistema de glucosa, que describe la utilización de esta por los distintos grupos de órganos, así como otros procesos metabólicos ligados, como la excreción renal, la producción de glucosa endógena.
- el subsistema de insulina, que representa el flujo, y utilización de esta hormona en los distintos grupos de órganos.
- el subsistema de glucagon, que describe la secreción pancreática de glucagon y su rol en la elevación de la glucosa en sangre.

3.4.1. Subsistema de glucosa

$$\dot{G}_{BV} = \frac{Q_B^G}{V_{BV}^G}(G_H - G_{BV}) - \frac{V_{BI}}{T_B^G V_{BV}^G}(G_{BV} - G_{BI}) \quad (3.5)$$

$$\dot{G}_{BI} = \frac{1}{T_B}(G_{BV} - G_{BI}) - \frac{F_{BGU}}{V_{BI}} \quad (3.6)$$

$$\dot{G}_H = \frac{1}{V_H^G}(Q_B^G G_{BV} + Q_L^G G_L + Q_K^G G_K + Q_P^G G_{PV} - Q_H^G G_H - F_{RBGU}) \quad (3.7)$$

$$\dot{G}_G = \frac{Q_G^G}{V_G^G}(G_H - G_G) + \frac{1}{V_G^G}(F_{MEAL} - F_{GGU}) \quad (3.8)$$

$$\dot{G}_L = \frac{1}{V_L^G}(Q_A^G G_H + Q_G^G G_G - Q_L^G G_L + F_{HGP} - F_{HGU}) \quad (3.9)$$

$$\dot{G}_K = \frac{Q_K^G}{V_K^G}(G_H - G_K) - \frac{F_{KGE}}{V_K^G} \quad (3.10)$$

$$\dot{G}_{PV} = \frac{Q_P^G}{V_{PV}^G}(G_H - G_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{PV}^G}(G_{PV} - G_{PI}) \quad (3.11)$$

$$\dot{G}_{PI} = \frac{1}{T_P^G}(G_{PV} - G_{PI}) - \frac{F_{PGU}}{V_{PI}} \quad (3.12)$$

Procesos metabólicos

$$F_{PGU} = F_{PGU}^B G_{PI}^N \{7,03 + 6,52 \tanh[0,388(I_{PI}^N - 5,82)]\} \quad (3.13)$$

$$F_{HGP} = F_{HGP}^B M_{HGP}^I M_{HGP}^G \{2,7 \tanh(0,39(C^N) - f_2)\} \quad (3.14)$$

$$\dot{M}_{HGP}^I = \frac{1}{\tau_1} \{1,21 - 1,14 \tanh[1,66(I_L^N - 0,89)] - M_{HGP}^I\} \quad (3.15)$$

$$\dot{f}_2 = \frac{1}{\tau_x} \left(\frac{2,7 \tanh(0,39C^N) - 1}{2} - f_2 \right) \quad (3.16)$$

$$M_{HGP}^G = \{1,42 - 1,41 \tanh[0,62(G_L^N - 0,497)]\} \quad (3.17)$$

$$F_{HGU} = F_{HGU}^B M_{HGU}^I \{5,66 + 5,66 \tanh[2,44(G_L^N - 1,48)]\} \quad (3.18)$$

$$\dot{M}_{HGU}^I = \frac{1}{\tau_1} \{2 \tanh(0,55I_L^N) - M_{HGU}^I\} \quad (3.19)$$

$$KGE = \begin{cases} 71 + 71 \tanh[0,11(G_K - 460)], & 0 \leq G_K < 460 \text{ mg/min} \\ -330 + ,872G_K, & G_K \geq 460 \text{ mg/min} \end{cases} \quad (3.20)$$

Cuadro 3.3: Variables del subsistema de glucosa de SoM

Variable	Descripción	Unidad
G	Concentración de glucosa	mg/dl
Q	Tasa de flujo vascular de sangre	dl/min
F	Tasa de proceso metabólico	mg/min
M	Multiplicador de proceso metabolismo basal	
T	Constante de tiempo de la difusión transcápilar	min
V	Volumen	dl
τ	Constante de tiempo	min
t	Tiempo	min

Cuadro 3.4: Subíndices de los compartimientos fisiológicos SoM

Subíndice	Descripción
B	Cerebro
G	Intestino
H	Corazón y pulmones
L	Hígado
P	Periférico
I	Espacio del líquido intersticial
V	Espacio de circulación vascular

Cuadro 3.5: Subíndice de los procesos metabólicos de SoM

Subíndice	Descripción
BGU	Captación cerebral de glucosa
GGU	Captación intestinal de glucosa
HGP	Producción hepática de glucosa
HGU	Captación hepática de glucosa
KGE	Excreción renal de glucosa
PGU	Captación de glucosa por tejidos periféricos
RBCU	Captación de glucosa por los glóbulos rojos
KIC	Aclaramiento renal de la insulina
LIC	Aclaramiento hepático de la insulina
PIC	Aclaramiento periférico de la insulina

Cuadro 3.6: Superíndice de los procesos metabólicos de SoM

Superíndice	Descripción
G	Glucosa
I	Insulina
C	Glucagon
B	Valor basal (nominal)
N	Valor normalizado (dividido entre el valor basal)

3.4.2. Subsistema de insulina

$$\dot{I}_B = \frac{Q_B^I}{V_B^I}(I_H - I_B) \quad (3.21)$$

$$\dot{I}_H = \frac{1}{V_H^I}(Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K + Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H + i(t)) \quad (3.22)$$

$$\dot{I}_G = \frac{Q_G^I}{V_G^I}(I_H - I_G) \quad (3.23)$$

$$\dot{I}_L = \frac{1}{V_L^I}(Q_A^I I_H + Q_G^I I_G - Q_L^I I_L + F_{PIR} - F_{LIC}) \quad (3.24)$$

$$\dot{I}_K = \frac{Q_K^I}{V_K^I}(I_H - I_K) - \frac{F_{KIC}}{V_K^I} \quad (3.25)$$

$$\dot{I}_{PV} = \frac{Q_P^I}{V_{PV}^I}(I_H - I_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I}(I_{PV} - I_{PI}) \quad (3.26)$$

$$\dot{I}_{PI} = \frac{1}{T_P^I}(I_{PV} - I_{PI}) - \frac{F_{PIC}}{V_{PI}} \quad (3.27)$$

Procesos metabólicos del subsistema de insulina

$$F_{LIC} = f_{LIC}(Q_A^I I_H + Q_G^I I_G + F_{PIR}) \quad (3.28)$$

$$F_{KIC} = f_{KIC}(Q_K^I I_K) \quad (3.29)$$

$$F_{PIC} = \frac{I_{PI}}{\left(\frac{1 - f_{PIC}}{f_{PIC}}\right)\left(\frac{1}{Q_P^I}\right) - \left(\frac{T_P^I}{V_{PI}}\right)} \quad (3.30)$$

3.4.3. Subsistema de glucagon

$$\dot{C} = \frac{1}{V_C}(F_{PCR} - F_{MCC}C) \quad (3.31)$$

$$F_{PCR} = \{2,93 - 2,1 \tanh[4,18(G^N - 0,61)]\}\{1,31 - 0,61 \tanh[1,06(I^N - 0,47)]\}$$

Cuadro 3.7: Variables del subsistema de insulina de SoM

Variable	Descripción	Unidad
I	Concentración de insulina	mU/dl
Q	Tasa de flujo vascular de sangre	l/min
F	Tasa de proceso metabólico	mU/min
f	Aclaramiento fraccional	
T	Constante de tiempo de la difusión transcápilar	min
V	Volumen	l
t	Tiempo	min

Cuadro 3.8: Variables del subsistema de glucagon de SoM

Variable	Descripción	Unidad
C	Concentración de glucagon	mU/dl
F	Tasa de proceso metabólico	mU/min
V	Volumen de distribución	ml

El modelo de Sorensen puede ser representado en espacio de estados de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
\dot{S}_1 &= \frac{1}{V_H^G} (-Q_H^G S_1 + Q_L^G S_2 + S_7 - F_{RBGU}) \\
\dot{S}_2 &= \frac{1}{V_L^G} (Q_A^G S_1 + Q_G^G S_6 - Q_L^G S_2 + f_{HGP} S_8 - f_{HGU} S_3) \\
\dot{S}_3 &= \frac{1}{\tau_1} (2 \tanh(0,55 S_4^N) - S_3) \\
\dot{S}_4 &= \frac{1}{V_L^I} (Q_A^I S_5 + Q_G^I S_{10} - Q_L^I S_4 - F_{LIC}) \\
\dot{S}_5 &= \frac{1}{V_H^I} (Q_L^I S_4 - Q_H^I S_5 + S_9 + u(t))
\end{aligned} \tag{3.32}$$

$$\begin{aligned}
\dot{S}_6 &= \frac{Q_G^G}{V_G^G}(S_1 - S_6) + \frac{1}{V_G^G}(F_{MEAL} - R_{GGU}) \\
\dot{S}_7 &= Q_K^G \dot{G}_K + G_P^G \dot{G}_{PV} + Q_B^G \dot{G}_{BV} \\
\dot{S}_8 &= \frac{1}{\tau_1}(1,21 - 1,14 \tanh[1,66(S_4^N - 0,89)] - S_8) \\
\dot{S}_9 &= Q_B^I \dot{I}_B + Q_K^I \dot{I}_K + Q_P^I \dot{I}_{PV} \\
\dot{S}_{10} &= \frac{Q_G^I}{V_G^I}(S_5 - S_{10}) \\
\dot{S}_{11} &= \frac{1}{V_C}(F_{PCR} - F_{MCC} S_{11}^N)
\end{aligned}$$

donde

$$f_{HGP} = F_{HGP}^B 2,7 \tanh(0,39 S_{11}^N) - f_2 \quad (3.33)$$

$$[1,42 - 1,41 \tanh(0,62(S_2^N - 0,497))]$$

$$f_{HGU} = F_{HGU}^B 5,66 + 5,66 \tanh(2,44(S_2^N - 1,48)) \quad (3.34)$$

El grado relativo de SoM es $r_{SoM} = 5$, como puede verse en 3.35.

$$S_1(t)^{(5)} = \phi_S(S, t) + S_{id}u(t), \quad (3.35)$$

$$S_{id} = (-2f_{HGU} 0,55 Q_A^I)(V_G^H \tau_1 V_L^I V_H^I I_L^B)^{-1}, \quad (3.36)$$

$$\begin{aligned}
\phi_S(S, t) &= \frac{1}{V_G^H}(Q_H^G S_1^{(4)} + \frac{Q_L^G}{V_L^G} Q_A^G S_1^{(3)} + S_7^{(4)} + \frac{Q_L^G}{V_L^G}(S_6^{(3)} - S_2^{(3)}) \\
&+ f_{HGP} S_8^{(3)} - \frac{f_{HGU}}{\tau_1}(-S_3^{(2)} - 1,1 S_4^N S_4^{(2)} \tanh(0,55 S_4^N S_4)^2 \\
&- 1,1 S_4^N S_4^{(1)}(2 \tanh(0,55 S_4^N S_4))(1 - \tanh(0,55 S_4^N S_4)^2 0,55 S_4^N S_4))
\end{aligned} \quad (3.37)$$

$S_{id} \neq 0$ debido a que $f_{HGU} \neq 0$ y $I_L^B \neq 0$, por lo tanto el grado relativo del sistema es $r_{SoM} = 5$.

Cuadro 3.9: SoM en variables de estado

Variable	Description	Units
S_1	Concentración de glucosa en sangre	mg/dl
S_2	Glucosa en circulación hepática	mg/dl
S_3	Captación hepática de glucosa	mg/dl
S_4	Insulina en circulación hepática	mg/dl
S_5	Concentración de insulina en sangre	mg/dl
S_6	Glucosa en circulación intestinal	mg/dl
S_7	Glucosa en circulación de riñones, periférica y cerebral	mg/dl
S_8	Producción hepática de glucosa	mg/dl
S_9	Insulina en circulación de riñones, periférica y cerebral	mU/l
S_{10}	Insulina en circulación intestinal	mU/l
S_{11}	Secreción de glucagon	pg/ml

Grado relativo práctico

Como se puede observar en el cuadro 3.1, existe discrepancia acerca del grado relativo del sistema de los modelos de regulación de la glucosa. La cantidad de procesos considerados en el modelado del sistema influye en el grado relativo del modelo. Este fenómeno se repite con prácticamente cualquier proceso biológico.

Es bien sabido que las perturbaciones o imprecisiones del modelo puede provocar una disminución del grado relativo del sistema, sin embargo cualquier dinámica no considerada, puede aumentar el grado relativo.

Recientemente se probó que los Controladores Homogéneos por Modos Deslizantes de Orden Superior, son robustos aún ante tales perturbaciones (Levant 2010b). En particular las perturbaciones singulares aparecen frecuentemente en las entradas y salidas de los sistemas (Levant y Fridman 2010), (Levant 2010a). Por lo tanto es importante identificar un

valor razonable para el grado relativo, a fin de poder usar los Controladores por Modos Deslizantes de Orden Superior (CMDOS) como un *Control de Black-Box* en procesos reales.

En esta investigación se propone el concepto de **grado relativo práctico**, como el valor razonable para el grado relativo, que permite diseñar un CMDOS adecuado al proceso, y proponemos un método para su identificación basado en la alimentación del sistema con una señal de prueba tipo escalón y el análisis de las derivadas de la salida para determinar el grado relativo práctico.

4.1. Robustez de CMDOS ante Incertidumbres en el Grado Relativo

Por simplicidad las siguientes consideraciones son restringidas a perturbaciones singulares en la entrada del sistema.

Considere la forma:

$$\dot{x} = a(t, x) + b(t, x)v, \quad \sigma = \sigma(t, x) \quad (4.1)$$

donde $x \in \mathbf{R}^n$, $v \in \mathbf{R}$, a , b y $\sigma : \mathbf{R}^{n+1} \rightarrow \mathbf{R}$ son funciones suaves desconocidas, n también puede ser desconocida. La salida σ es medida en tiempo real, y la entrada es v .

Suposición 4.1.1 *Las funciones desconocidas, a , b y σ están definidas en alguna región abierta $\Omega \subset \mathbf{R}^{n+1}$. Se considera que la función conocida v es una función del tiempo medida en el sentido de Lebesgue, $|v| \leq v_M$, todas las soluciones que comienzan en la región abierta $\Omega_x \subset \mathbf{R}^n$ en $t \in t_a$ pueden ser extendidas en el tiempo hasta $t = t_b > t_a$ sin abandonar la región Ω . La constante $v_M > 0$ es presentada en la suposición 4.1.4.*

Suposición 4.1.2 *El grado relativo r del sistema se supone constante y conocido. Esto significa que la variable de entrada v aparece por primera vez, de manera explícita, en la r -ésima derivada de σ (Levant 2005a). Se puede verificar que:*

$$\sigma^{(r)} = h(t, x) + g(t, x)v \quad (4.2)$$

donde $h(t, x) = \sigma^{(r)}|_{v=0}$, $g(t, x) = \frac{\delta}{\delta v}\sigma^{(r)}$ son funciones suaves desconocidas, que pueden ser expresadas en términos de derivadas de Lie. Se supone que el conjunto Ω_x contiene r puntos deslizantes en el tiempo $t = t_a$, por ejemplo $\sigma = \dot{\sigma} = \ddot{\sigma} = \dots = \sigma^{(r-1)} = 0$.

Suposición 4.1.3 *Se considera que*

$$0 < K_m \leq \frac{\delta}{\delta v}\sigma^{(r)} \leq K_M, |\sigma^{(r)}|_{v=0}| \leq C \quad (4.3)$$

es válido en Ω para algunas $K_m, K_M, C > 0$. Las condiciones (4.3) están formuladas en términos de relaciones entrada-salida.

Las dinámicas no consideradas están descritas por:

$$\mu \dot{z} = f(z, u), \quad v = v(z) \quad (4.4)$$

donde $z \in \mathbf{R}^m$, $u \in \mathbf{R}$ es el control y la entrada a la dinámica no considerada; la salida $v(z)$ es continua y $f(z, u)$ es una función localmente acotada y medible en el sentido de Bore, la constante de tiempo $\mu > 0$ es un parámetro pequeño. Todas las ecuaciones diferenciales serán interpretadas en el sentido de Filippov (Filippov 1988).

El control u se determina por

$$u = U(\sigma, \dot{\sigma}, \dots, \sigma^{(r-1)}) \quad (4.5)$$

donde U es una función cuasicontinua, acotada por el valor absoluto de alguna constante u_M , $u_M > 0$, y es aplicada directo a (4.1):

$$v = u \quad (4.6)$$

y se asume que se establece localmente el modo deslizante de orden r , $\sigma \equiv 0$.

Suposición 4.1.4 *Los valores iniciales de z pertenecen a alguna región compacta Ω_{z0} . Las dinámicas no consideradas, o imprecisiones del modelo, se asumen Bounded-Input-Bounded-State (BIBS), con $\mu = 1$. Ya que $|u| \leq u_M$ entonces por extensión infinita en el tiempo de cualquier solución de (4.5) y z perteneciendo a otra región compacta Ω_z independiente de μ . μ puede ser excluida por el tiempo de transformación $\tau = t/\mu$. Esta suposición causa también que la salida de la dinámica no considerada v , esté acotada por el valor absoluto de alguna constante $v_M > u_M > 0$.*

Suposición 4.1.5 *Se considera que la dinámica de retroalimentación por salida (4.5), es un modo deslizante de orden r . (Levant 2005a)*

Por lo que la identidad

$$U(\sigma, \dot{\sigma}, \dots, \sigma^{(r-1)}) \equiv U(\kappa^r \sigma, \kappa^{(r-1)} \dot{\sigma}, \dots, \kappa \sigma^{(r-1)}) \quad (4.7)$$

es válida para cualquier $\kappa > 0$. También se asume que la función de control U es localmente Lipschitz en todos los puntos, excepto en un número finito de variedades que comprenden el conjunto cerrado Γ en

el espacio con coordenadas $\Sigma = (\sigma, \dot{\sigma}, \dots, \sigma^{(r-1)})$. Debido a la propiedad de homogeneidad (4.7) el conjunto Γ contiene el origen $\Sigma = 0$, donde la función U es inevitablemente discontinua (Levant 2005a).

Los controladores Cuasi-Continuos por Modos Deslizantes de Orden Superior (Levant 2005b) satisfacen la suposición 4.1.5 por (4.2) y (4.3).

$$\sigma^{(r)} \in [-C, C] + [K_m, K_M]v \quad (4.8)$$

Suposición 4.1.6 *Se asume que el control (4.5) aplicado directamente a la inclusión (4.8) crea una inclusión estable en tiempo finito, (4.5), (4.6), (4.8). Las inclusiones diferenciales se interpretan en el sentido de Filippov.*

Suposición 4.1.7 *La dinámica no considerada, se supone exacta en el siguiente sentido: con $\mu = 1$ y para cualquier valor constante de u , la salida v tiende uniformemente a u . Esto significa que para cualquier $\delta > 0$ existe $T > 0$ tal que con cualquier u , $u = \text{const}$, $|u| \leq u_M$, $z(0) \in \Omega_z$, la desigualdad $|v - u| \leq \delta$ es válida después del tiempo de respuesta transitoria T . Se requiere también que la función $f(z, u)$ en (4.4) sea uniformemente continua en u , lo que significa que $\|f(z, u) - f(z, u + \Delta u)\|$ tiende a cero con $\Delta u \rightarrow 0$ uniformemente en $z \in \Omega_z$, $|u| \leq u_M$.*

Suposición 4.1.8 *Se asume que el cambio de (4.5), (4.6) en el conjunto Γ a*

$$v \in \begin{cases} U(\Sigma), & \Sigma \notin \Gamma \\ [-V_M, V_M], & \Sigma \in \Gamma \end{cases} \quad (4.9)$$

no destruye la convergencia en tiempo finito, i.e. (4.8), (4.9) es también estable en tiempo finito.

Note que mientras las soluciones de las ecuaciones diferenciales en el sentido de Filipov no dependen de los valores del lado derecho de la ecuación en cualquier conjunto de medida 0, esto no es válido con respecto a la inclusión diferencial. Ya que $v_M > u_M$, las soluciones de (4.8), (4.9) contienen todas las soluciones de (4.5), (4.6), (4.8). También la inclusión (4.8), (4.9) es un modo deslizante homogéneo de orden $r-$, y, por lo tanto su estabilidad asintótica es equivalente a la estabilidad en tiempo finito (Levant 2005a).

Teorema 4.1.1 *Si las suposiciones 1-8 son válidas, entonces existe una vecindad Q del conjunto deslizante de orden $r-$ en Ω_x en $t = t_a$, un momento en el tiempo $t_1 \in (t_a, t_b)$, y $a_0, a_1, \dots, a_{r-1} > 0$, tales que con una $\mu > 0$ lo suficientemente pequeña, para cualquier trayectoria de (4.1), (4.4), (4.5) que comience dentro de Q en $t = t_a$ las desigualdades $|\sigma| < a_0\mu^r, |\dot{\sigma}| < a_1\mu^{r-1}, \dots, |\sigma^{(r-1)}| < a_{r-1}\mu$ se mantienen dentro de $t \geq t_1$. (Levant y Fridman 2010)*

Teorema 4.1.2 *El controlador cuasi-continuo por modos deslizantes de orden superior satisface la suposición 8.*

4.2. Método de Identificación del Grado Relativo Práctico

Usualmente las variables de un sistema tienen distintos tiempos de respuesta, algunas pueden ser más rápidas que otras y no afectan las salidas controlables (Kokotovic *et al.* 1986). En la práctica es muy difícil examinar si todas las suposiciones del teorema 4.1.1 se cumplen.

Por ejemplo, en el caso del sistema de regulación de glucosa, BeM y SoM tienen la misma entrada y la misma salida, al igual que todos

los modelos que se presentan en el cuadro 3.1, pero las dimensiones de los modelos son diferentes, y las variables representan diferentes procesos fisiológicos. Esto dificulta reescribir el SoM en la forma (4.4), como la forma con perturbación singular de BeM.

De acuerdo con el teorema 4.1.1, los CMDOS, son robustos con respecto a incertidumbres en el grado relativo debidas a perturbaciones singulares que están siempre presentes en la práctica. De hecho son robustos aún con respecto a perturbaciones más generales (Levant 2010a), (Levant 2010b), por lo tanto es importante identificar un valor razonable para el grado relativo de los sistemas con gran incertidumbre, al cual llamaremos **grado relativo práctico** r_p .

Suponga que el grado relativo práctico r_p , del sistema 4.1 existe, pero es desconocido. Con el fin de identificar el grado relativo práctico se aplica una función escalón $u = H(x - t_H)$ al sistema. Para identificar el grado relativo práctico, es necesario graficar las primeras derivadas de la salida del sistema, para buscar una discontinuidad en la r_p -ésima derivada en $t = t_H$ debido a que:

$$\sigma^{(r_p)} = a(t, x) + b(t, x)H(x - t_H) \quad (4.10)$$

ya que a y b son funciones suaves.

Para determinar el grado relativo práctico r_p se deben cumplir dos condiciones:

- Una discontinuidad súbita se observa en $\sigma^{(r_p)}$ en $t = t_H$.
- Un cambio de pendiente en $\sigma^{(r_p-1)}$, con el incremento de $\sigma^{(r_p)}$ siempre teniendo el mismo signo.

4.3. Identificación del Grado Relativo Práctico del Sistema de Regulación de Glucosa

Un función escalón, $u = H(t - 15)$, fue aplicada a la entrada de los modelos BeM y SoM, a fin de poder analizar la salida y sus derivadas. Las derivadas fueron obtenidas con un diferenciador robusto de tercer orden (Levant 2003).

En la figura 4.1, muestra la respuesta de BeM al escalón $u = H(t - 15)$ y sus derivadas. La discontinuidad es evidente en la tercera derivada, y un cambio repentino en la pendiente en $t = 15$ por lo que podemos deducir que el grado relativo práctico es 3.

La figura 4.2 es la respuesta del modelo de SoM a la función escalón $u = H(t - 15)$, sus derivadas. Una discontinuidad se observa por primera vez en la tercer derivada, y el cambio repentino de pendiente en $t = 15$, en la segunda derivada. Con esto podemos concluir que un controlador de tercer orden tendrá la influencia necesaria en el sistema para controlarlo, por lo que el **grado relativo práctico** del sistema es 3. Esto coincide con el grado relativo práctico y teórico del BeM. Por lo que el mismo controlador puede ser aplicado a los dos modelos como se mostrará en el capítulo 5.

Al identificar el grado relativo de un sistema en lazo cerrado podemos garantizar que se utiliza el CMDOS de menor orden posible, lo que minimiza el efecto de amplificación del ruido debido a las diferenciaciones del sistema, necesarias para implementar el CMDOS.

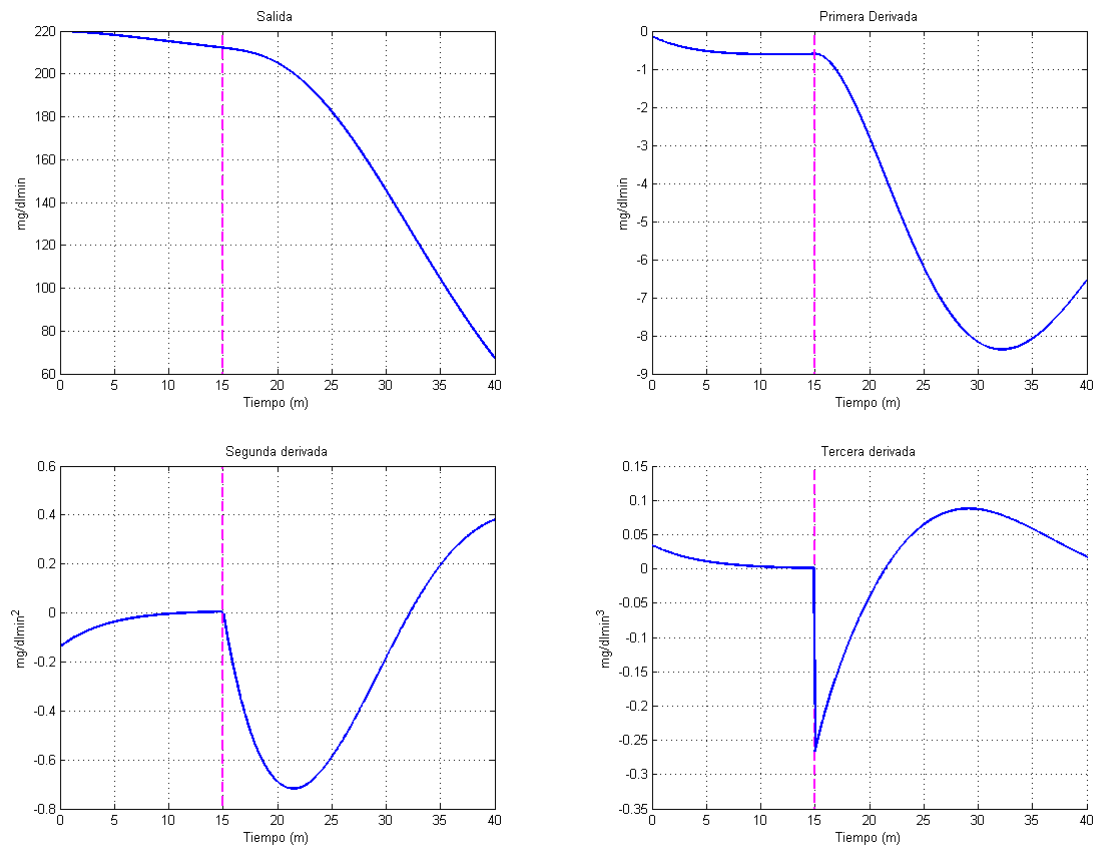


Figura 4.1: Identificación del grado relativo de BeM

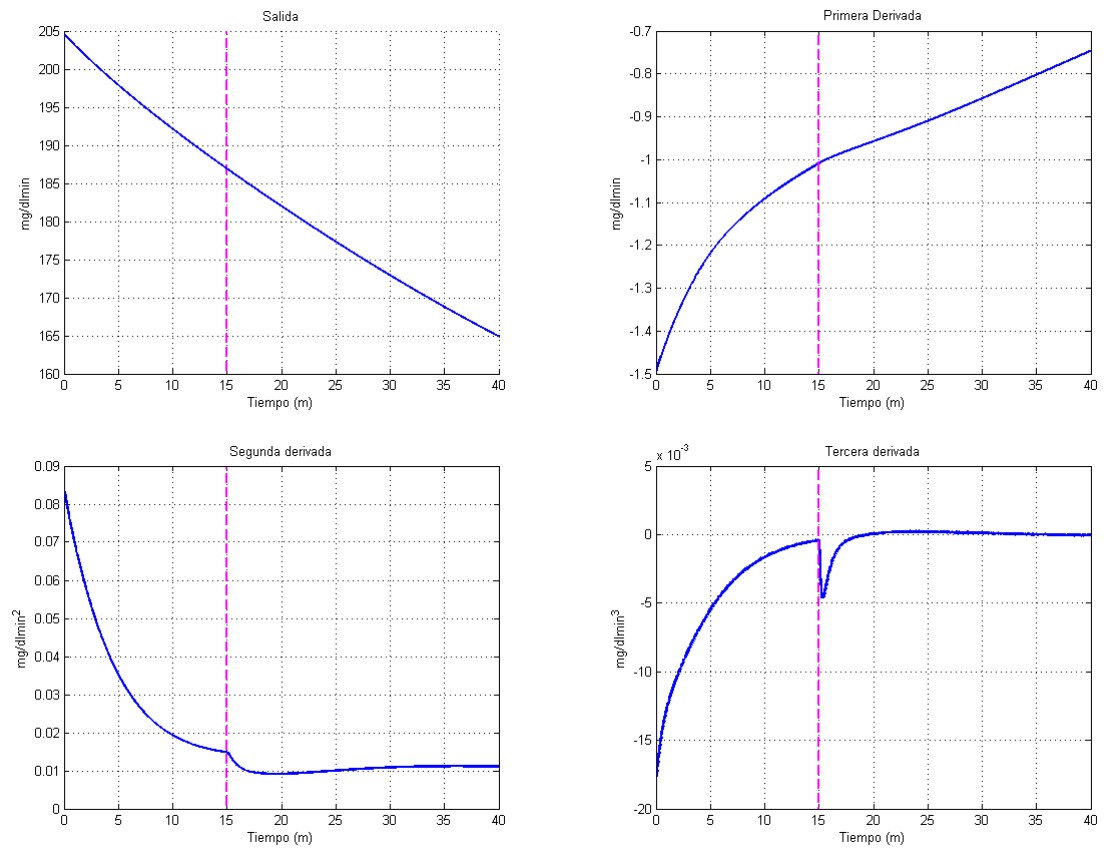


Figura 4.2: Identificación del grado relativo de SoM

Diseño y simulación del control

El sistema de regulación de glucosa es un sistema muy complejo de identificar, y la incertidumbre paramétrica está siempre presente ya que es un sistema variable en el tiempo.

El control por Modos-Deslizantes de Orden Superior representa una buena alternativa para la regulación de glucosa, ya que puede ser diseñado como *caja negra* donde no se conoce el sistema, sino solo su grado relativo y algunos límites, como la tasa máxima de infusión de insulina y los valores nominales de glucosa deseada.

La hiperglucemia por periodos prolongados produce complicaciones a mediano y largo plazo al paciente, pero la hipoglucemia ($G < 70mg/dl$) puede ser letal en un periodo corto de tiempo (5 a 20 minutos) (Islas-Andrade y Revilla Monsalve 2005). Esto hace que el controlador que se aplique deba ser lo suficientemente suave para no provocar una sobredosis.

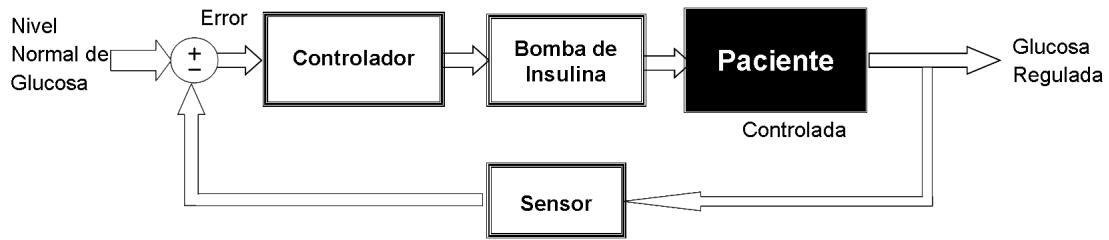


Figura 5.1: Diagrama del sistema de control

5.1. Seguimiento de trayectoria

La literatura existente toma una referencia fija, que es el valor deseado de glucosa, generalmente entre $90\text{-}110\text{mg/dl}$. Esto genera un gran riesgo de hipoglucemia, como ocurre en (Campos-Delgado *et al.* 2006), (Weinziemer *et al.* 2008), (Hovorka *et al.* 2010) y algunos otros trabajos.

La propuesta de este trabajo es generar una referencia dinámica con base en la respuesta de una persona sin diabetes. Al minimizar la diferencia entre la referencia y el valor de la glucosa del paciente, se minimiza también la acción del controlador, con lo que se disminuye drásticamente el riesgo de presentar hipoglucemia.

La referencia dinámica es generada con el BeM, de una persona no diabética cuyos parámetros se muestran en el cuadro 5.1.

Cuadro 5.1: BeM persona no diabética

Parámetro	Valor
p_1	0.022
p_2	0.0123
p_3	6.92×10^{-6}
γ	0.0039
n	0.2659
h	79.0353
G_b	90
I_b	7

5.2. Control Cuasi Continuo

La robustez ante incertidumbre en el grado relativo está demostrada en el teorema 4.1.1 es para CMDOS homogéneos, por lo que existen dos controladores que cumplen esta condición:

- Controlador Nested-HOSM (Levant 2003).
- Controlador Cuasi-Continuo (Levant 2005b)

El controlador Cuasi-Continuo de orden r , produce un control continuo excepto en el conjunto

$$\sigma = \dot{\sigma} = \ddot{\sigma} = \dots = \sigma^{(r-1)} = 0, \quad (5.1)$$

donde σ es el error de seguimiento, por lo que produce menos chattering que el control Nested-HOSM. Esta cualidad fue definitiva para elegir el control Cuasi-Continuo por Modos Deslizantes de Orden Superior (QC-HOSM por sus siglas en inglés).

De acuerdo con el el Grado Relativo Práctico identificado en el capítulo 4 para los dos modelos considerados, $r_p = 3$, es posible implementar un controlador QC-HOSM, de tercer orden para controlar tanto el BeM como SoM.

El controlador QC-HOSM de orden tres, tiene la siguiente forma:

$$u = -\alpha \frac{[\ddot{\sigma} + \beta_2(|\dot{\sigma}| + \beta_1|\sigma|^{2/3})^{-1/2}(\dot{\sigma} + \beta_1|\sigma|^{2/3}\text{sign}\sigma)]}{[|\ddot{\sigma}| + \beta_2(|\dot{\sigma}| + \beta_1|\sigma|^{2/3})^{1/2}]} \quad (5.2)$$

donde σ es la diferencia entre la medición de glucosa en tiempo real, y la glucosa deseada, es decir es el error de seguimiento. α determina la tasa máxima de infusión de insulina.

Cuadro 5.2: Ganancias del controlador QC-HOSM

Ganancia	Valor
α	12
β_1	0.1
β_2	0.2

Las derivadas de σ se calculan mediante diferencias finitas, ya que el tiempo de muestreo en la implementación del control en el mejor de los casos es de un minuto. Bajo este escenario usando diferencias finitas se logran mejores resultados que usando diferenciadores robustos por Modos Deslizantes de Orden Superior (Levant 2007).

5.3. Simulación del controlador Cuasi-Continuo

El controlador (5.2) se probó por medio de simulaciones usando Matlab. Se generaron 6 pacientes *in silico*, tres para el BeM y tres para el SoM. Se utilizó la referencia dinámica descrita en la sección 5.1, para ambos modelos. No se realizó ningún ajuste en el controlador al cambiar de modelo o de paciente.

Los parámetros utilizados para simular los tres pacientes *in silico* de BeM se muestran en el cuadro 5.3, y los parámetros para SoM en los cuadros 5.4 y 5.5. Las variaciones entre pacientes *in silico*, representan distintos grados de afección, para mostrar la robustez del controlador (5.2) ante la incertidumbre paramétrica.

Se eligió el periodo postprandial para la simulación ya que representa el momento crítico para el controlador, pues por la gran cantidad de insulina infundida, el riesgo de hipoglucemia es exacerbado.

El tiempo de muestreo utilizado es $t_m = 1min$, acorde con el tiempo de muestreo del sensor de glucosa del Laboratorio Abbott. La dinámica de la bomba de insulina se consideró dentro de las dinámicas adicionales del sistema.

La simulación representa una hiperglucemia postprandial, de $130mg/dl$, $350mg/dl$ y $500mg/dl$, para los seis pacientes *in silico*. La primera simulación representa una excursión de glucosa moderada, y las dos últimas una excursión de glucosa alta en pacientes con diabetes mal controladas. El principal objetivo del control disminuir la concentración de glucosa hasta $90mg/dl$.

En las figuras 5.2, 5.3 y 5.4, se observan las simulaciones para el modelo de Bergman, se puede ver que la referencia es seguida en todos los casos. La condición inicial del experimento no afecta el desempeño del controlador (5.2), ni se presenta hipoglucemia por sobredosis en ninguno de los

Cuadro 5.3: Parámetros de BeM

	Normal	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Unidad
p_1	0.0317	0	0	0	$1/min$
p_2	0.0123	0.0123	0.0072	0.0142	$1/min$
p_3	$4,92 \times 10^{-6}$	$4,92 \times 10^{-6}$	$2,16 \times 10^{-5}$	$9,94 \times 10^{-5}$	$ml/\mu U min^2$
γ	0.0039	0	0	0	$\mu U dl/ml mg$
n	0.2659	0.2659	0.2465	0.2814	$1/min$
h	79.0353	0	0	0	mg/dl
G_b	70	70	70	70	mg/dl
I_b	7	7	7	7	mg/dl

casos, aún cuando en la figura 5.4 la condición inicial es de $500mg/dl$ de glucosa, y la cantidad de insulina infundida es mayor.

En las figuras 5.5, 5.6 y 5.7, se observan las simulaciones para el modelo de Sorensen controlado por un QC-HOSMC de tercer orden, se puede ver que la referencia es alcanzada, aunque no seguida, esto se debe a la presencia de las dinámicas extras en el modelo, como se explica en el teorema 4.1.1. Es importante remarcar que en todos los casos el valor final deseado que fue alcanzado, dentro de los tiempos establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association 2010). La función principal de la referencia no es ser seguida fielmente, sino limitar la velocidad de infusión a fin de minimizar los riesgos de hipoglucemia.

Al probar con 6 diferentes pacientes *in silico* se prueba la robustez del controlador con respecto a las incertidumbres paramétricas inherentes al sistema de regulación glucosa. La robustez del controlador a las incertidumbres en el grado relativo, se prueba al usar los dos modelos.

Cuadro 5.4: Pacientes *in silico* del modelo de Sorensen (1)

Variable	SoM1	SoM2	SoM3	Unidades
F_{BGU}	70	70	70	mg/min
F_{RBGU}	10	5	15	mg/min
R_{GGU}	20	10	11	mg/min
F_{PGU}^B	35	20.5	11	mg/min
F_{HGP}^B	155	123.5	200	mg/min
F_{HGU}^B	20	10	10	mg/min
G_{PI}^B	86.81	86.81	86.81	mg/dl
G_L^B	101	101	101	mg/dl
I_{PI}^B	5.305	5.305	5.305	mU/dl
I_L^B	21.43	21.43	21.43	mU/dl
V_{BV}^G	3.5	3.5	3.5	dL
V_H^G	13.8	13.8	13.8	dL
V_G^G	11.2	11.2	11.2	dL
V_L^G	25.1	25.1	25.1	dL
V_K^G	6.6	6.6	6.6	dL
V_{PV}^G	10.4	10.4	10.4	dL
V_{BI}	4.5	4.5	4.5	dL
V_{PI}	63	63	63	dL
V_B^I	0.26	0.26	0.26	L
V_H^I	0.99	0.99	0.99	L
V_G^I	0.94	0.94	0.94	L
V_L^I	1.14	1.14	1.14	L
V_K^I	0.51	0.51	0.51	L
V_{PV}^I	0.74	0.74	0.74	L

Cuadro 5.5: Pacientes *in silico* del modelo de Sorensen (2)

Variable	SoM1	SoM2	SoM3	Unidades
Q_B^G	5.9	5.9	5.9	dL/min
Q_H^G	43.7	43.7	43.7	dL/min
Q_G^G	10.1	10.1	10.1	dL/min
Q_L^G	12.6	12.6	12.6	dL/min
Q_K^G	10.1	10.1	10.1	dL/min
Q_P^G	15.1	15.1	15.1	dL/min
Q_A^G	2.5	2.5	2.5	dL/min
Q_B^I	0.45	0.45	0.45	L/min
Q_H^I	3.12	3.12	3.12	L/min
Q_G^I	0.72	0.72	0.72	L/min
Q_L^I	0.9	0.9	0.9	L/min
Q_K^I	0.72	0.72	0.72	L/min
Q_P^I	1.05	1.05	1.05	L/min
Q_A^I	0.18	0.18	0.18	L/min
τ_1	25	25	25	min
τ_x	65	65	65	min
T_B^G	2.1	2.1	2.1	min
T_P^G	5	5	5	min
T_P^I	20	20	20	min
F_{LIC}	20	20	20	
F_{KIC}	3.5	3.5	3.5	
F_{PIC}	63	63	63	
V_C	9.94	9.94	9.94	L
F_{MCC}	0.91	0.91	0.91	L/min
F_{PIC}	0	0	0	

5.4. Comparación con un controlador PID

Medtronic una de las compañías con más presencia en el mercado de las bombas de insulina a nivel mundial publicó un algoritmo de calibración para un controlador PID (Weinziemer *et al.* 2008). Es uno de los pocos algoritmos recientes, que en la literatura están descritos con el suficiente detalle como para reproducir sus resultados. Esto se debe a que la mayoría de los grupos de investigación en proyectos de páncreas artificial, tienen apoyo económico de la industria privada y sus algoritmos no están publicados.

El principal parámetro de diseño de este controlador es el requerimiento diario de insulina (RDI) en *unidades/kg/día*, y con base en eso calculan las ganancias como se muestra en el cuadro 5.6

Cuadro 5.6: Ganancias del controlador PID de Weinziemer.

Descripción	Ganancia	Valor
Proporcional	K_p	$RDI/135$
Integral	K_i	$K_p/450$
Derivativa	K_d	$K_p/90$

Se ajustó el valor a una dosis RDI normal para un paciente con terapia de insulina de $40U/dia$, por lo que el $RDI = 0,571$, asumiendo que el paciente pesa $70kg$ (Shtessel y Kaveh 2007), (Sorensen 1985). Los mismos seis pacientes *in silico* fueron usados también en esta simulaciones.

Las figuras 5.8, 5.9 y 5.10, representan las simulaciones del modelo BeM con una referencia de glucosa fija de $90mg/dl$, a fin de tener un punto de comparación con el técnica usual de regulación de glucosa. En las figuras puede verse un error en estado estacionario, proporcional a la condición inicial de de la glucosa. Como se puede ver cuando la condición inicial de glucosa es mayor o igual a $350mg/dl$ los pacientes tienden a la

hipoglucemia. Las figuras 5.14, 5.15 y 5.16, representan las simulaciones de SoM, bajo las mismas condiciones. Es posible ver que las dinámicas extras hacen que no se logre establecer un correcto control metabólico, ya que el error en estado estacionario, es considerable.

Las figuras 5.11, 5.12 y 5.13, representan un episodio postprandial, pero con una referencia dinámica generada, al igual que en las simulaciones anteriores con los parámetros descritos en el cuadro 5.1. En las figuras se aprecia que mejora el desempeño del controlador PID, aunque persiste el error en estado estacionario en ninguno de los casos se presenta hipoglucemia. Las simulaciones en el SoM cuyos resultados se muestran en las figuras Las figuras 5.17, 5.18 y 5.19, se ve que no hay hipoglucemia, pero es error en estado estacionario supera sigue siendo considerable.

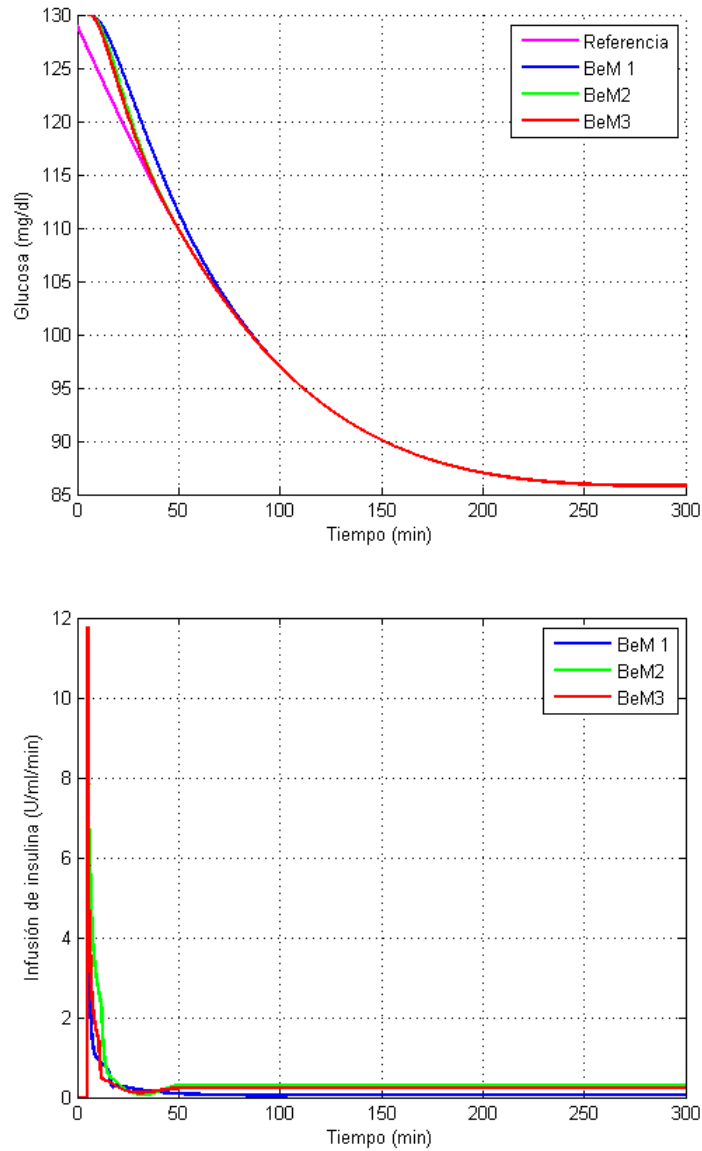


Figura 5.2: Episodio postprandial en el modelo de BeM con un pico máximo de 130mg/dl de glucosa, controlado por QC-HOSMC de tercer orden. Cada paciente tiene un perfil distinto de insulina infundida, y todos siguen la referencia llegando al valor basal deseado. No se presenta hipoglucemia en ningún caso.

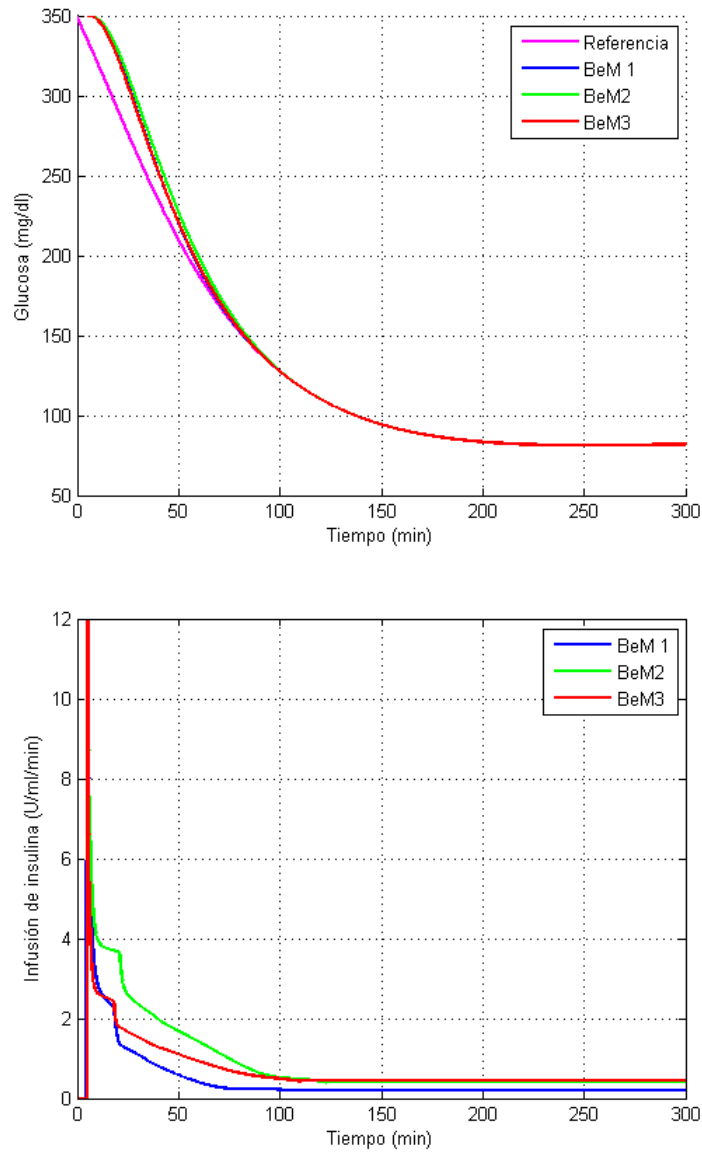


Figura 5.3: Episodio postprandial en el modelo de BeM con un pico máximo de 350mg/dl de glucosa controlado por QC-HOSMC de tercer orden. Todos los pacientes siguen la referencia, no hay hipoglucemia.

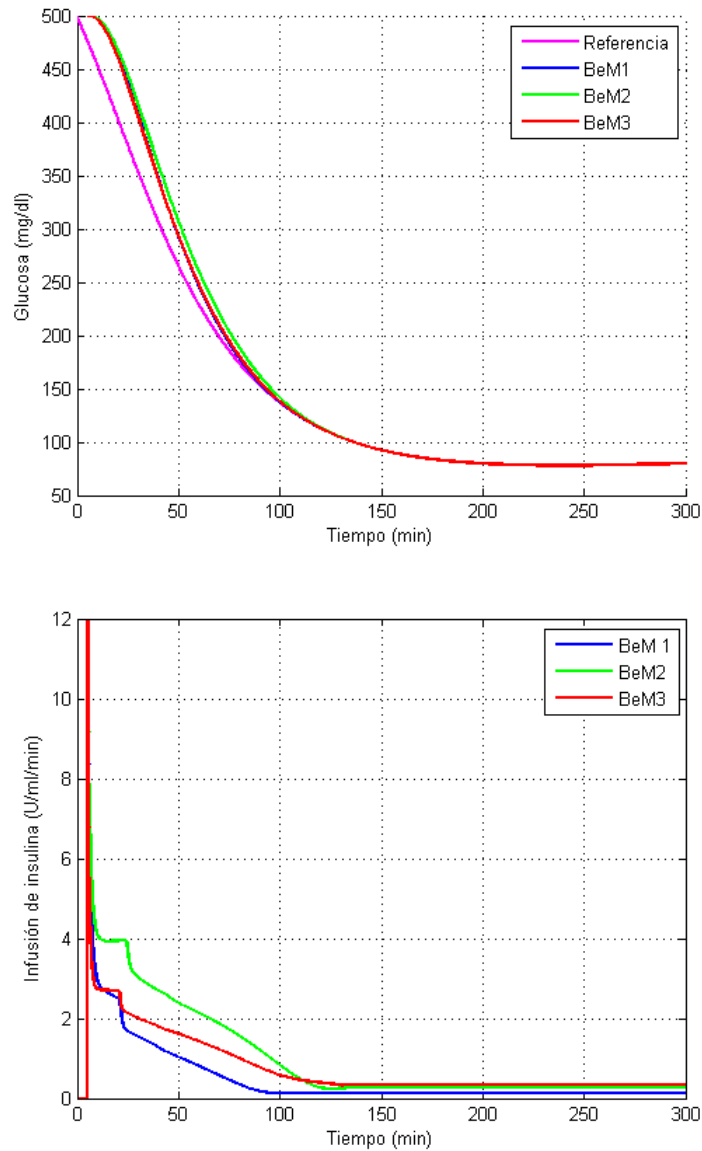


Figura 5.4: Episodio postprandial en el modelo de BeM con un pico máximo de 500mg/dl de glucosa. Todos los pacientes siguen la referencia y no se presenta hipoglucemia aún cuando las condiciones iniciales del experimento exigen una mayor infusión de insulina.

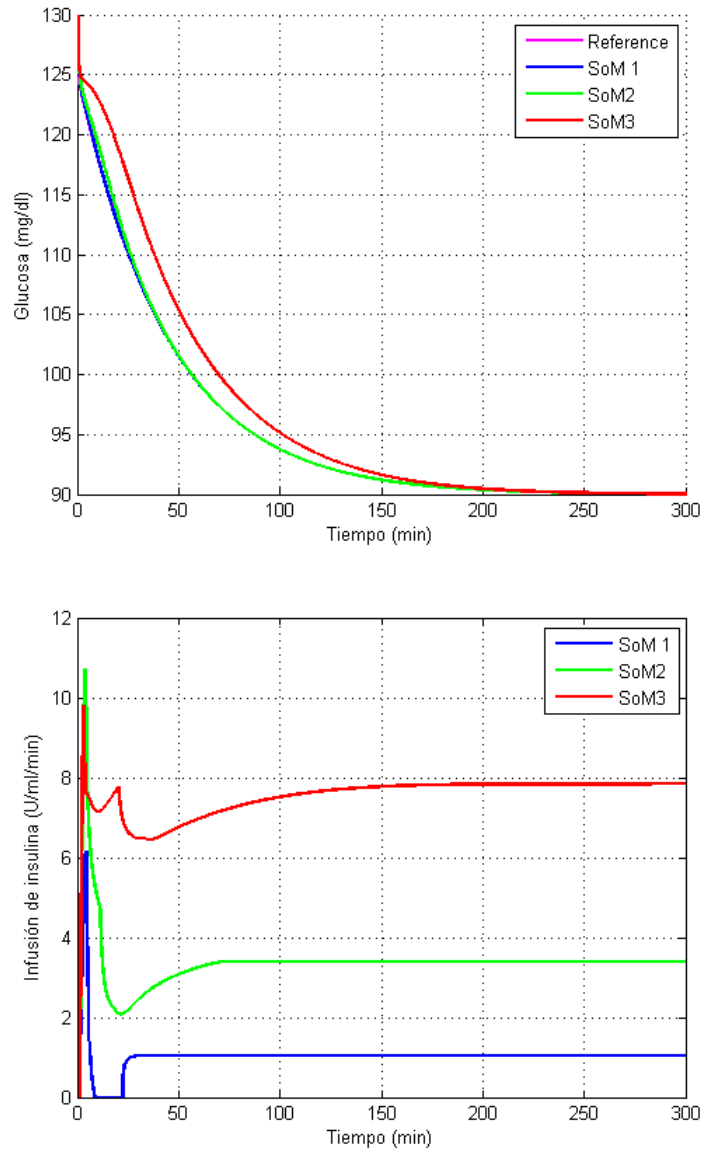


Figura 5.5: Episodio postprandial en el modelo de SoM con un pico máximo de 130mg/dl de glucosa, controlado con un QC-HOSMC de tercer orden. El seguimiento de la referencia en los tres pacientes *in silico* es aceptable aún cuando el grado relativo del modelo es mayor al orden del controlador.

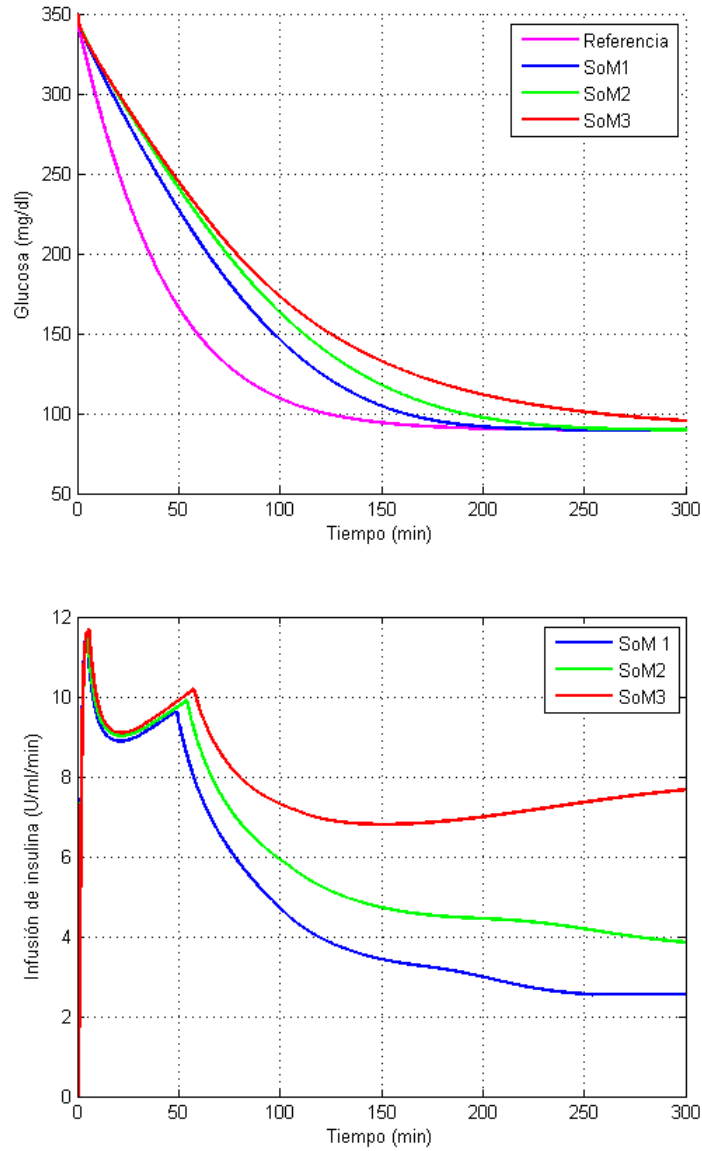


Figura 5.6: Episodio postprandial en el modelo de SoM con un pico máximo de 350mg/dl de glucosa controlado con un QC-HOSMC de tercer orden. La referencia es alcanzada por los tres pacientes *in silico*, sin presentar hipoglucemia.

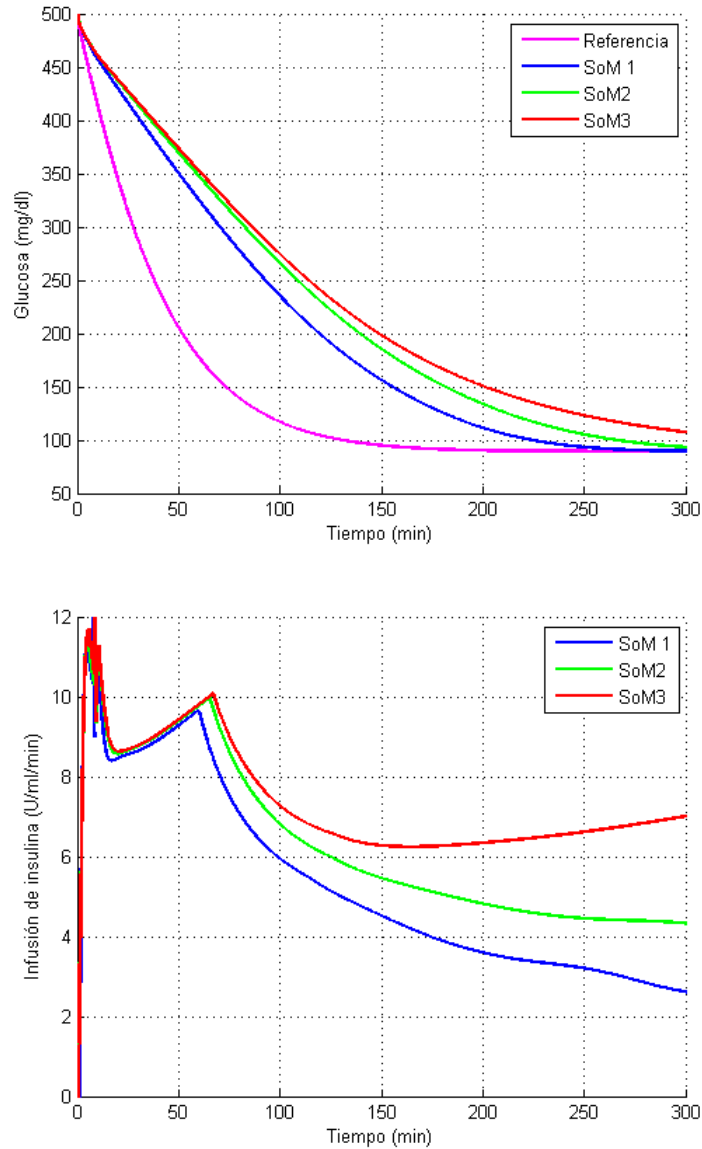


Figura 5.7: Episodio postprandial en el modelo de SoM con un pico máximo de 500mg/dl de glucosa controlado por un QC-HOSMC de tercer orden. El paciente *in silico* SoM3 no alcanza el valor final de la referencia, pero sus niveles están dentro de los recomendado por la ADA.

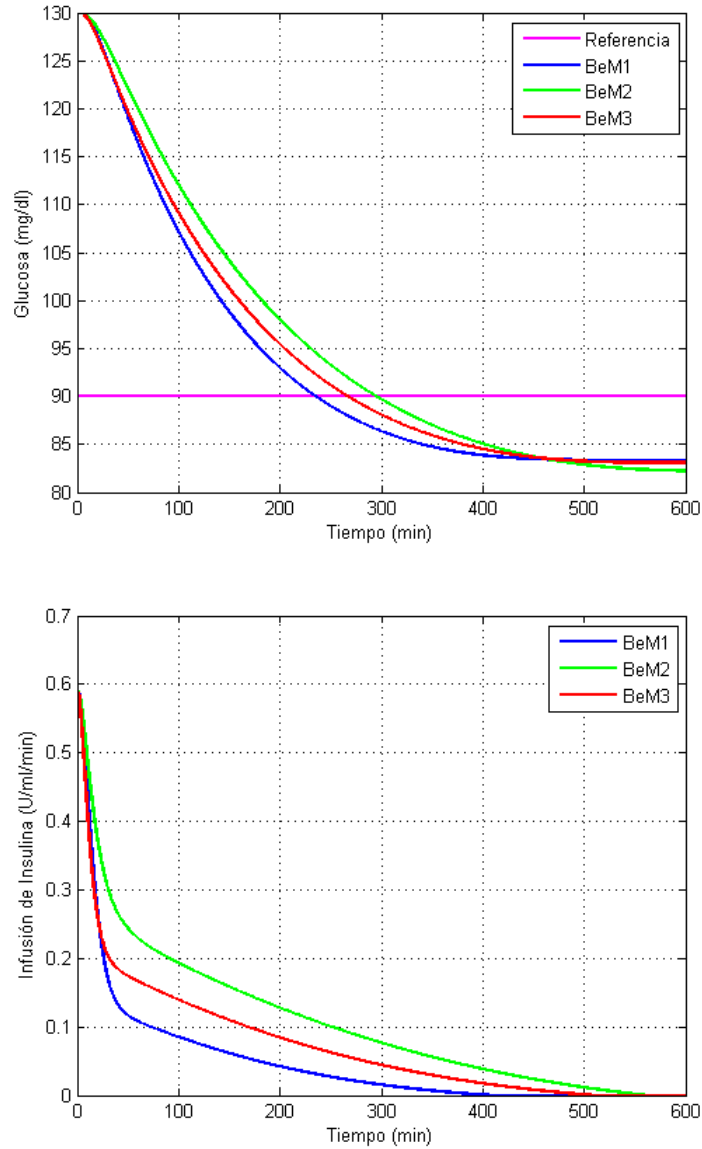


Figura 5.8: Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de 130mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer. La concentración de glucosa de los tres pacientes *in silico* tiene un valor menor a la referencia fija de 90mg/dl que propone el autor, sin llegar a ser hipoglucemia.

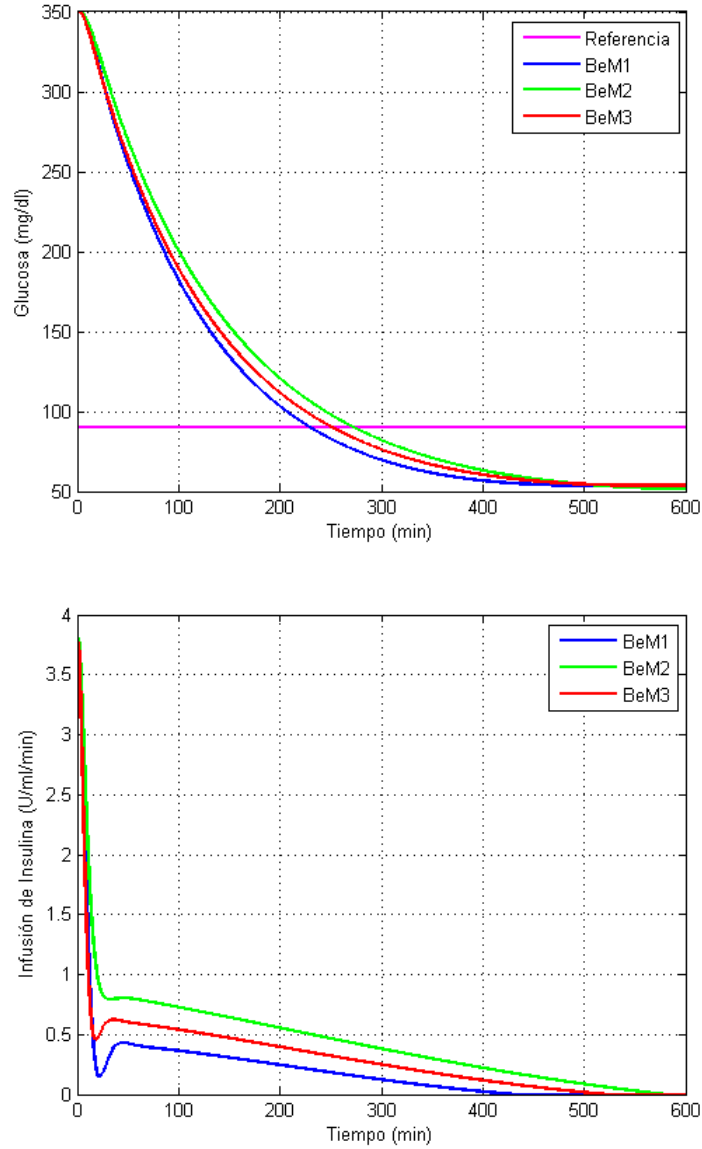


Figura 5.9: Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de 350mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer. El error en estado estacionario de los tres pacientes *in silico*, lleva a los pacientes a un estado hipoglucémico en 300min.

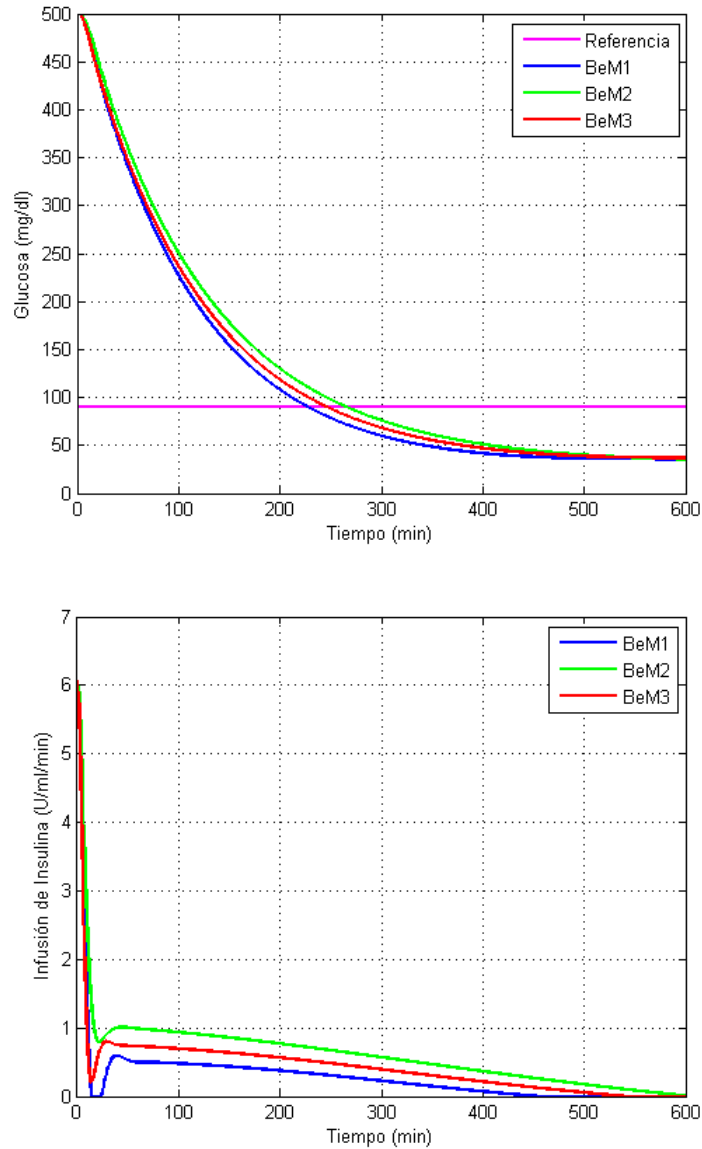


Figura 5.10: Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de 500mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer. Los tres pacientes *in silico* presentan hipoglucemia, el error en estado estacionario es mayor con una condición inicial mayor.

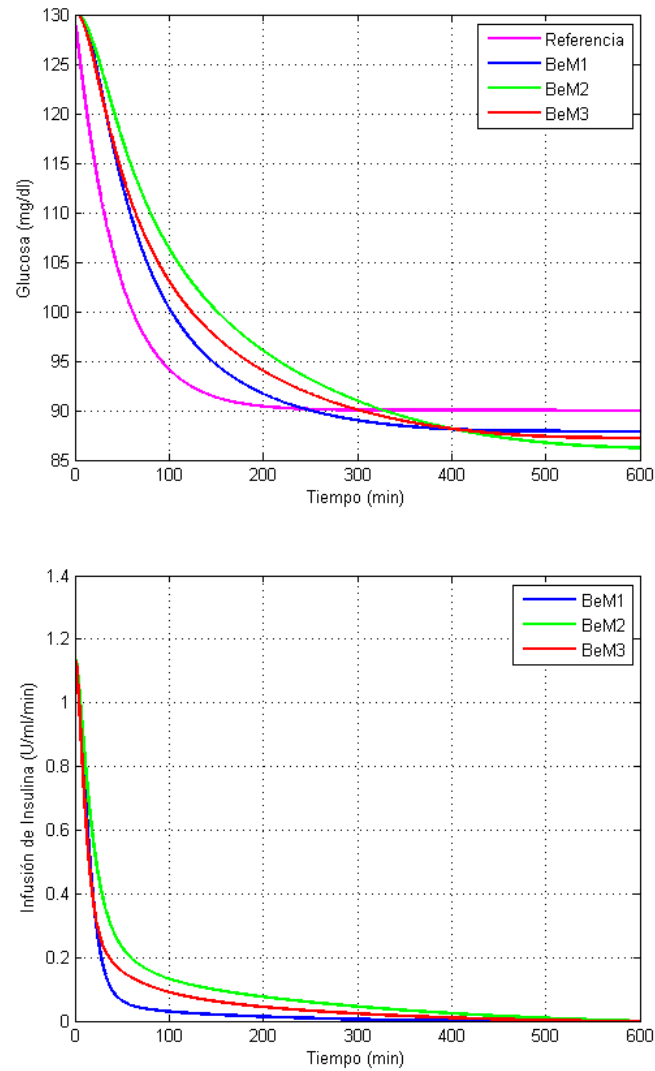


Figura 5.11: Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de 130mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. El resultado es comparable con la referencia propuesta con Weinziemer.

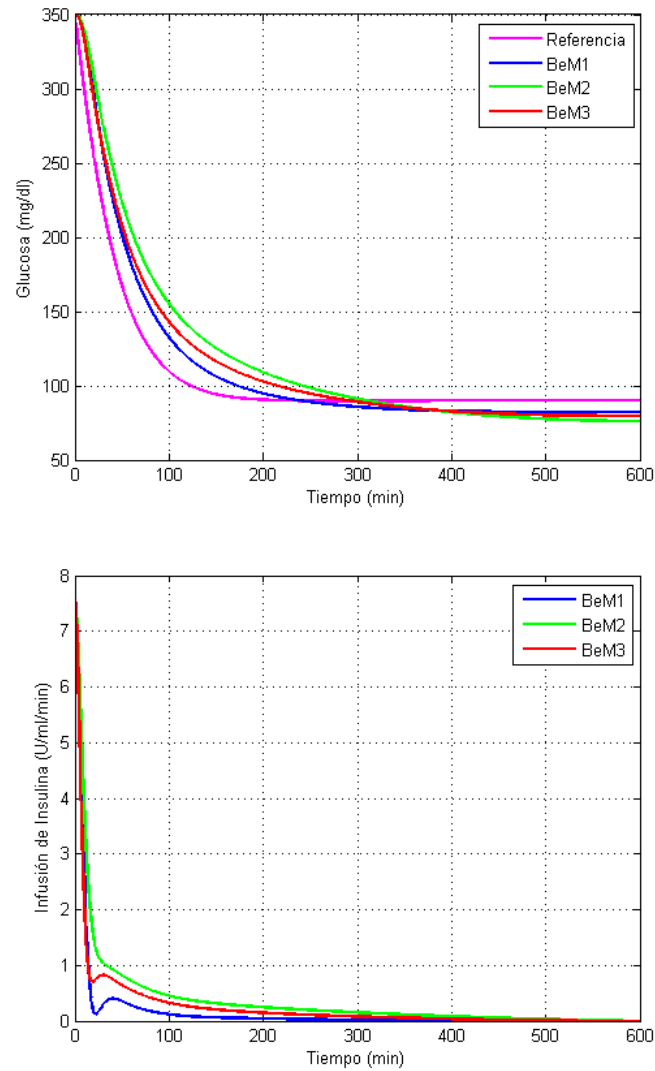


Figura 5.12: Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de 350mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. El error en estado estacionario persiste, aunque no llega a los niveles de hipoglucemia.

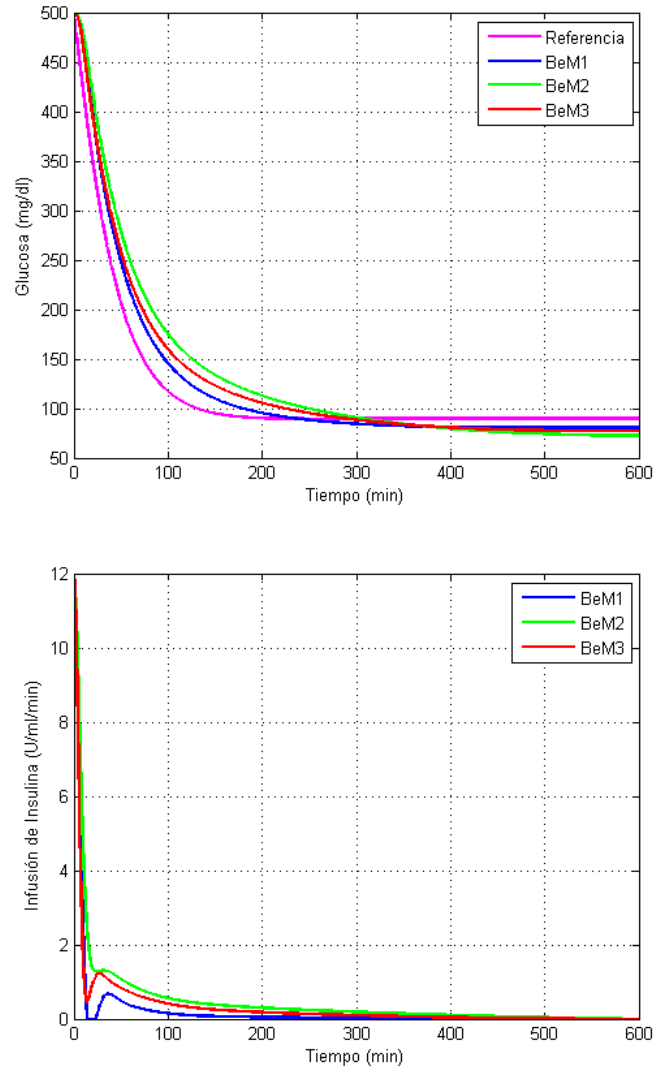


Figura 5.13: Episodio postprandial en BeM con un pico máximo de 500mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. El error en estado estacionario mejora con respecto al error cuando la referencia es 90mg/dl , y solo el paciente BeM2 presenta hipoglucemia.

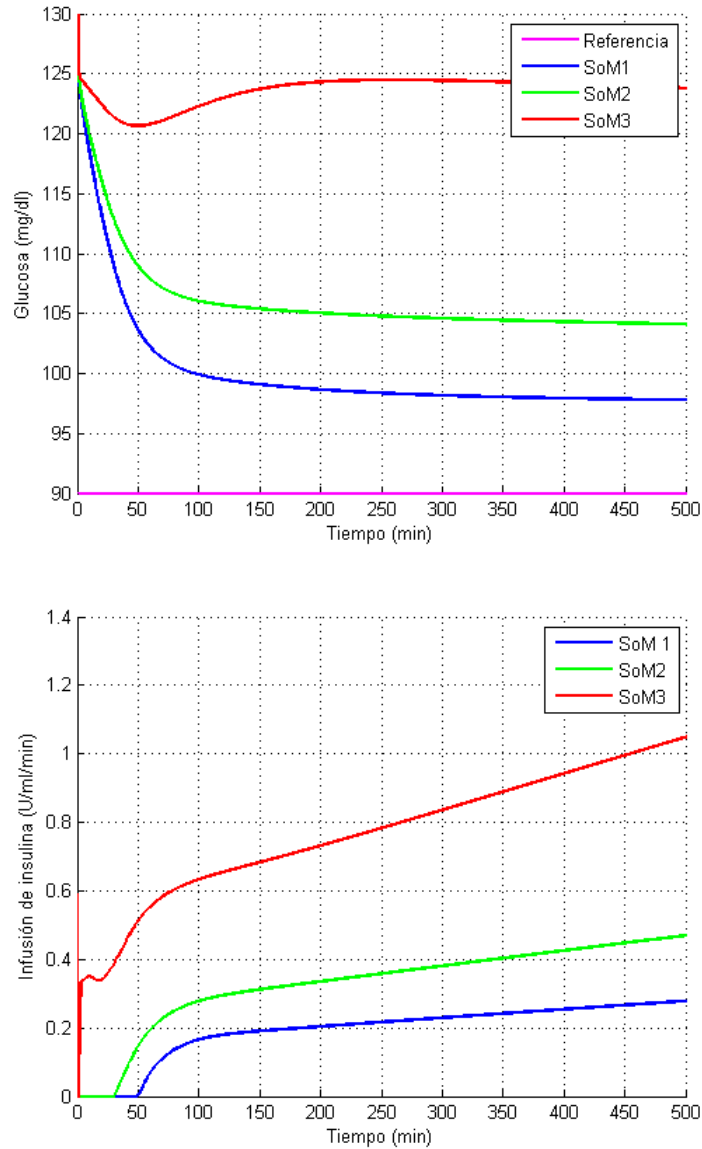


Figura 5.14: Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 130mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer con una referencia fija de 90mg/dl . La infusión de insulina es insuficiente para bajar los niveles de glucosa de los tres pacientes *in silico*

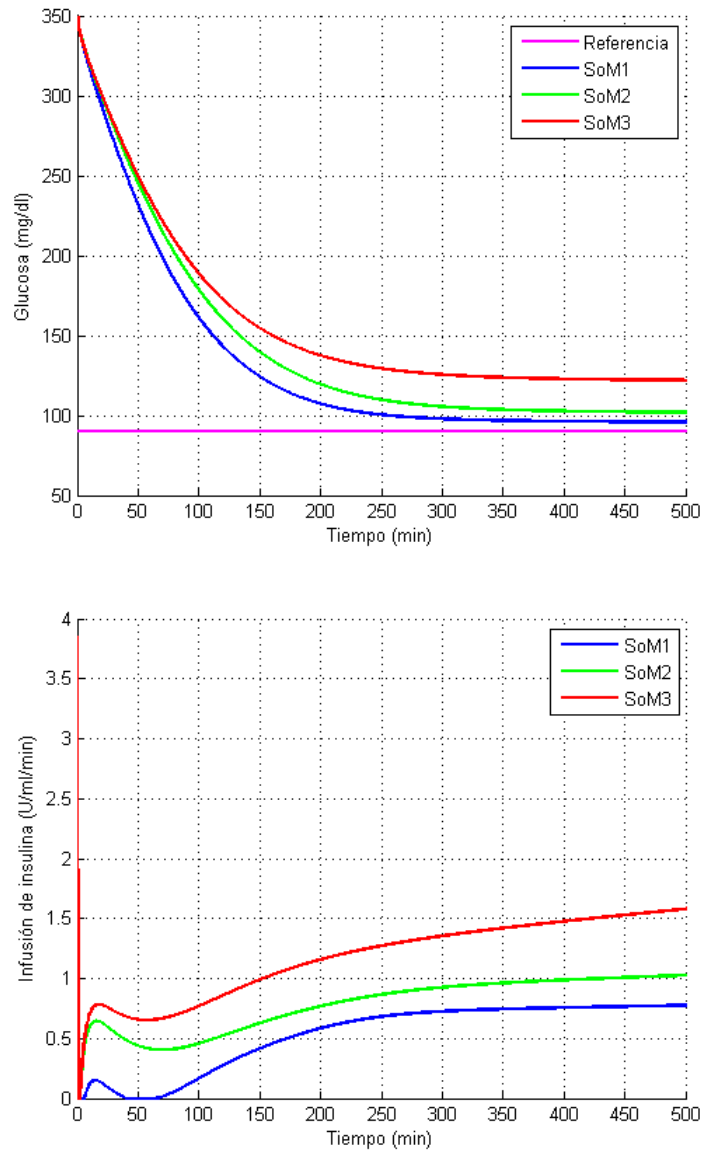


Figura 5.15: Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 350mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer con una referencia fija de 90mg/dl . Ninguno de los tres pacientes *in silico* alcanza la referencia, pero no se presenta hipoglucemia.

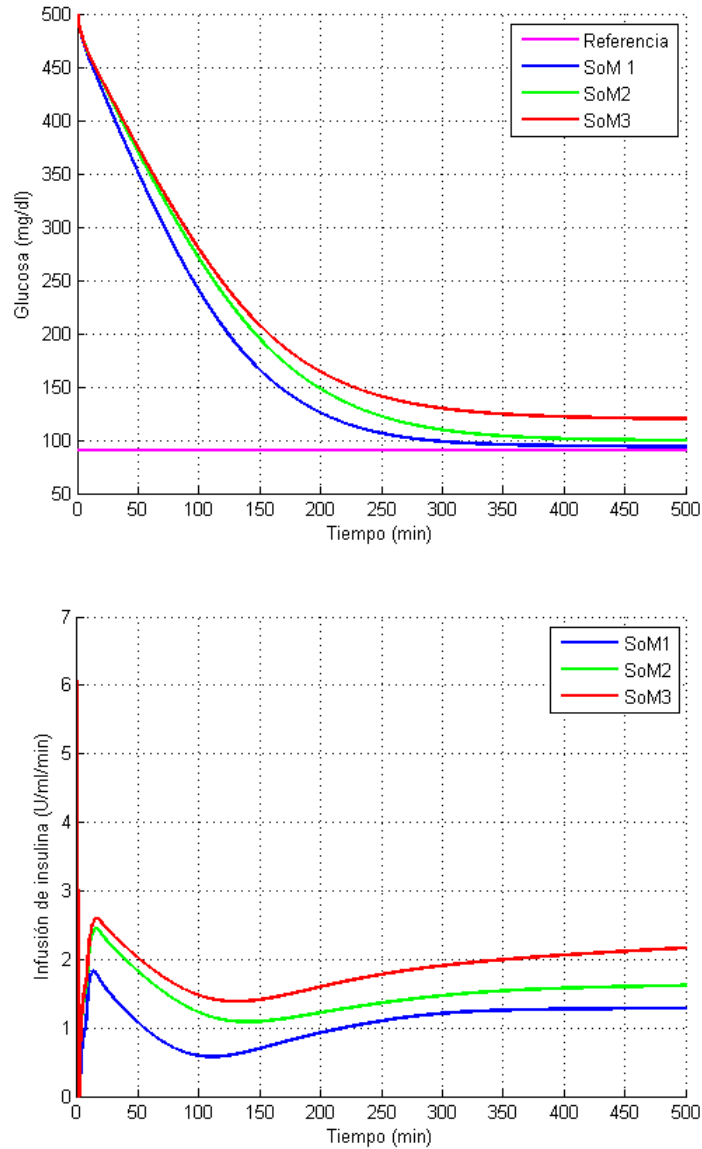


Figura 5.16: Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 500mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer con una referencia fija de 90mg/dl . Ninguno de los tres pacientes *in silico* alcanza la referencia, pero no se presenta hipoglucemia.

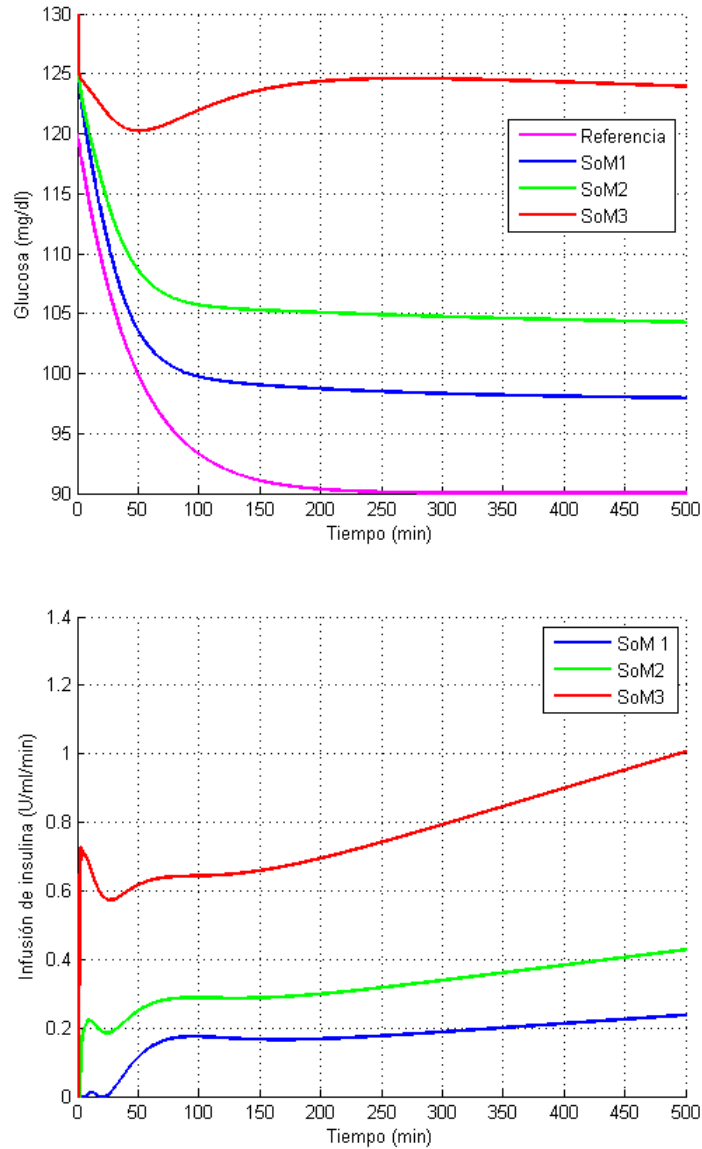


Figura 5.17: Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 130mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. Los resultados son similares a cuando se usa una referencia fija.

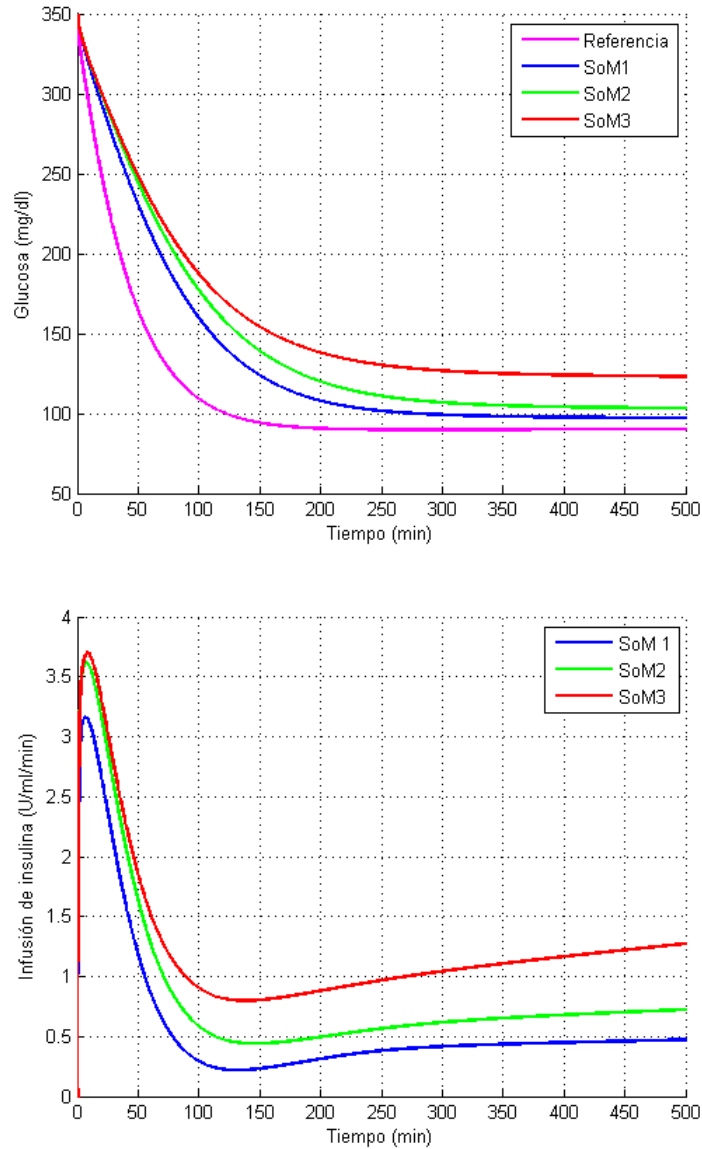


Figura 5.18: Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 350mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. Los resultados no muestran mucha mejoría con respecto a cuando se usa una referencia fija.

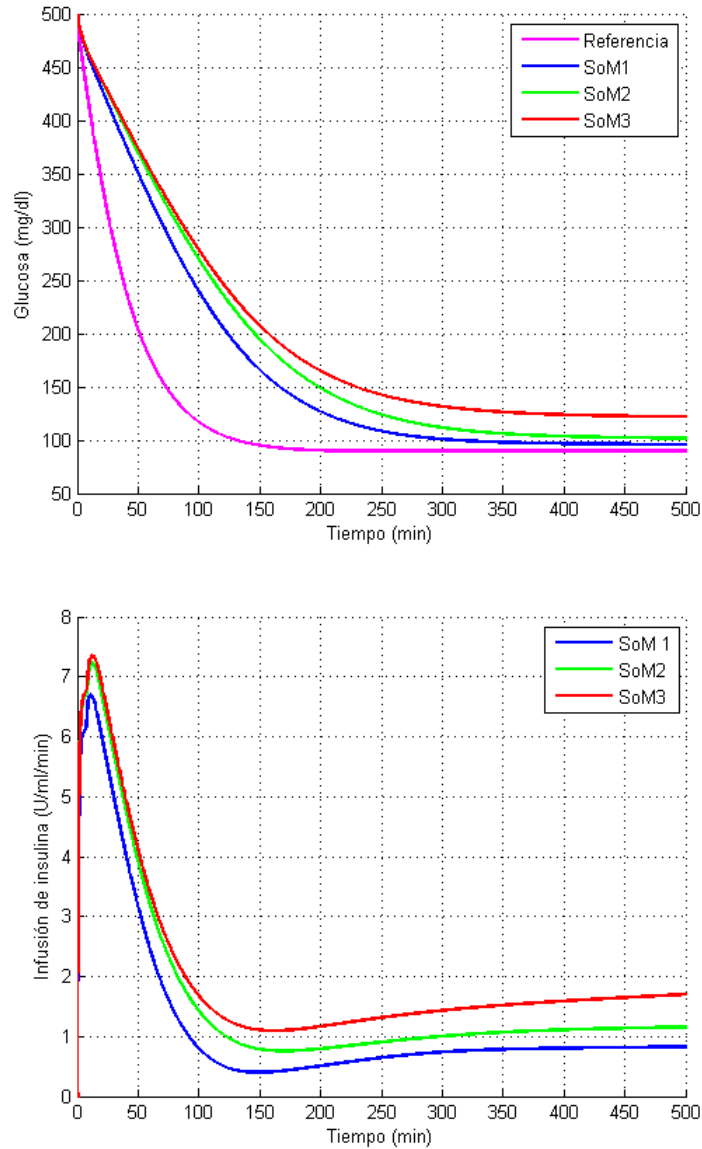


Figura 5.19: Episodio postprandial en SoM con un pico máximo de 500mg/dl de glucosa, con el control propuesto por Weinziemer utilizando la referencia dinámica propuesta en este trabajo. Los resultados no muestran mucha mejoría con respecto a cuando se usa una referencia fija.

Experimentación *in vivo*

En este capítulo se presenta los resultados de los experimentos realizados con ratas, así como una descripción del equipo diseñado e implementado para realizar dichos experimentos. El capítulo está dividido de la siguiente forma:

- Descripción del proceso de diseño del equipo mecánico y electrónico necesario para realizar los experimentos.
- Diseño de la metodología para realizar los experimentos *in vivo*
- Resultado de los experimentos *in vivo*.

6.1. Diseño de equipo para experimentación *in vivo*

La implementación del sistema de control se llevó a cabo a fin de probar el desempeño del controlador 5.2. Se instrumentó una bomba de insulina MiniMed 507, y los sensores de glucosa Medtronic. El controlador fue implementado en una computadora personal, en el software Matlab. La interfase de comunicación se realizó con una tarjeta para adquisición de datos NI USB-6009, de National Instruments.

6.2. Sensores de glucosa

Diversos tipos de sistema de monitoreo continuo de glucosa han sido diseñados, pero actualmente solo hay dos sistemas que pueden adquirirse para su uso con pacientes, el sistema por sensor amperométrico subcutáneo y el sistema por microdiálisis.

El sistema por microdiálisis GlucoDay®, extrae fluido intersticial, y hace un análisis *ex vivo* de la muestra. Su tiempo de muestreo es de 1 segundo, y el sistema promedia las muestras durante 3 minutos para evitar los efectos del ruido (Dimitriadis *et al.* 2010). El sistema puede ser utilizado para monitoreo hasta por 48 horas. Los sensores amperométricos hacen la medición *in vivo*, ya que se implantan de manera subcutánea por un lapso de hasta 7 días.

El método de medición en tiempo real más común es el amperométrico por medio de sensores implantables. Los laboratorios Medtronic, DexCom y Abbott, los producen y distribuyen a nivel mundial. En México sólo es posible adquirir los de la marca Medtronic, por lo que son los que se utilizaron en este estudio.

Los sensores amperométricos determinan la concentración de una

substancia en una celda electroquímica a la cual se le aplica un potencial eléctrico para propiciar la oxidación del analito y por lo tanto la liberación de electrones que producen una corriente eléctrica proporcional a su concentración.

El sistema de Monitoreo Continuo de Glucosa Guardian Real-Time de Medtronic consiste en un sensor amperométrico de glucosa, con un transmisor inalámbrico que se muestran en la figura 6.1. La información puede ser leída y almacenada en el monitor que se muestra en la figura 6.2.



Figura 6.1: Sensor de glucosa Medtronic conectado al transmisor



Figura 6.2: Receptor del sistema Guardian Real-Time

El tiempo de muestreo del sensor es de 10s, y el sistema promedia las

mediciones de 5 minutos para atenuar el efecto del ruido.

6.2.1. Calibración del sensor de glucosa *in vitro*

Se realizó una calibración *in vitro* del sensor para poder obtener mediciones en un tiempo de muestreo menor al que ofrece el sistema Guardian Real-Time.

El sensor tiene tres electrodos que se muestran en la figura 6.4, el electrodo de referencia (REF), el electrodo de trabajo (WRK) y el electrodo auxiliar (CNT). Un potencial de $-700mV$ se aplica al electrodo de referencia con respecto al electrodo de trabajo, y el electrodo auxiliar se conecta a un seguidor de voltaje.

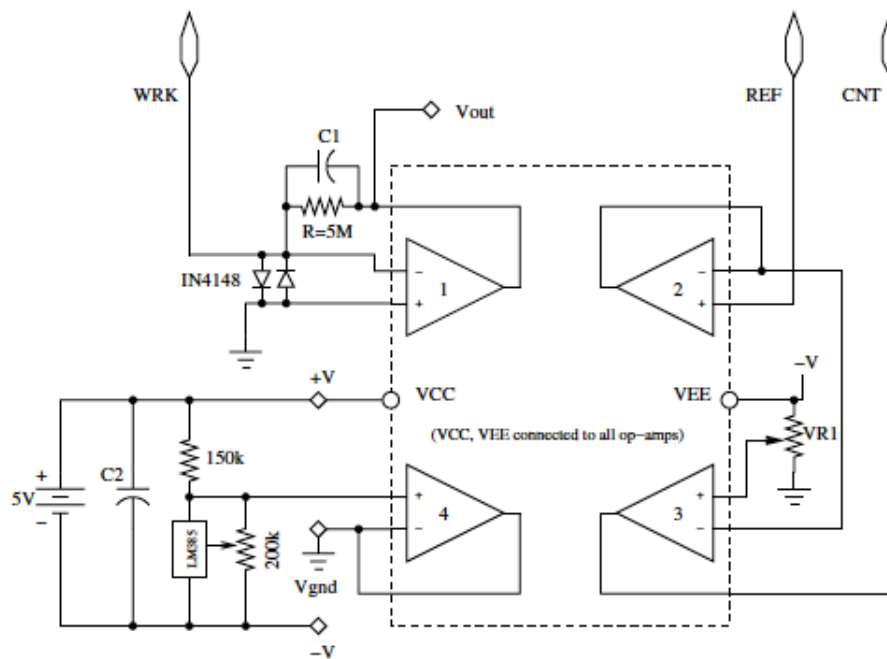


Figura 6.3: Circuito para del sensor

Las enzimas de las celdas electroquímicas de los sensores de glucosa,

son sensibles al pH de la solución en que se realiza la medición, por lo que las pruebas *in vitro* deben realizarse en solución salina con amortiguador de fosfato con un pH de 7.4, lo cual es cercano al pH de la sangre, a 37°C, esto a fin de reproducir la condiciones fisiológicas a las cuales operará el sensor.

Se utilizo D-glucosa para hacer las diferentes concentraciones en la solución de prueba *in vitro*.

La figura 6.4, se muestra la vista superior de la conexión de los electrodos según la patente US6,520,326.



Figura 6.4: Diagrama de los electrodos del sensor de glucosa Medtronic

6.3. Bomba de insulina

La infusión de insulina se llevó a cabo con una bomba de insulina Medtronic 507 (fig. 6.5), la cual fue modificada para poder ser controlada desde un programa implementado en Matlab, usando como interfase la tarjeta NI USB-6009. La bomba funciona con un motor de pasos, inyecta 0.1UI por cada paso.



Figura 6.5: Bomba de insulina MiniMed 507

6.4. Diseño de experimentos *in vivo* en ratas

Los experimentos se realizaron en ratas hembras de la cepa Sprague-Dawley, con diabetes experimental inducida con estreptozotocina. En la literatura no existe ningún antecedente de protocolos para trabajar con ratas a las cuales se les infunde insulina, debido a la dificultad de minimizar los movimientos de las ratas. Para esta investigación se diseñó el procedimiento para la colocación de los sensores y el catéter. En este trabajo se indujo la diabetes experimental químicamente, con estreptozotocina y se analizaron varios tipos de insulina para determinar cual es la mejor opción para este experimento.

6.4.1. Diabetes experimental

La inducción de la diabetes se ha logrado con diversas técnicas experimentales. En 1889, von Mering y Minkowski, produjeron diabetes experimental en perros, por medio de la remoción quirúrgica del páncreas. La inducción química de la diabetes experimental permite realizar estudios detallados de lo que ocurre durante y después de la inducción de un estado diabético. Los agentes químicos más utilizados son la aloxana y la estreptozotocina.

La estreptozotocina fue identificada inicialmente como un antibiótico

por un científico que trabajaba para Upjohn (actualmente parte de Pfizer) en 1958. En 1968 se descubrió que la estreptozotocina es selectivamente tóxica para las células β del páncreas (Mansford y Opie 1968), (Rerup 1970). Esta destrucción selectiva de las células que producen la insulina, ha sido aprovechada para crear modelos animales con una diabetes experimental extrapolable a la Diabetes Mellitus Tipo 1 (Islas Andrade y Revilla Monsalve 2000). La dosis utilizada para inducir la diabetes experimental es de 50mg/kg , y se administra con una inyección intraperitoneal (i.p.).

6.4.2. Insulina exógena

En 1921, la insulina fue aislada por los científicos Banting, Best, Collip y Macleod en la Universidad de Toronto en Canadá. Al siguiente año fue administrada por primera vez a un paciente con Diabetes Tipo 1 y en 1923, fue producida de manera comercial. Desde entonces se han dado varios cambios en la purificación de los componentes. A partir de 1930 se modificaron los componentes para alargar su tiempo de acción. Actualmente hay insulinas cuya acción se extiende hasta por 12 horas, como la insulina Levemir.

La insulina se secreta de manera fisiológica por las células β del páncreas, en un patrón bifásico, es decir, dentro de los primeros cinco minutos después de una carga oral de glucosa, o de la ingestión de alimentos, hay una fase aguda de secreción de insulina de aproximadamente 5 o 10 veces el nivel de secreción basal. La segunda fase de secreción es una liberación lenta de la hormona de manera pulsátil que puede durar de varias horas hasta que los niveles de glucosa sean normales (Islas Andrade y Revilla Monsalve 2000).

Para reemplazar la primera fase de secreción de glucosa se crearon

las insulinas de acción ultrarrápida, como la Insulina Lispro y la Insulina Aspártica. Este tipo de insulina se elaboró por medio de procesos de ingeniería genética.

La insulina utilizada en este trabajo es Insulina Aspártica (Novorapid). Cuando es administrada por vía subcutánea su pico máximo de acción se da en un periodo de 5 a 15min. Si la administración es intravenosa, se obtiene un pico máximo de acción en periodo de 1 a 10 minutos.

6.4.3. Animales para experimentación

Ratas hembra de la cepa Sprague Dawley, fueron inducidas con diabetes experimental por estreptozotocina para llevar a cabo los experimentos necesarios. La elección de la especie animal se llevó a cabo teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Semejanza de respuesta con la especie humana.
- Estándar en la literatura internacional.
- Valores basales de glucosa similares a los de la especie humana.
- Experiencia del grupo de trabajo de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Fácil manejo.

6.4.4. Procedimiento para la inserción del sensor

1. Sedar al animal por medio de una inyección de Xilacina. 50mg/kg de peso.

2. Permitir que el sensor repose a temperatura ambiental, durante al menos 10 minutos, antes de la inserción. Los sensores deben estar almacenados a 8°C.
3. La parte baja del lomo debe ser rasurada para evitar que el pelo del animal contamine el filamento del sensor y este se pueda adherir correctamente.
4. Colocar el sensor en el dispositivo de inserción provisto por el fabricante. Implantar el sensor por medio de una incisión en la piel no es recomendable ya que el filamento del sensor es flexible y tiende a salir por la incisión con el movimiento del animal, y esto inutiliza el sensor. El sensor se debe insertar de manera subcutánea a 1cm de la línea media del lomo de la rata, con el dispositivo de inserción.
5. Permitir que la membrana semipermeable que protege la celda electroquímica del sensor se permee con el líquido intersticial durante 5 minutos.
6. Probar el funcionamiento del sensor ya sea con el transmisor que provisto por el fabricante o con el circuito de acondicionamiento de señal que se ilustra en la figura 6.3. Si no se obtiene un funcionamiento adecuado debe esperarse otros 5 minutos. Debido a que el proceso de fabricación de los sensores de Medtronic es manual, el fabricante solo garantiza el buen funcionamiento del 80 % de los sensores. Si el sensor funciona bien, se realiza el resto del procedimiento, en caso contrario debe insertarse un nuevo sensor.
7. El sensor debe ser adherido a la piel del animal, con la cinta del sensor, y reforzarse con tela adhesiva. Se coloca el transmisor, y se cubre todo con una tela adhesiva. Alternativamente se puede fijar el sensor a la piel con cianoacrilato, pero todo el sistema debe ser

cubierto por tela adhesiva para evitar que el filamento salga de la piel.

8. Las mediciones de glucosa para calibración deben realizarse con sangre de la vena caudal. Esto permite en la mayoría de los casos, realizar solo una punción y obtener todas las muestras necesarias para calibraciones posteriores.

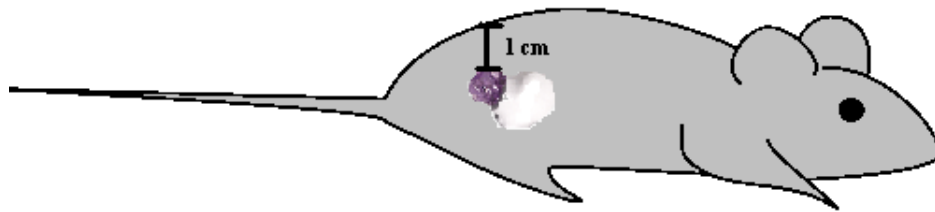


Figura 6.6: Diagrama del sitio de la colocación del sensor

6.4.5. Inserción del catéter para infusión de insulina

Para la infusión de la insulina se requiere un catéter que se conecta al reservorio de la bomba de insulina. El catéter debe insertarse lo más alejado posible del sitio de inserción del sensor de glucosa. Se recomienda colocar el catéter en el costado contrario a donde se colocó el sensor.

Los catéteres de Medtronic tienen una aguja para insertar el tubo flexible del catéter de manera subcutánea, pero la piel de la rata es muy dura, y en caso de ser necesario puede utilizarse una aguja de mayor grosor que para perforar la piel y colocar el catéter.

6.4.6. Diseño de jaula para limitar los movimientos de la rata

Se diseñó una jaula que permitiera a la rata caminar durante el experimento, pero que evitara que el catéter de infusión de insulina se arrancara. Para esto utilizamos una rueda de ejercicio para roedores con 30cm de diámetro a la cual se le adaptaron dos piezas de acrílico transparente a los lados para impedir que la rata salga de la rueda. Uno de los acrílicos laterales tiene un corte con bisagras que sirve como puerta para introducir al animal. La distancia entre los acrílicos laterales es regulada por medio de dos tornillos, para ajustarse al tamaño de la rata. Un acrílico regula la altura máxima a la cual el animal puede levantarse para evitar que el este pueda rodar. el catéter puede ser introducido a la rueda, por un tubo metálico que se encuentra en el eje de esta y que evita que el catéter se dañe cuando la rueda gira.

6.5. Experimentos *in vivo*

A fin de comprobar los resultados obtenidos por medio de simulaciones, se realizaron 3 experimentos *in vivo* con ratas hembra de la cepa Sprague Dawley, a las cuales se les indujo diabetes experimental según el modelo de Islas y Revilla publicado en (Islas Andrade y Revilla Monsalve 2000).

La experimentación se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social. La investigación fue conducida de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999), para uso

y cuidado de animales de laboratorio.

En los experimentos con ratas se evaluó el desempeño del controlador para distintas referencias de glucosa deseada.

1. Referencia lineal.
2. Perfil glucémico de una persona sana.
3. Referencia fija de 80mg/dl .



Figura 6.7: Equipo para experimentación *in vivo*

6.5.1. Materiales para las experimentos

- Bombas de insulina Medtronic modelo 507.
- Canula para infusión de insulina.
- Insulina ultrarrápida NovoRapid.
- Sistema de adquisición de datos NI USB-6009, de National Instruments.
- Sensor amperométrico de glucosa MiniMed.
- Software Matlab.
- Jaula para rata adaptada para limitar sus movimientos.
- Ratas hembras de la cepa Sprague Dawley.
 - Ra1 con 267g de peso
 - Ra2 con 241g de peso
 - Ra3 con 287g de peso
- Estreptozotocina (Laboratorio Sigma) en amortiguador de acetatos 0.1M pH4.3.
- Computadora con sistema operativo Windows XP con procesador Intel Atom a 1.6GHz con 1GB de Ram.

6.5.2. Experimento 1

Objetivo

El objetivo del experimento 1 es determinar el desempeño del controlador (5.2) en el seguimiento de una referencia lineal, con un tiempo de muestreo de 5 minutos.

Metodología

A la rata Ra1 se le indujo diabetes experimental, con una inyección i.p. de $50mg/kg$ de peso de estreptozotocina en amortiguador de acetatos 0.1M pH 4.3. Se verificó que después de 48 horas sus niveles de glucosa eran mayores a $200mg/dl$, por lo cual se consideró diabética. La rata Ra1 se mantuvo en condiciones de bioterio, con temperatura controlada, alternancia luz/obscuridad 12/12, con agua y alimento *ad libitum*, durante más de 60 días, durante los cuales la enfermedad progresó, y sus niveles de glucosa matutina superaban los $600mg/dl$.

La glucosa que presentaba la rata al comenzar el experimento era de $G_0 = 600mg/dl$, esta fue la misma condición inicial utilizada para la referencia lineal.

La infusión de insulina fue administrada por una bomba de insulina Medtronic 507 que fue modificada para poder ser controlada con la tarjeta NI USB-6009 con Matlab, donde se programó el 5.2.

Resultados

En la figura 6.8 se observa que la concentración inicial de glucosa matutina de $603mg/dl$, es decir, $523mg/dl$ por arriba de la concentración esperada en una rata sana, esto se debe al largo periodo de tiempo transcurrido desde que se indujo diabetes experimental a la rata Ra1.

La glucosa de Ra1 descendió $120mg/dl$ a lo largo de 1 hora y 10 minutos. El descenso en la concentración se realizó conforme la referencia dada. En los primeros 5 minutos del experimento no se observó ninguna alteración en la concentración de glucosa en la sangre, esto se debe al tiempo que tarda la insulina aspart en alcanzar su pico de máximo de acción.

En los minutos 20, 40 y 55 se observan incrementos en la concentración

de glucosa, esto se parece deberse al estrés producido en Ra1 el ruido ambiental del laboratorio.

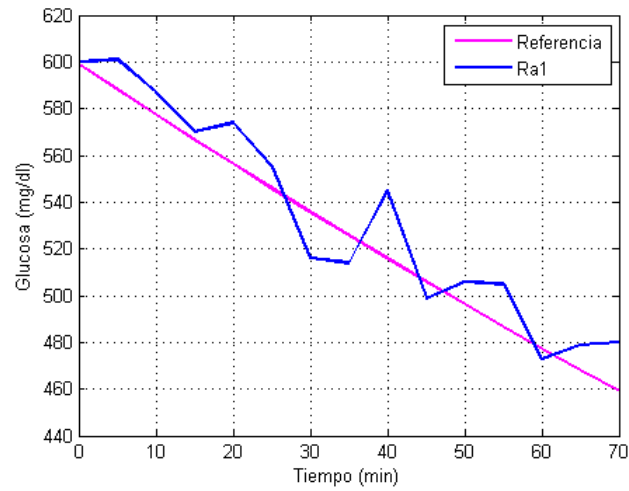


Figura 6.8: Concentración de glucosa durante experimento 1 en Ra1

6.5.3. Experimento 2

Objetivo

El experimento 2 determinó la capacidad del controlador, (5.2) para seguir una referencia generada con el modelo de BeM, para un sujeto sano, con un tiempo de muestreo de 1 minuto, se espera que la respuesta del controlador sea mejor con un tiempo de muestreo menor.

Metodología

A la rata Ra2 se le indujo diabetes experimental, de acuerdo al modelo expuesto en el trabajo de Islas (Islas Andrade y Revilla Monsalve 2000), con una inyección i.p. de $50mg/kg$ de peso de estreptozotocina en amortiguador de acetatos 0.1M pH4.3. Se verificó que después de 48 horas sus niveles de glucosa sanguínea eran mayores a $200mg/dl$. La rata Ra2 se mantuvo en condiciones de bioterio, con temperatura controlada, alternancia luz/obscuridad 12/12, con agua y alimento *ad libitum*, durante más de 60 días, durante los cuales la enfermedad progresó.

La glucosa que presentaba la rata Ra2 al comenzar el experimento era de $G_0 = 497mg/dl$, al modelo de BeM que se usó como referencia se le dio una condición inicial de $480mg/dl$.

La infusión de insulina fue administrada por una bomba de insulina Medtronic 507 que fue modificada para poder ser controlada con la tarjeta NI USB-6009 con Matlab, donde se programó el controlador (5.2).

Resultados

En la figura 6.9 se muestra que la concentración de glucosa de Ra2 descendió de $497mg/dl$ a $349mg/dl$, es decir $148mg/dl$ en 100 minutos. En esta gráfica se observa claramente el efecto hiperglucemiante del estrés en la rata. Su concentración matutina de glucosa es alta debido al largo

periodo de evolución de la diabetes de Ra2. La concentración de glucosa de Ra2 sigue el perfil deseado de una manera aceptable. En el minuto 16, se observa un descenso brusco en la concentración de glucosa que no está acorde con el comportamiento esperado de la concentración de glucosa.

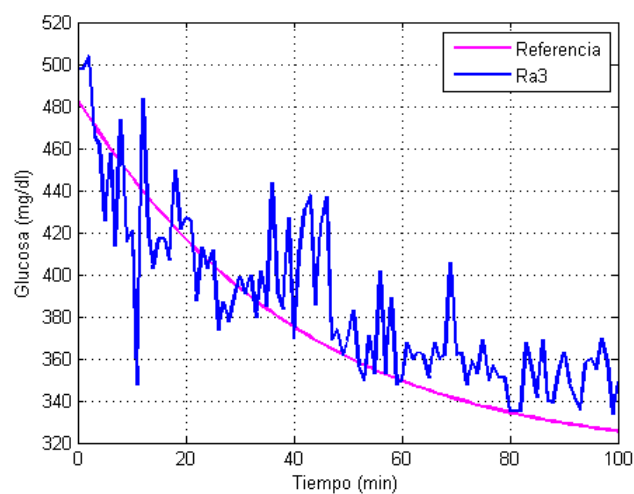


Figura 6.9: Concentración de glucosa durante experimento 2 en Ra2

6.5.4. Experimento 3

Objetivo

El objetivo del experimento 3 es determinar el desempeño del controlador (5.2), en la rata con diabetes experimental Ra3, utilizando una referencia fija de $80mg/dl$.

Metodología

A la rata Ra3 se le indujo diabetes experimental, de acuerdo al modelo expuesto en el trabajo de Islas (Islas Andrade y Revilla Monsalve 2000), con una inyección i.p. de $50mg/kg$ de peso de estreptozotocina en amortiguador de acetatos 0.1M pH4.3. Se verificó que después de 48 horas sus niveles de glucosa sanguínea eran mayores a $200mg/dl$. La rata Ra3 se mantuvo en condiciones de bioterio, con temperatura controlada, alternancia luz/obscuridad 12/12, con agua y alimento *ad libitum*, durante 10 días, durante los cuales la enfermedad progresó.

La glucosa que presentaba la rata al comenzar el experimento era de $G_0 = 307mg/dl$, y el valor final deseado de la glucosa era de $80mg/dl$.

La infusión de insulina fue administrada por una bomba de insulina Medtronic 507 que fue modificada para poder ser controlada con la tarjeta NI USB-6009 con Matlab, donde se programó el 5.2.

Resultados

Las condiciones de Ra3, fueron más favorables que las de las ratas Ra1 y Ra2, debido a que el tiempo de evolución de la enfermedad era menor. La concentración de glucosa descendió al nivel deseado de $80mg/dl$ en 55 minutos como puede verse en la figura 6.10.

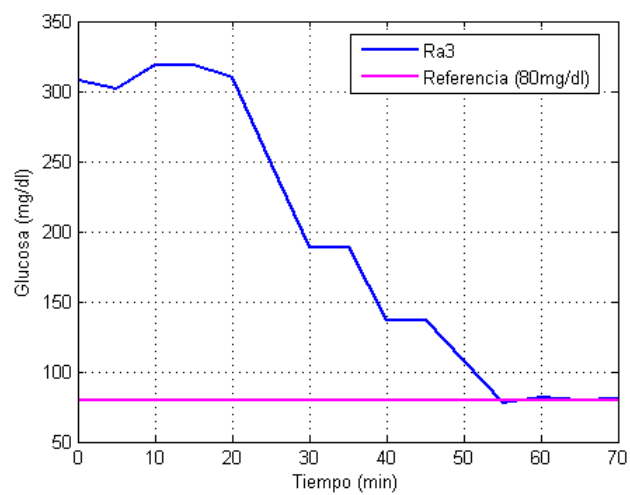


Figura 6.10: Concentración de glucosa durante experimento 3 en Ra3

Conclusiones

El control estricto de la glucosa por medio de la automatización de la bomba de insulina es una alternativa viable para mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes al facilitar la terapia de insulina y evitar o retrasar las secuelas a mediano y largo plazo. En esta investigación se utilizó un controlador Cuasi-continuo por Modos Deslizantes de Orden Superior (QC-HOSMC, por sus siglas en inglés) para cerrar el lazo de control. QC-HOSMC es una alternativa apropiada para realizar este control, ya que el sistema de regulación de glucosa-insulina es un sistema con una gran incertidumbre paramétrica debida a la complejidad para caracterizar a un paciente específico y a la variabilidad de los parámetros en el tiempo.

En esta investigación se analizaron siete modelos matemáticos, en todos ellos la salida es la concentración de glucosa y la entrada es la infusión de insulina. En los modelos se observa que en cuanto más detallado es

el modelo, su orden y grado relativo puede aumentar. No existe un consenso en los modelos en cuanto a cual es el grado relativo del sistema de regulación de glucosa. Los modelos considerados para esta investigación son los modelos de Bergman, BeM, y el modelo de Sorensen, SoM. Esta elección obedece a que dichos modelos representan los dos extremos, en cuanto a procesos considerados en el modelado. El modelo mínimo de Bergman representa el modelo más simple que describe con un grado de suficiente de precisión el sistema. El modelo de Sorensen es uno de los modelos más detallados; en él se encuentran plasmados todos los procesos conocidos involucrados en la regulación de la glucosa. En general el grado relativo de los modelos fluctúa entre 3 y 5, y éstos son justo los grados relativos de BeM y SoM respectivamente.

La identificación de un modelo específico para un paciente, de cualquiera de los modelos analizados es un proceso caro e invasivo, y en la mayoría de los casos resulta inútil ya que estos parámetros son variantes en el tiempo, y una de estas variaciones se da en periodos de muchos estrés donde se activan procesos naturales de defensa, por lo que la incertidumbre paramétrica siempre está presente. La robustez de los controladores por modos deslizantes de orden superior ante incertidumbres paramétricas hace que puedan ser una alternativa viable para resolver el problema de la infusión automática de insulina para el control estricto de glucosa.

El sistema de regulación de glucosa no solo presenta incertidumbre paramétrica, sino también en el grado relativo, como se puede apreciar en el análisis de los modelos. Levant y Fridman (2010), probaron la robustez de los controladores por modos deslizantes de orden superior con respecto a una clase de incertidumbres. Sin embargo, es difícil representar el modelo de Sorensen como la forma con perturbación singular del modelo mínimo de Bergman, para poder garantizar la robustez del controlador.

Esta investigación propone el concepto de **grado relativo práctico**,

como el valor razonable para el orden del diseño del controlador por modos deslizantes de orden superior, y un método para su identificación basado en la alimentación del sistema con una señal de prueba, con forma de escalón, y mediante el análisis de las derivadas de la función de salida se determina el grado relativo práctico del sistema.

La aplicación del método de identificación del grado relativo práctico determinó que tanto el modelo de Sorensen como el modelo de Bergman tienen el mismo grado relativo práctico, 3. Se diseñó un controlador de modos deslizantes de orden 3. El diseño fue probado mediante simulaciones, en 6 pacientes *in silico*, tres por cada uno de los modelos considerados. El resultado de las simulaciones es aceptable, en todos los casos. Sin importar la condición inicial del paciente *in silico* se logró el control de la concentración de glucosa en los tiempos recomendados por la comunidad médica. En ninguno de los casos se produjo hipoglucemia, a diferencia de la mayoría de los trabajos reportados en la literatura.

Fue diseñado e implementado un sistema de experimentación. Se eligieron sensores de marca Medtronic y la bomba de la marca Minimed. Se diseñó un sistema de monitoreo continuo con Matlab, usando como interfase una tarjeta de adquisición de datos de National Instruments, NI USB-6009. El sistema de infusión automática de insulina se realizó instrumentando una bomba 507 de Medtronic.

Se definieron procedimientos para la colocación del sistema implementado para experimentación, ya que no existen antecedentes en la literatura para protocolos de infusión automática de insulina en ratas.

Se realizaron 3 experimentos *in vivo* con ratas hembras de la cepa Sprague Dawley con diabetes experimental, con distintos tiempos de evolución, en los cuales se utilizaron 3 diferentes referencias, el primero con una referencia lineal, el segundo con el perfil de una persona sin diabetes, y el tercero un valor fijo de 80mg/dl . En los tres experimentos se

logró controlar la glucosa de acuerdo a la referencia dada, lo que comprueba que el grado relativo identificado es correcto. Los experimentos se llevaron a cabo en un ambiente ruidoso a fin de comprobar la robustez del controlador ante perturbaciones, ya que este ambiente produce stress a la rata y por ende aumenta la producción endógena de glucosa.

Parámetros de los modelos matemáticos.

Cuadro 1: Valores de los parámetros del subsistema de insulina de SoM

Parámetro	Descripción	Unidad
V_B^I	0.26	l
V_H^I	0.99	l
V_G^I	0.94	l
V_L^I	1.14	l
V_K^I	0.51	l
V_{PV}^I	0.74	l
V_{PI}	6.74	l
Q_B^I	0.45	l/min
Q_H^I	3.12	l/min
Q_A^I	0.18	l/min
Q_K^I	0.72	l/min
Q_P^I	1.05	l/min
Q_G^I	0.72	l/min
Q_L^I	0.9	l/min
T_P^I	20	min
f_{LIC}	0.3	
f_{KIC}	0.4	
f_{PIC}	0.15	

Cuadro 2: Valores de los parámetros del subsistema de glucagon de SoM

Parámetro	Descripción	Unidad
V^C	11310	ml
F_{MCC}	9.1	ml/min

Cuadro 3: Valores de los parámetros del subsistema de glucosa de SoM

Parámetro	Valor	Unidad
V_{BV}^G	3.5	<i>dl</i>
V_{BI}	4.5	<i>dl</i>
V_H^G	13.8	<i>dl</i>
V_L^G	25.1	<i>dl</i>
V_G^G	11.2	<i>dl</i>
V_K^G	6.6	<i>dl</i>
V_{PV}^G	10.4	<i>dl</i>
V_{PI}	67.4	<i>dl</i>
Q_B^G	5.9	<i>dl/min</i>
Q_H^G	43.7	<i>dl/min</i>
Q_A^G	2.5	<i>dl/min</i>
Q_L^G	12.6	<i>dl/min</i>
Q_G^G	10.1	<i>dl/min</i>
Q_K^G	10.1	<i>dl/min</i>
Q_P^G	15.1	<i>dl/min</i>
T_B	2.1	<i>min</i>
T_P^G	5	<i>min</i>
T_X	54	<i>min</i>
T_1	25	<i>min</i>
F_{BGU}	70	<i>mg/min</i>
F_{RBGU}	10	<i>mg/min</i>
F_{GGU}	20	<i>mg/min</i>
F_{PGU}^B	35	<i>mg/min</i>
F_{HGP}^B	155	<i>mg/min</i>
F_{HGU}^B	20	<i>mg/min</i>



Bibliografía

- Ackerman** 1974. An artificial endocrine pancreas. *Diabetes Care* 23. 389–396.
- American Diabetes Asociation, A.** 2010. *Standards of Medical Care in Diabetes*.
- Bequette, W.** 2005. A critical assessment of algorithms and challenges in the development of a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes Technology and Therapeutics* 7(1). 28–49.
- Bergman, R. N., Y. Z. Ider, C. R. Bowden y C. Cobelli.** 1979. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiology, Endocrinology and Metabolism* 235. E667–E677.
- Bolie, V.** 1961. Coefficients of normal blood glucose regulation. *Journal of Applied Physiology* 16. 783–788.
- Braithwaite, S., H. Godara, J. Song, B. Cairns, S. Jones y G. Umpierrez.** 2009. Intermediary variables an algorithm param-

- eters for an electronic algorithm for intravenous insulin infusion. *Journal of Diabetes Science and Technology* 3(4). 203–219.
- Campos-Delgado, D., M. Hernandez-Ordonez, R. Femat y G. M. A..** 2006. Fuzzy-based controller for glucose regulation in type 1 diabetic patients by subcutaneous route. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering* 53(11). 2201–2210.
- Candas, B. y J. Radziuk.** 1994. An adaptative plasma glucose controller based on a non linear insulin/glucose model. *IEEE Trans. Biomedical Engineering* 41(2). 116–124.
- Chee, F. y T. Fernando.** 2007. *Closed-Loop Control of Blood Glucose*. Springer.
- Cobelli, C., A. Caumo y M. Omenetto.** 1999. Minimal model s_g overestimation and s_i underestimation: improved accuracy by a bayesian two-compartment model. *J. Physiology, Endocrinology and Metabolism* 277. 481–488.
- Dailey, G.** 2008. Optimum management of type 2 diabetes timely introduction, optimization and intensification of basal insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 10(2). 5–13.
- DeFronzo, R., J. Tobin y R. Andres.** 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 237. G214–G223.
- DeFronzo, R.** 2009. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* April. 773–795.
- Dimitriadis, G., E. Boutati, E. Raptis, E. Hatziagelaki, P. Mitrou, V. Lambadiari, N. Tountas, T. Economopoulos, Raptis y A..** 2010. Subcutaneous glucose monitoring with glucoday: comparison of the results to those obtained with the endocrine artificial pancreas. *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 9(2). 145–150.
- Elleri, D., J. M. Allen, M. Nodale, J. S. Wilinska, Malgorzata E. Mangat, A. M. F. Larsen, C. L. Acerini, D. B. Dunger y**

- R. Hovorka.** 2011. Automated overnight closed-loop glucose control in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics* 13(4). 419–424.
- Filippov, A. F.** 1988. *Differential Equations with Discontinuous Right-Hand Sides*. The Netherlands, Kluwer Academic Publishers.
- Fischer, U., E. Salzieder, J. Freyse y G. Albrercht.** 1990. Experimental validation of a glucose-insulin control model to simulate patterns in glucose turnover. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 32. 249–258.
- Fisher, M.** 1991. A semiclosed-loop algorithm for the control of blood glucose levels in diabetics. *IEEE Transaction on Biomedical Engineering* 38. 57–61.
- Guyton, A. y J. Hall.** 2000. *Textbook of Medical Physiology*. : W. B. Saunders.
- Houlden, R., R. Stuart, H. Stewart, J.-F. Yale, L. Sauriol y H. C. Gerstein.** 2007. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of type 2 diabetes: The canadian insight study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 78(2). 254–258.
- Hovorka, R., V. Canonico, L. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, M. Federici, T. Pieber, H. Schaller, L. Schaupp, T. Vering y M. Wilinska.** 2004. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Int. J. of Control* 28. 1247–1263.
- Hovorka, R., J. Allen, D. Elleri, L. Chassin, H. Harris, D. Xing, C. Kollman, T. Hovorka, A. Larsen, M. Nodale, A. De Palma, M. E. Wilinska, C. Acerini y D. Dunger.** 2010. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *The Lancet* 28. 1247–1263.
- Isidori, A.** 1989. *Nonlinear Control Systems, second edition*. Springer Verlag.

- Islas-Andrade, S. y M. C. Revilla Monsalve.** 2000. *Diabetes Mellitus*. : McGraw-Hill Interamericana.
- Islas-Andrade, S. y M. C. Revilla Monsalve.** 2005. Clasificación de la diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*, hg. S. Islas-Andrade y M. C. Revilla Monsalve. McGraw-Hill Interamericana.
- Islas Andrade, S. A. y M. C. Revilla Monsalve.** 2000. Streptozotocin and alloxan in experimental diabetes: Comparison of the two models in rats. *Acta Histochem* 33(3). 201–208.
- Keen, H. y D. J. Barnes.** 1997. The diagnosis and clasification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Textbook of Diabetes*, hg. J. Pickup y G. Williams. Blackwell Science. 2.111–2.130.
- King, A. y R. Herman.** 1998. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 21(9). 1414–1431.
- Kokotovic, P., H. Khalil y J. O'Reilly.** 1986. *Singular Perturbation Methods in Control: Analysis and Design*. London: Academic Press.
- Levant, A.** 2003. Higher-order sliding modes, differentiation and output-feedback control. *Int. J. of Control* 76(9/10). 924–941.
- Levant, A.** 2005a. Homogeneity approach to high-order sliding mode design. *Automatica* 41(5). 823–830.
- Levant, A.** 2005b. Quasi-continuous high-order sliding-mode controllers. *IEEE Transaction on Automatic Control* 50(11). 1812–1816.
- Levant, A.** 2007. Finite differences in homogeneous discontinuous control. *Int. J. of Control* 52(7). 1208–1217.
- Levant, A.** 2010a. Chattering analysis. *IEEE Transaction on Automatic Control* 55(6). 1380 – 1389.
- Levant, A.** 2010b. Ultimate robustness of homogeneous sliding modes. *Proceedings of Variable Structure Systems (VSS), 2010 11th International Workshop on.* 26 –31.

- Levant, A. y L. Fridman.** 2010. Accuracy of homogeneous sliding modes in the presence of fast actuators. *IEEE Transaction on Automatic Control* 55(3). 810 –814.
- Mansford, K. R. L. y L. Opie.** 1968. Comparison of metabolic abnormalities in diabetes mellitus induced by streptozotocin or by alloxan. *The Lancet* 291(7544). 670 – 671.
- Martorell, R.** 2005. La diabetes y los mexicanos: ¿por qué están vinculados?. *Preventing Chronic Disease* 2(1). 1–6.
- Ollerton, R. L.** 1989. Application of optimal control theory to diabetes mellitus. *Int. J. Control* 50. 2503–2522.
- Parker, R., F. Doyle III, J. Ward y N. Peppas.** 2004. Robust h_∞ glucose control in diabetes using a physiological model. *American Institute of Chemical Engineers (AIChE)* 46(12). 2537–2549.
- Parker, R., F. Doyle III y N. Peppas.** 1999. A model-based algorithm for blood glucose control in type 1 diabetic patients. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 46(2). 148–157.
- Rerup, C. c.** 1970. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacological Reviews* 22(4). 485–518.
- Retnakaran, R., J. Hochman, J. H. DeVries, H. Hanaire-Broutin, R. Heine, V. Melki y B. Zinman.** 2004. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections the impact of baseline a1c. *Diabetes Care* 27(11). 2590–2596.
- Seereiner, S., K. Neeser, Weber, C. S. Karsten, W. Habacher, I. Rakovac, P. Beck, L. Schmidt y T. Pieber.** 2010. Attitudes towards insulin pump therapy among adolescents and young people. *Diabetes Technology and Therapeutics* 12(1). 89–94.
- Shtessel, Y. y P. Kaveh.** 2007. Blood glucose regulation using higher-order sliding mode control. *Int. J. of Robust and Nonlinear Control* 18. 557–569.

- Sorensen, J. T.** 1985. *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. Dissertation. Massachusetts Institute of Technology. Dept. of Chemical Engineering, <http://dspace.mit.edu/handle/1721.1/15234?show=full>.
- Surwit, R. S., M. S. Schneider y M. N. Feinglos.** 1992. Stress and diabetes mellitus.. *Diabetes Care* 15(10). 1413–1422.
- Tsai, S.-T., F. Pathan, L. Ji, V. Tok Fai Yeung, M. Chadha, K. Suastika, H. Shik Son, K. Tan Eng Kiat, Y. Benjasuratwong, T. K. Nguyen y F. Iqbal.** 2011. First insulinization with basal insulin in patients with type 2 diabetes in a real-world setting in asia. *Journal of Diabetes* 3. 208–216.
- Weinziemer, S., G. Steil, K. Swan, J. Dziura, K. Natalie y W. Tamborlane.** 2008. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes Care* 31. 934–939.