

## REGULACIÓN DE GLUCOSA EN PACIENTES DIABÉTICOS A TRAVÉS DE INFUSIONES SUBCUTÁNEAS: RESTOS Y PERSPECTIVAS

Campos-Delgado D.U. \* Gordillo-Moscoso A. \*\*

\* Facultad de Ciencias, Av. Salvador Nava s/n, Zona  
Universitaria, C.P. 78290, UASLP, México

\*\* Facultad de Medicina, UASLP, Mexico

### Resumen

En este artículo se introduce el problema de regulación de glucosa en pacientes diabéticos a través de un esquema multi-dosis. El problema pretende atacarse desde una perspectiva de sistemas de control, donde la variable medida es la glucosa en el paciente y la variable controlada son las infusiones subcutáneas de insulina. Diferentes formulaciones de insulina son analizadas, las cuales dan lugar a diferentes estrategias de control. Sin embargo, el objetivo general de todas ellas es mantener la concentración de glucosa dentro de condiciones normales (70 – 120 mg/dl) durante las 24 hrs., y además evitar casos extremos tanto de concentraciones bajas (*hipoglicemia*) como altas (*hiperglicemia*) de glucosa. Con el objeto de mostrar las ventajas de un sistema automático de ajuste de dosificaciones, simulaciones a lazo cerrado utilizando un modelo compartamental para un diabético tipo 1 se muestran al final del artículo bajo dos estrategias de control.

Keywords: Diabetes, Biomedicina, Regulación de Glucosa.

### 1. INTRODUCCIÓN

La insulina secretada por las células- $\beta$  del páncreas es la encargada de promover la asimilación de glucosa por las células del organismo. De esta manera, el páncreas provee una tasa basal de 22 mU/dl, la cual puede aumentar para compensar la glucosa absorbida durante una ingesta de alimentos (Lehmann y Deutsch 1992). Ahora, en la ausencia de insulina (**Diabetes Tipo 1**), las concentraciones de glucosa en el organismo pueden elevarse (*hiperglicemia*) o reducirse (*hipoglicemia*) de las condiciones normales (*euglicemia*). Este padecimiento al no ser tratado de manera adecuada puede ocasionar diferentes complicaciones a largo plazo como: retinopatía, neuropatía, nefropatía, y daño de tejido. Por otro lado, la insulina en el organismo puede no ser procesada

de manera adecuada (*resistencia a la insulina*) o no ser suficiente en cantidad, o en ocasiones la glucosa producida por el hígado puede no estar completamente regulada (Radziuk y Pye 2001), lo cual también provoca concentraciones altas de glucosa (**Diabetes Tipo 2**). Esta última enfermedad, en ciertos pacientes se atiende solamente siguiendo un estricto régimen de ejercicio y dieta. Sin embargo, en ocasiones puede también necesitarse infusiones externas de insulina, pero en menor cantidad que para diabéticos tipo 1.

Al momento, la diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades de más rápido desarrollo en la sociedad moderna. La falta de un régimen de ejercicio físico y los cambios en costumbres alimenticias han sido algunos de los tantos factores que han favorecido el crecimiento de esta enfermedad. En

México, entre la población de más de 55 años, la incidencia de diabetes es muy alta y se aproxima a un tercio de la totalidad (Flores *et al.* 1984). Es decir, que después de la quinta década, uno de cada tres mexicanos padece la enfermedad, donde las mujeres (55%) son más propensas a padecer diabetes que los hombres (45%). Ahora, un punto esencial en el tratamiento de la enfermedad, recae en brindarles la información adecuada acerca del padecimiento. Ya que según estudios clínicos, el tener esta enfermedad no demerita la calidad de vida del paciente, si se toman las precauciones adecuadas y se sigue el tratamiento asignado.

Debido al alto impacto social de esta enfermedad, la comunidad científica ha buscado atacar el problema de la diabetes. De esta manera, investigadores con diferentes áreas de especialización (medicina, sistemas, control, mecatrónica y materiales) buscan complementarse para brindar avances en el tratamiento de esta enfermedad. Cuatro áreas de desarrollo pueden definirse:

1. Modelado matemático de la dinámica glucosa-insulina,
2. Sensores de glucosa,
3. Actuadores (bombas) para infusión automática,
4. Estrategias de control para dosificar insulina

Dentro del área de modelado matemático, el principal reto es entender las interacciones dinámicas que modifican la relación glucosa-insulina, y reescribirlas de manera matemática para poder desarrollar modelos de predicción y diagnóstico. En consecuencia, modelos basados en los compartimentos que interactúan dentro del cuerpo humano y que modifican los niveles insulina-glucosa han sido sugeridos por Puckett (1992) y Sorensen (1985). Así como modelos basados en redes neuronales (Tresp *et al.* 1999) y datos experimentales (Eddy y Schlessinger 2003). Estos modelos a su vez pueden ser utilizados como elementos de simulación para educar pacientes (Lehmann y Deutsch 1998), (Lehmann 2001). Por otro lado, el ejercicio físico mejora la sensibilidad a la insulina, y a su vez aumenta la captación y utilización de glucosa, estos fenómenos en sí proveen un efecto regulatorio. Por lo que los médicos sugieren a los pacientes tener un régimen constante de ejercicio físico. El efecto opuesto se produce por una ingesta de alimentos, donde los niveles de glucosa se elevan. Estos dos fenómenos en el paciente deben estudiarse con el objeto de tener modelos completos que describan la rutina diaria de un diabético. Esfuerzos en estas dos áreas se deben a Derouich y Boutayeb (2002), Lehmann y Deutsch (1992), y Lenart y Parker (2002).

Un punto esencial en el avance del control de la diabetes, recae en tener sensores adecuados que midan la glucosa de manera precisa. Al momen-

to, existen sensores implantables (MiniMed®), sensores basados en muestras de sangre (Accu-Chek®) o glucometros no-invasivos (GlucoWatch®). Además, se busca explotar las espectroscopía como un método para medir la glucosa, lo cual resulta atractivo al ser un método no-invasivo (Tamada *et al.* 2002). Con respecto, a las bombas para infusión de insulina, el reto es diseñar un elemento portátil que sea lo suficientemente preciso en su dosificación, y además tenga la capacidad de hacerlo tan rápido como sea necesario (Hu *et al.* 2002). Existen al momento, bombas de infusión pre-programadas sin embargo, las tazas mínimas de insulina no logran tener la precisión necesaria para un algoritmo de control en tiempo real.

Finalmente, la comunidad de control ha buscado atacar el problema de regulación de glucosa desde su perspectiva. Dos estrategias se vislumbran: (a) control basado en una bomba de infusión que provea en tiempo real una tasa de insulina variable, la cual pueda ser ajustada por medio de un controlador que reciba las lecturas de un sensor continuo, (b) control por medio de un esquema de múltiples infusiones diarias de insulina. Los artículos de Belazzi *et al.* (2001), Carson *et al.* (1992) y Parker *et al.* (2001) proveen una excelente referencia a los diferentes métodos sugeridos en la literatura. Dentro de la primera categoría, se tienen aportaciones de estrategias de control basadas en modelos de la dinámica glucosa-insulina, buscando diseñar algoritmos robustos que puedan tolerar la posible incertidumbre al tratar diferentes pacientes (Lynch y Bequette 2002), (Parker *et al.* 1999), (Parker *et al.* 2000), (Ruiz-Velazquez *et al.* 2004), (Trajanoski y Wach 1998). Ahora, en los esquemas multi-dosis, diferentes estrategias también se han sugerido buscando combinar diferentes clases de insulina para recrear el comportamiento del páncreas, y optimizar la misma de manera que se mantenga regulada la glucosa (APhA Special Report 2001), (American Diabetes Association 2002), (Campos-Delgado *et al.* 2003), (Campos-Delgado *et al.* 2004), (Dickerson 1999), (Doyle *et al.* 2001), (Shimauchi *et al.* 1988). En la práctica, debido a la facilidad en su implementación, el esquema multi-dosis es el utilizado por los pacientes en estado crónico. Sin embargo, el precio a pagar es que la regulación de glucosa no será tan precisa como con un control continuo.

El presente artículo pretende dar una perspectiva de los retos y avances en el control por medio de un esquema multi-dosis para diabéticos Tipo 1. No es objetivo del artículo presentar estrategias nuevas de control, sino inducir al lector a los posibles problemas desde un punto de vista de control automático, teniendo en mente una futura implementación experimental de estos algoritmos. En la Sección 2 se ilustran las diferentes clases de insulina usadas y sus características dinámicas.

Los diferentes tratamientos en base a formulaciones de insulina se detallan en la Sección 3, y los objetivos de control se describen en la Sección 4. Con el propósito de ilustrar las técnicas introducidas, en la Sección 5 simulaciones basadas en un modelo compartamental son presentadas, y el artículo termina con comentarios finales y conclusiones en la Sección 6.

## 2. CARACTERÍSTICAS DINÁMICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE INSULINA

El páncreas en condiciones normales provee una tasa constante de insulina ( $22 \text{ mU/dl}$ ), la cual se ve incrementada durante la ingesta de alimentos. Por lo tanto, idealmente se debe buscar imitar este comportamiento en pacientes diabéticos a través de infusiones de insulina. Ahora, asumiendo que la insulina es inyectada de manera subcutánea, el proceso de absorción al torrente sanguíneo produce un retraso inherente, es decir el efecto de la infusión nunca podrá ser inmediato. En algunos casos se desea que esta liberación sea más lenta de lo normal. Por lo que se añade protamina o zinc, lo cual retrasa la absorción y la actividad biológica de la insulina (American Diabetes Association 2002), (APhA Special Report 2001), (Dickerson 1999), con el objetivo de reproducir la tasa basal de insulina por el páncreas. En general, la insulina se divide en tres clases de acuerdo a su origen: bovina, porcina y humana, y por la duración de su acción: ultrarrápida (Lispro), rápida (Regular), intermedia (NPH), lenta y ultralenta. (Dickerson 1999), (Flores *et al.* 1984). Por mucho tiempo, la insulina de origen animal era la única disponible en el mercado, y debido a su propio origen podían provocar en el paciente reacciones de hipersensibilidad a proteínas extrañas. En la actualidad, existe insulina humana biosintética la cual ha sido posible obtenerla a partir de la tecnología DNA recombinante. La Tabla 1 presenta las propiedades de liberación de diferentes tipos de insulina humana. Al respecto, Berger y Rodbard (1989) propusieron un modelo para reproducir la dinámica de absorción de insulina para las diferentes clases comerciales, donde se plantea modificar 3 parámetros del modelo de acuerdo a la clase de insulina. La Figura 1 muestra la evolución de la concentración de insulina en plasma después de una infusión de  $10 \text{ U}$  de insulina Lispro, Regular, NPH, Lenta y Ultralenta, utilizando el modelo de Berger y Rodbard (1989).

## 3. TRATAMIENTO EN BASE A FORMULACIONES DE INSULINA

Estudiando las propiedades de absorción de cada insulina (Tabla 1), se pueden sugerir varios

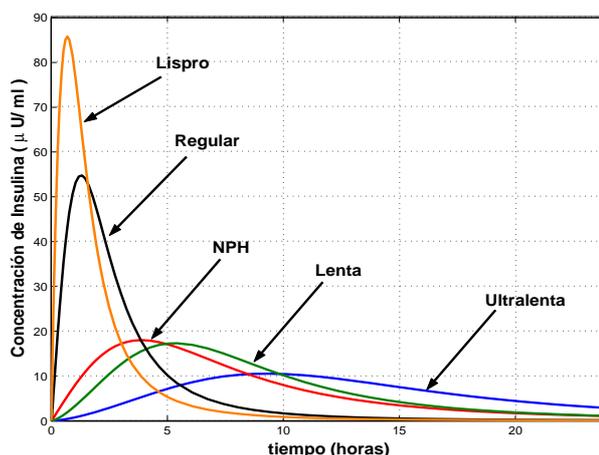


Figura 1. Evolución de la Concentración de Insulina en Plasma Después de una Infusión Subcutánea ( $10 \text{ U}$ ) de Insulina.

regímenes terapéuticos. Analizando las costumbres mexicanas deben entonces considerarse tres alimentos por día, donde la comida ( $14 : 00 - 16 : 00 \text{ hrs.}$ ) es la ingesta fuerte del día. Como resultado se sugieren estrategias de tres o dos dosis diarias programadas antes de cada ingesta. Debido los tiempos de absorción, se sugiere programar las dosificaciones de insulina Lispro 15 minutos antes de la ingesta, y la insulina Regular de 30 a 45 minutos antes. Estos tratamientos se describen en la Tabla 2. Así, esquemas con 3 o 2 dosis por día son propuestos.

Debido a la composición química de las insulinas Regular y NPH, no se recomienda combinarlas pues las características de absorción de la mezcla resultante se ven seriamente afectadas (APhA Special Report 2001). Por lo tanto, tal combinación de insulina rápida y lenta se omite en el Cuadro 2. En todos los esquemas propuestos, el objetivo es proveer una alta concentración de insulina durante la absorción post-prandial por medio de una insulina de acción rápida (Lispro o Regular), en conjunto con una concentración constante a través de una insulina de lenta liberación (NPH, Lenta o Ultralenta). La dosificaciones pueden cuantificarse de manera inicial siguiendo una proporción de  $0.5 \text{ U/kg/día}$  por paciente (APhA Special Report 2001), (Dickerson 1999), (Flores *et al.* 1984). Sin embargo, esta proporción debe ajustarse a las necesidades de cada pacientes, y en ocasiones debe incrementarse debido a stress o alguna enfermedad. Por lo que se propone un sistema de ajuste automático de dosificaciones utilizando objetivos de control.

## 4. OBJETIVOS DE CONTROL

El objetivo de control puede definirse a partir del rango de variación para la **concentración normal de glucosa** (CNG) en un paciente diabético

Cuadro 1. Características de los Diferentes Tipos de Insulina Humana.

Tipo	Acción (horas)		
	Inicio	Pico	Duración
<b>Lispro</b>	0.1 – 0.25	0.25 – 0.5	3 – 4
<b>Regular</b>	0.5 – 1	2 – 3	3 – 6
<b>NPH</b>	2 – 4	4 – 10	10 – 18
<b>Lenta</b>	3 – 4	4 – 10	16 – 24
<b>Ultralenta</b>	6 – 10	8 – 24	18 – 30

Cuadro 2. Esquemas de Control Basado en Estrategia Multi-Dosis.

Numero	Desayuno	Comida	Cena
1	Lispro+NPH	Lispro	Lispro+NPH
2	Lispro+Lenta	Lispro	Lispro+Lenta
3	Lispro+Ultralenta	Lispro	Lispro+Ultralenta
4	Regular+NPH	Regular	Regular+NPH
5	Regular+Ultralenta	Regular	Regular+Ultralenta
6	Regular+NPH	—	Regular+NPH
7	Regular+Ultralenta	—	Regular+Ultralenta

$$CNG = 70 - 120 \text{ mg/dl} \quad (1)$$

Por lo tanto se busca regular la glucosa alrededor de CNG utilizando un esquema de múltiples infusiones diarias de insulina. De acuerdo con las mediciones de glucosa, la **desviación del nivel de glucosa** puede calcularse por medio del índice:

$$J = \frac{1}{T} \int_0^T \phi(t) dt \approx \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N T_s \cdot \phi(kT_s) \quad (2)$$

donde  $N$  representa el número de muestras durante el intervalo  $T$ ,  $T_s$  el tiempo de muestreo en la mediciones de glucosa, y  $\phi(t)$  (desviación puntual de CNG) se define como

$$\phi(t) = \begin{cases} G(t) - 120 \text{ mg/dl} & G(t) > 120 \text{ mg/dl} \\ P \cdot \{G(t) - 70\} \text{ mg/dl} & G(t) < 70 \text{ mg/dl} \\ 0 & 70 \leq G(t) \leq 120 \text{ mg/dl} \end{cases} \quad (3)$$

En la definición (3),  $P \gg 1$  representa una constante que impone un alto peso a condiciones de hipoglicemia. Notar que entonces  $\phi(\cdot)$  será positiva en caso de hiperglicemia (sobrepasa CNG), es negativa en un escenario de hipoglicemia (abajo de CNG), y debe ser cercana a cero idealmente. Por lo que, (2) mide el área afuera de intervalo de CNG en el intervalo de tiempo medido. Debido a los procesos de absorción de insulina de las diferentes formulaciones, la concentración de glucosa no podrá ser efectivamente regulada al intervalo  $[70, 120] \text{ mg/dl}$ , y siempre sucederán instante de tiempo tal que la glucosa se encontrará fuera del intervalo deseado. Así, se sugiere actualizar las dosificaciones de manera que el índice (2) se encuentre cercano a cero (Campos-Delgado *et al.* 2004), siguiendo el esquema de la Figura 2.

Notar que en la práctica las horas de ingesta en el paciente no son fijas. Esto impone un severo problema para utilizar estrategias de control utilizando discretización, pues el intervalo de muestreo es variable. Además las acciones de control deben modelarse como impulsos que modifican la dinámica de la glucosa, y no como variables

continuas. Más allá, en caso de utilizar algoritmos basados en modelos, estos deben considerar la incertidumbre en los parámetros inherente al tratar diferentes pacientes. Por estas razones, técnicas de control lineal y no-lineal clásicas no ven una aplicación directa a este problema de control. Sin embargo se vislumbran tres estrategias de control como las más adecuadas:

1. Ajuste en base a controladores difusos que concentren el conocimiento de los médicos al tratar la enfermedad. Controladores del tipo Mamdani (Wang 1997) puede ser sintetizados de manera que cuantifiquen por medio de conjuntos difusos los niveles de glucosa y pasadas dosificaciones de insulina para ajustar cada nueva dosis (Campos-Delgado *et al.* 2003). En este ámbito, las redes neuronales podrían ser también un método para diseñar estrategias de control, donde las redes se entrenan utilizando el conocimiento de los médicos para modificar las dosis.
2. Sintonización en línea de la dosificaciones a través del índice (2), utilizando una ley de ajuste con efecto integral. Donde los valores actuales de dosificación son ajustados por medio de la desviación del nivel de glucosa, tratando de tender a cero el índice en cada iteración (Campos-Delgado *et al.* 2004).
3. Control Predictivo (Camacho y Bordons 1999), donde las dosificaciones se ajustan de acuerdo a la predicción del comportamiento de la glucosa, buscando minimizar el error de la predicción en mantener CNG. Modelos no-lineales o aproximaciones lineales pueden utilizarse, o redes neuronales pueden entrenarse para realizar la predicción (Trajanoski y Wach 1998).

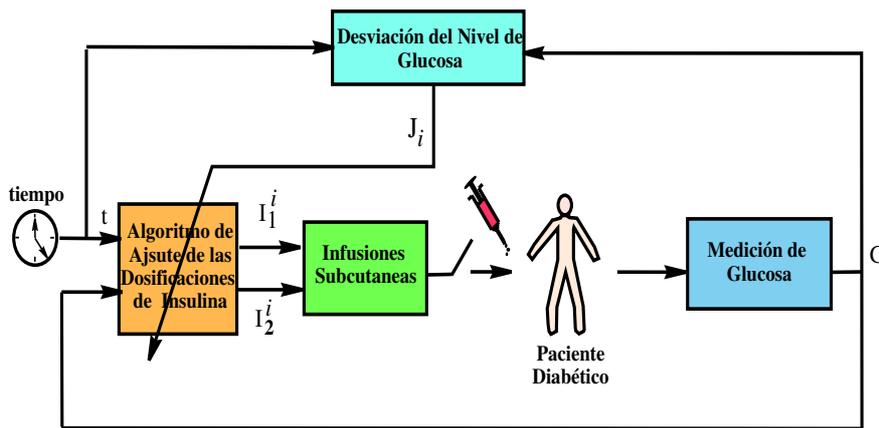


Figura 2. Esquema de Control con Actualización de Dosificaciones.

5. SIMULACIONES A LAZO CERRADO

Para efecto de ilustrar al lector las posibles ventajas de un sistema con ajuste de dosificaciones, se realizan simulaciones a lazo cerrado utilizando una estrategia de ajuste presentada por Campos-Delgado *et al.* (2004), bajo los diferentes esquemas multi-dosis. Para este propósito, se utilizó un modelo no-lineal de un paciente diabético tipo 1, el cual consta de los siguientes sub-sistemas:

- Modelo por compartimentos insulina-glucosa propuesto por Sorensen (1985),
- Modelo de absorción de glucosa gástrica a partir de ingestas, medidas a través de su contenido de carbohidratos (Lehmann y Deutsch 1992).
- Modelo de absorción de insulina subcutánea desarrollado por Berger y Rodbard (1989)

La Figura 3 muestra el diagrama de bloques del modelo total usado en las simulaciones a lazo cerrado. El lector interesado en una referencia detallada del modelo por compartimentos del diabético tipo 1, y su utilización con propósitos de control se le sugiere (Parker *et al.* 1999), (Parker *et al.* 2000), (Ruiz-Velazquez *et al.* 2004). Las

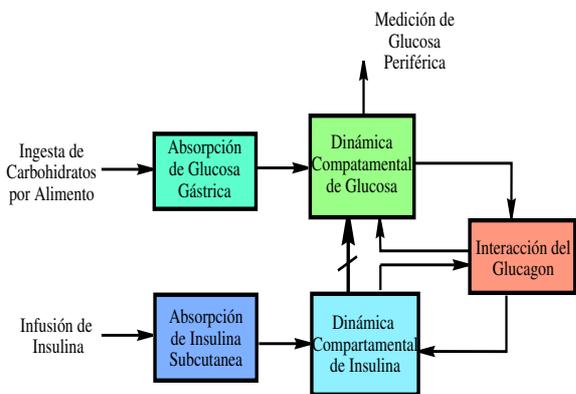


Figura 3. Modelo por Compartimentos del Diabético Tipo 1.

simulaciones numéricas fueron realizadas en MATLAB/Simulink ©. Un total de 11 días (264 hrs.) fueron simulados tomando tres comidas por día:

- **Desayuno:** 8:00 hrs.,
- **Comida:** 14:00 hrs.,
- **Cena:** 20:00 hrs.

El contenido de carbohidratos de cada ingesta fue calculado a través del siguiente perfil: hombre, 30 años, 80 kg., 1.75 m., 7 horas de sueño por día, 4 horas de actividad muy ligera, 9 horas de actividad ligera, 4 horas de actividad intensa, en total 3734 Cal/día. Se considera que el 50% de las calorías provienen de carbohidratos, y tomando que 4 calorías equivalen a 1 gr. de carbohidratos, se necesitan 466.7 gr. de carbohidratos por día. Se asume una distribución de esta cantidad en tres comidas: 30% desayuno, 45% comida y 25% cena. Durante el tiempo de simulación, los porcentajes de distribución fueron variados en un 20%, con el objeto de tener una simulación representativa. La Figura 4 muestra la distribución de la absorción de glucosa gástrica simulada por los 11 días. Dos

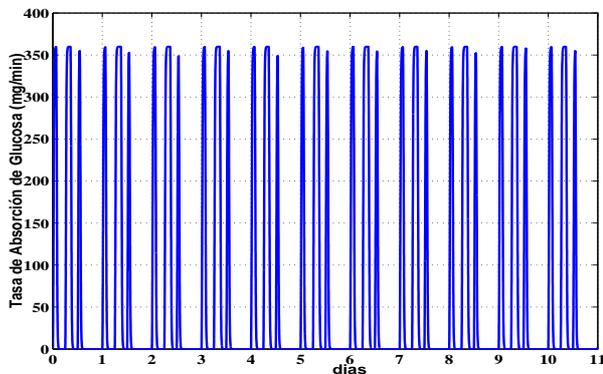


Figura 4. Absorción de Glucosa debida a Ingestas por 12 días.

casos fueron simulados con respecto a la Tabla 2:

**Caso A** Formulación Lispro (Desayuno-Comida-Cena) + Lenta (Desayuno-Cena), en total 3-infusiones subcutáneas por día.

**Caso B** Formulación Regular (Desayuno-Cena) + Ultralenta (Desayuno-Cena), en total 2-infusiones subcutáneas por día.

Las Figuras 5 y 6 presentan los resultados de la simulación numérica con ajuste automático de dosificación. La simulación comienza de manera deliberada con dosificaciones muy pequeñas, por lo que los niveles iniciales de glucosa son muy altos (hiperglicemia). Sin embargo, el algoritmo es capaz de ajustar de manera apropiada las dosis de insulina, buscando mantener la glucosa dentro de CNG. Además, se puede observar que el esquema de 3-Dosis tiene un desempeño superior con respecto al de 2-Dosis, ya que la glucosa se mantiene dentro de CNG por más tiempo. Cabe mencionar que en la ausencia de insulina, la concentración de glucosa crece continuamente. Lo que puede interpretarse como un sistema inestable para la dinámica glucosa-insulina en el diabético tipo 1, y por medio de la dosificaciones de insulina se logra estabilizar. En el Caso B, los picos de glucosa son más pronunciados y llegan a ser de hasta  $\approx 180 \text{ mg/dl}$ . Sin embargo, ambas estrategias pueden controlar la evolución de la glucosa en el paciente, y la formulación debe escogerse en base al perfil del mismo.

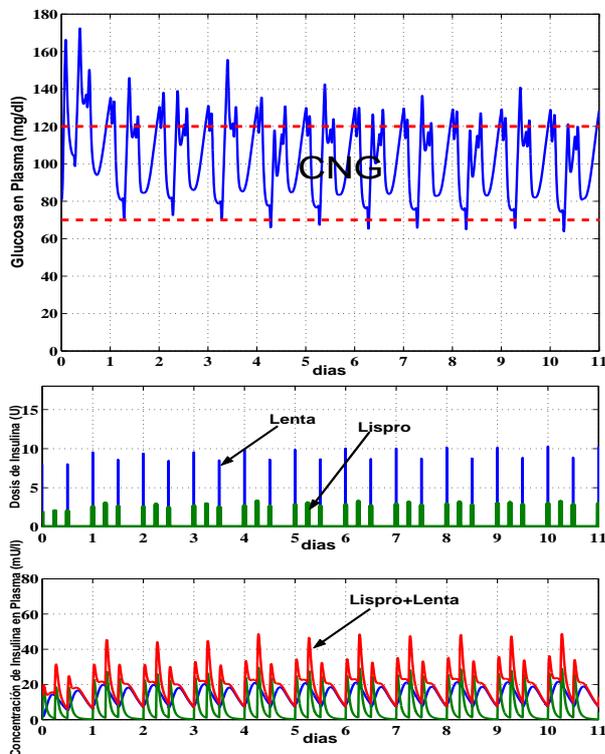


Figura 5. **Caso A:** Esquema de Control Lispro+Lenta con 3 Dosis por Día.

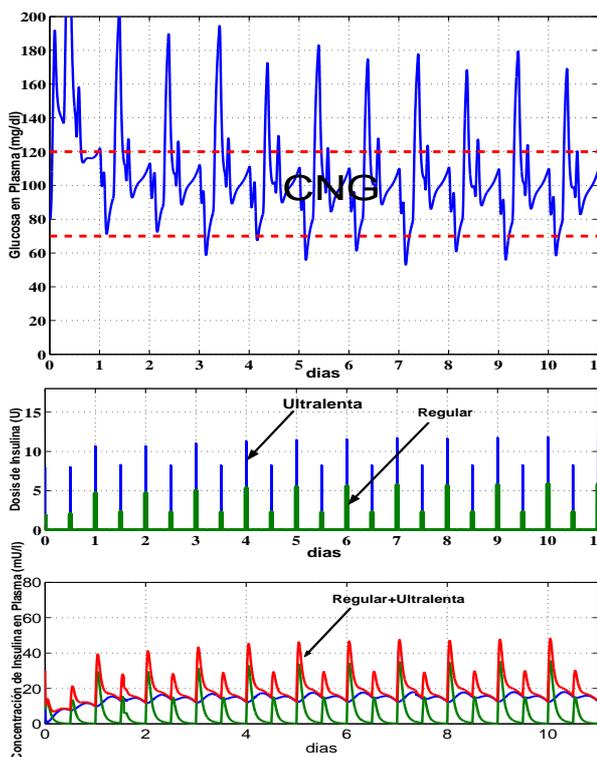


Figura 6. **Caso B:** Esquema de Control Regular+Ultralenta con 2 Dosis por Día.

### 6. CONCLUSIONES

El presente trabajo busca dar un panorama general de los retos y perspectivas en el control de glucosa en pacientes diabéticos bajo un esquema multi-dosis. El objetivo de regulación fue formulado como controlar la glucosa dentro de un intervalo aceptable de variación  $70 - 120 \text{ mg/dl}$  (CNG). Diferentes esquemas de control fueron propuestos en base a las diferentes formulaciones de insulina. Debido a las particularidades del problema de control, algoritmos lineales y no-lineales basados en modelos no tienen una aplicación práctica. Aunque algoritmos de control en base a lógica difusa o redes neuronales se vislumbran como buenas esquemas para sintetizar el conocimiento al tatar la enfermedad, y mantener la robustez de las leyes de control. Así como algoritmos de control auto-sintonizado (“self-tuning”) que puedan constantemente actualizar las dosificaciones para mantener euglicemia. Más allá estos esquemas de control pueden adaptarse para otras clases de insulina, como la inhalada la cual es de reciente introducción al mercado.

### REFERENCIAS

APhA Special Report, “New Approaches to Insulin Therapy for Diabetes”, [http:// www.pharmacist.com /pdf/ insulin-therapy-sr.pdf](http://www.pharmacist.com/pdf/insulin-therapy-sr.pdf), American Pharmaceutical Association, (2001).  
 American Diabetes Association, “Insulin Administration”, *Diabetes Care*, **24**(2001), Supplement 1 S5-S20.

- R. Belazzi, G. Nucci y G. Cobelli, "The Subcutaneous Route to Insulin-Dependent Diabetes Therapy", *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, **20**(2001), 54-64.
- M. Berger y D. Rodbard, "Computer Simulation of Plasma Insulin and Glucose Dynamics after Subcutaneous Insulin Injection", *Diabetes Care*, **12**(1989), 725-736.
- E.F. Camacho y C. Bordons, *Model Predictive Control*, Springer Verlag London Limited (1999).
- D.U. Campos-Delgado, R. Femat, E. Ruiz-Velázquez y A. Gordillo-Moscoco, "Knowledge-Based Controllers for Blood Glucose Regulation in Type I Diabetic Patients by Subcutaneous Route", *Proceedings of the International Symposium on Intelligent Control*, Houston, 3-5 October (2003).
- D.U. Campos-Delgado, R. Femat, M. Hernández-Ordoñez y A. Gordillo-Moscoco, "Self-tuning Insulin Adjustment Algorithm for Type I Diabetic Patients Based on Multi-Doses Regime.", *Accepted to the International Symposium on Robotics and Automation*, Queretaro, Mexico, August (2004).
- E.R. Carson y T. Deutsch, "A Spectrum of Approaches for Controlling Diabetes", *IEEE Control System Magazine*, **12**(1992), 25-31.
- M. Derouich y A. Boutayeb, "The Effect of Physical Exercise on the Dynamics of Glucose and Insulin", *Journal of Biomechanics*, **35**(2002), 911-917.
- L.M. Dickerson, "Insulin Therapy in the Treatment of Diabetes Mellitus", <http://www.musc.edu/dfm/pharmd/Med%20Resident/insulin.pdf>, (1999).
- F.J. Doyle III, B. Srinivasan y D. Bonvin, "Run-to-Run Control Strategy for Diabetes Management", *Proceedings of the 23rd Annual EMBS International Conference*, Istanbul, Turkey, October 25-28 (2001).
- D.M. Eddy y L. Schlessinger, "Archimedes: A Trial-validated Model of Diabetes", *Diabetes Care*, **26**(2003), 3093-3101.
- F. Flores, A. Cabeza y E. Calarco, *Endocrinología*, Ed. Francico Mendez Cervantes, México (1984).
- M. Hu, H. Du y S. Ling, "A Digital Miniature Pump for Medical Applications", *IEEE Transactions on Mechatronics*, **7**(2002), 519-523.
- E.D. Lehmann y T. Deutsch, "A Physiological Model of Glucose-Insulin in Type I Diabetes Mellitus", *Journal of Biomedical Engineering*, **14**(1992), 235-242.
- E.D. Lehmann y T. Deutsch, "Compartmental models for glycaemic prediction and decision-support in clinical diabetes care: promise and reality", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, **56**(1998), 193-204.
- E.D. Lehmann, "The freeware AIDA interactive educational diabetes simulator - <http://www.2aida.org> - (1) A download survey for AIDA v4.0", *Diagnostics and Medical Technology*, **7**(2001), 504-515.
- P.J. Lenart y R.S. Parker, "Modeling Exercise Effects in Type I Diabetic Patients", *Proceedings of the 15th Triennial World Congress*, Barcelona, Spain, June (2002).
- S.M. Lynch y B.W. Bequette, "Model Predictive Control of Blood Glucose in Type I Diabetics Using Subcutaneous Glucose Measurements", *Proceedings of the American Control Conference*, Anchorage, AK, May 8-10 (2002).
- R.S. Parker, F.J. Doyle III y N.A. Peppas, "A Model-Based Algorithm for Blood Glucose Control in Type I Diabetes Patients", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **46**(1999), 148-156.
- R.S. Parker, F.J. Doyle III, J.H. Ward y N.A. Peppas, "Robust  $H_\infty$  Glucose Control in Diabetes Using a Physiological Model", *AIChE Journal*, **46**(2000), 2537-2549.
- R.S. Parker, F.J. Doyle III y N.A. Peppas, "The Intravenous Route to Blood Glucose Control", *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, **20**(2001), 65-73.
- W.R. Puckett, "Dynamic Modelling of Diabetes Mellitus", Ph.D. Dissertation, Chemical Engineering Department, University of Wisconsin-Madison, (1992).
- J. Radziuk y S. Pie, "Hepatic Glucose Uptake, Gluconeogenesis and the Regulation of Glycogen Synthesis", *Diabetes Metabolism, Research and Reviews*, **17**(2001), 250-272.
- E. Ruiz-Velazquez, R. Femat y D.U. Campos-Delgado, "Blood Glucose Control for Type I Diabetes Mellitus: A Robust Tracking  $H_\infty$  Problem", *Control Engineering Practice*, **12**(2004), 1179-1195.
- T. Shimauchi, N. Kugai, N. Nagata, and O. Takatani, "Microcomputer-Aided Insulin Dose Determination in Intesified Conventional Insulin Therapy", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **35**(1988), 167-171.
- J.T. Sorensen, "A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and its Use to Design and Assess Improved Insulin Therapies for Diabetes", Ph.D. Dissertation, Chemical Engineering Department, MIT, Cambridge (1985).
- J.A. Tamada, M. Lesho y M.J. Tierney, "Keeping Watch on Glucose", *IEEE Spectrum*, **39**(2002), 52-57.
- Z. Trajanoski y P. Wach, "Neural Predictive Controller for Insulin Delivery Using the Subcutaneous Route", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **45**(1998), 1122-1134.
- V. Tresp, T. Briegel y J. Moody, "Neural-Network Models for the Blood Glucose Metabolism of a Diabetic", *IEEE Transaction on Neural Networks*, **10**(1999), 1204-1213.
- L.X. Wang, *A Course in Fuzzy Systems and Control*, Prentice-Hall, Upper Saddle River (1997).