

Control Robusto de Glucosa en Sangre ante Dinámicas no Modeladas

G. Gallardo Hernández, L. Fridman, S. Islas Andrade, C. Revilla Monsalve, J. Rivera Dueñas

Resumen—Una de las condiciones necesarias para el uso de los controladores de Modos Deslizantes de Alto Orden, es que el grado relativo tiene que ser conocido y constante. En los sistemas biológicos es difícil conocer el grado relativo. Existen diversos modelos matemáticos, para representar el sistema de regulación glucosa en humanos, aunque no todos coinciden en el grado relativo. El modelo mínimo de Bergman presenta grado relativo 3, mientras que el modelo de Sorensen tiene grado relativo 5. En este trabajo se usará un controlador de grado relativo 3 para controlar ambos modelos, considerando que las dinámicas extras, que presenta el modelo de Sorensen, son rápidas.

Palabras clave: Control por Modos Deslizantes de Alto Orden, Diabetes Tipo 1, Robustez, Dinámicas no modeladas.

I. INTRODUCCIÓN

La glucosa es el principal sustrato energético del ser humano, sin embargo el 80 % de las células no son capaces de absorber la glucosa por sí mismas, y la insulina actúa como mediador de esta absorción (Guyton y Hall, 2000).

La diabetes es una enfermedad crónica degenerativa que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en la sangre. Existen dos tipos principales de diabetes, la Diabetes Tipo 1 (DT1), en la cual el páncreas no es capaz de producir insulina y es necesario administrarla de manera subcutánea. La Diabetes Tipo 2, está muy estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina y la obesidad y su tratamiento está basado, en la mayoría de los casos, en hipoglucemiantes orales (Islas-Andrade y Revilla Monsalve, 2000).

Aunque el 90 % de los pacientes con diabetes presentan el tipo 2, son los pacientes del tipo 1 los que presentan mayores complicaciones en el manejo de la enfermedad debido a que el tratamiento tradicional, que consiste en 3 o más mediciones de glucosa, con un número similar de inyecciones de insulina (ADA, 2009). La insulina también puede ser administrada con una bomba de infusión, lo que facilita la terapia. Actualmente estas bombas funcionan con algoritmos cuyos parámetros son obtenidos de las observaciones del médico tratante. Nuestro trabajo se centra en las terapias de insulina, que son administradas principalmente a pacientes con DT1.

El uso de sensores implantables de glucosa, y las bombas de infusión de insulina, permiten cerrar el lazo de control. La propuesta de este trabajo es utilizar un controlador por modos deslizantes de alto orden, (HOSM, por sus siglas en inglés), debido a que su diseño no necesita conocimiento alguno de los parámetros del sistema, ya que se basa sólo en el grado relativo del sistema (Fridman y Levant, 2002).

El sistema regulador de glucosa depende principalmente del páncreas, ya que disminuye la concentración de glucosa en sangre por medio de la secreción de insulina, y la aumenta por medio de la secreción de glucagón. Pero existen otros mecanismos que actúan sobre la disminución de la glucosa, como la excreción renal o la utilización de glucosa no mediada por la insulina. Existen diversos modelos matemáticos que describen estos comportamientos, como lo son el modelo mínimo de Bergman y el modelo de Sorensen. La obtención de los parámetros para estos modelos están basados en la aplicación del Método de Clamp o Método de Pinza (DeFronzo *et al.*, 1979) que es considerado el estándar de oro. El inconveniente de este método es que es invasivo, y muy costoso, lo que impide que se pueda caracterizar los parámetros de cada paciente (Islas-Andrade y Revilla Monsalve, 2000).

II. MODELO MÍNIMO DE BERGMAN

El modelo "mínimo" de Bergman (Bergman *et al.*, 1979), es llamado así debido a que describe el proceso de regulación de glucosa en el sentido de que satisface ciertos criterios de validación, mientras que tiene el menor número de estados y parámetros (Ollerton, 1989).

$$\begin{aligned}\dot{G}(t) &= -p_1[G(t) - G_b] - X(t)G(t) + D(t) \quad (1) \\ \dot{X}(t) &= -p_2X(t) + p_3[I(t) - I_b] \\ \dot{I}(t) &= -n[I(t) - I_b] + \gamma[G(t) - h]^+t + u(t)\end{aligned}$$

donde G , X y I son la concentración de glucosa en plasma, el efecto de la insulina en la utilización de glucosa, y la concentración de insulina en sangre. $D(t)$ representa la ingestión de alimentos. $\gamma[G(t) - h]^+t$ describe la secreción pancreática de insulina. En los pacientes con DT1, esta secreción es nula o casi nula dependiendo del avance de la enfermedad, por eso ese término es considerado cero para este estudio (Ollerton, 1989).

El modelo de mínimo de Bergman en espacio de estados se puede escribir como:

$$\begin{aligned}\dot{B}_1 &= -p_1[B_1 - G_b] - B_1B_2 + D(t) \\ \dot{B}_2 &= -p_2B_2 + p_3[B_3 - I_b] \\ \dot{B}_3 &= -n[B_3 - I_b] + \gamma[B_1 - h]^+t + u(t)\end{aligned} \quad (2)$$

donde B_1 , B_2 y B_3 representan a G , X y I .

Para pacientes diabéticos el término $\gamma[B_1 - h]^+t$ es considerado cero (Ollerton, 1989).

Al derivar la salida B_1 tres veces obtenemos de manera explícita la entrada $u(t)$, por lo que el grado relativo del sistema es $r_B = 3$.

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

where

$$\begin{aligned} \phi_B(B, t) = & B_1[-p_1(p_1^2 + 3p_3I_b) \\ & - p_3I_b(p_2 + n) - p_3\gamma(B_1 - h) + t] \\ & + B_2[-p_1^2(1 + G_b) + p_1p_2(2G_b - 1) + 2D(p_1 + p_2)] \\ & + B_3[-2p_3(p_1 + D)] + B_1B_2[-(p_1 + p_2)^2 - 3p_3I_b] \\ & + B_1B_3[p_3(3p_1 + p_2 + n)] + B_1B_2^2[-3(p_1 + p_2)] \\ & + B_2^2(p_1G_b + D) + 3p_3B_1B_2B_3 - B_1B_2^3 \\ & + \ddot{D} + (p_1G_b + D)(p_1^2 + 2p_3I_b) \end{aligned} \quad (4)$$

III. MODELO DE SORENSEN

El modelo de Sorensen, contempla 8 compartimentos para la concentración de glucosa, y 7 para la distribución de la insulina. Cada uno de estos compartimentos representa un grupo de tejidos o órganos (Sorensen, 1985).

III-A. Subsistema de glucosa

$$\begin{aligned} \dot{G}_H &= \frac{1}{V_H^{G_H}}(Q_B^G G_{BV} + Q_L^G G_L + Q_K^G G_K \\ &+ Q_P^G G_{PV} - Q_H^G G - F_{RBGU}) \\ \dot{G}_L &= \frac{1}{V_L^{G_H}}(Q_A^G G + Q_G^G G_G - Q_L^G G_L \\ &+ F_{HGP} - F_{HGU}) \\ \dot{G}_G &= \frac{Q_G^G}{V_G^G}(G_H - G_G) + \frac{1}{V_G^G}(F_{MEAL} - R_{GGU}) \\ \dot{G}_K &= \frac{Q_K^G}{V_K^G}(G_H - G_K) - \frac{F_{KGE}}{V_K^G} \quad (5) \\ \dot{G}_{PV} &= \frac{Q_P^G}{V_{PV}^G}(G_H - G_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^G V_{PV}^G}(G_{PV} - G_{PI}) \\ \dot{G}_{PI} &= \frac{1}{T_P^G}(G_{PV} - G_{PI}) - \frac{F_{PGU}}{V_{PI}} \\ \dot{G}_{BV} &= \frac{Q_B^G}{V_{BV}^G}(G_H - G_{BV}) - \frac{V_{BI}}{T_B^G V_{BV}^G}(G_{BV} - G_{BI}) \\ \dot{G}_{BI} &= \frac{1}{T_B^G}(G_{BV} - G_{BI}) - \frac{F_{BGU}}{V_{BI}} \end{aligned}$$

III-A.1. Subsistema metabólico de la glucosa:

$$\begin{aligned} F_{PGU} &= F_{PGU}^B G_{PI}^N \{7,03 \\ &+ 6,52 \tanh[0,388(I_{PI}^N - 5,82)]\} \\ F_{HGP} &= F_{HGP}^B M_{HGP}^I \{2,7 \tanh(0,39(C^N) \\ &- f_2)\} \{1,42 - 1,41 \tanh[0,62(G_L^N - 0,497)]\} \\ \dot{M}_{HGP}^I &= \frac{1}{\tau_1} \{1,21 - 1,14 \tanh[1,66(I_L^N \\ &- 0,89)] - M_{HGP}^I\} \\ \dot{f}_2 &= \frac{1}{\tau_x} \left(\frac{2,7 \tanh(0,39C^N) - 1}{2} - f_2 \right) \quad (6) \\ F_{HGU} &= F_{HGU}^B M_{HGU}^I \{5,66 \\ &+ 5,66 \tanh[2,44(G_L^N - 1,48)]\} \\ \dot{M}_{HGU}^I &= \frac{1}{\tau_1} \{2 \tanh(0,55I_L^N) - M_{HGU}^I\} \end{aligned}$$

III-B. Subsistema de insulina

$$\begin{aligned} \dot{I}_H &= \frac{1}{V_H^I}(Q_B^I I_B + Q_L^I I_L + Q_K^I I_K \\ &+ Q_P^I I_{PV} - Q_H^I I_H + i(t)) \quad (7) \\ \dot{I}_B &= \frac{Q_B^I}{V_B^I}(I_H - I_B) \\ \dot{I}_G &= \frac{Q_G^I}{V_G^I}(I_H - I_G) \\ \dot{I}_L &= \frac{1}{V_L^I}(Q_A^I I_H + Q_G^I I_G - Q_L^I I_L + F_{PIR} - F_{LIC}) \\ \dot{I}_K &= \frac{Q_K^I}{V_K^I}(I_H - I_K) - \frac{F_{KIC}}{V_K^I} \\ \dot{I}_{PV} &= \frac{Q_P^I}{V_{PV}^I}(I_H - I_{PV}) - \frac{V_{PI}}{T_P^I V_{PV}^I}(I_{PV} - I_{PI}) \\ \dot{I}_{PI} &= \frac{1}{T_P^I}(I_{PV} - I_{PI}) - \frac{F_{PIC}}{V_{PI}} \quad (8) \end{aligned}$$

III-B.1. Subsistema metabólico de la insulina:

$$\begin{aligned} F_{LIC} &= f_{LIC}(Q_A^I I_H + Q_G^I I_G + F_{PIR}) \\ F_{KIC} &= f_{KIC}(Q_K^I I_K) \\ F_{PIC} &= I_{PI} \left(\frac{1 - f_{PIC}}{f_{PIC}} \right) \left(\frac{1}{Q_P^I} \right) - \left(\frac{T_P^I}{V_{PI}} \right) \end{aligned}$$

III-C. Subsistema de glucagon

$$\begin{aligned} \dot{C} &= \frac{1}{V_C}(F_{PCR} - F_{MCC} C^N) \quad (9) \\ F_{PCR} &= \{2,93 - 2,1 \tanh[4,18(G^N - 0,61)]\} \{1,31 \\ &- 0,61 \tanh[1,06(I_H^N - 0,47)]\} \end{aligned}$$

G_H representa la concentración de glucosa (CG) en sangre, la cual puede ser comparada con la CG G , del modelo de Bergman, G_L CG en hígado; G_G CG en intestinos, donde se refleja la absorción intestinal de alimentos;

G_K es CG en riñones y considera la excreción renal; la CG periférica está dividida en G_{PV} and G_{PI} , vascular e intersticial; CG en el cerebro también se encuentra dividida, G_{BV} representa la CG en la materia gris, y G_{BI} es la CG en el líquido encéfalo raquídeo.

I_H representa la concentración de insulina en sangre (CI), esta puede ser comparada con la variable I del modelo de Bergman, I_B es la CI en el cerebro; I_G es la CI en los intestinos; I_L es la CI en el hígado, I_K en los riñones; I_{PV} e I_{PI} son la CI vascular e intersticial de los tejidos periféricos. F_{PIR} representa la secreción pancreática de insulina, que como se discutió con anterioridad es considerada cero para este estudio.

X representa la concentración de glucagon, y F_{PxR}^N es la secreción pancreática de glucagon.

F_{PGU} es captación de glucosa por los tejidos periféricos, como músculo y grasa, F_{HGU} captación de glucosa en el hígado, F_{HGP} producción endógena de glucosa del hígado (en periodo de ayuno). Todas las variables V representan el volumen de distribución de cada compartimento. Y las variables Q es el flujo de sangre del compartimento. El superíndice N indica que el valor está normalizado. Los parámetros del modelo y una descripción más detallada se encuentran en (Sorensen, 1985).

A fin de tener una estructura más sencilla del modelo, se usará su representación en espacio de estados:

$$\begin{aligned}
 \dot{S}_1 &= \frac{1}{V_H^G} (-Q_H^G S_1 + Q_L^G S_2 - S_4 - F_{HGP}^B) \\
 \dot{S}_2 &= \frac{1}{V_L^G} (Q_A^G S_1 + Q_G^G S_3 - Q_L^G S_2 + f_{HGP} S_5 \\
 &\quad - f_{HGU} S_6) \\
 \dot{S}_3 &= \frac{Q_G^G}{V_G^G} (S_1 - S_3) + \frac{1}{V_G^G} (F_{MEAL} - R_{GGU}) \\
 \dot{S}_4 &= Q_K^G \dot{G}_K + G_P^G \dot{G}_{PV} + Q_B^G \dot{G}_{BV} \\
 \dot{S}_5 &= \frac{1}{\tau_1} (1,21 - 1,14 \tanh[1,66(S_8^N - 0,89)]) - S_5 \\
 \dot{S}_6 &= \frac{1}{\tau_1} (2 \tanh(0,55 S_8^N) - S_6) \\
 \dot{S}_7 &= \frac{1}{V_H^I} (Q_L^I S_8 - Q_H^I S_7 + S_9 + u(t)) \\
 \dot{S}_8 &= \frac{1}{V_L^I} (Q_A^I S_7 + Q_G^I S_{10} - Q_L^I S_8 + F_{PIR} - F_{PIC}) \\
 \dot{S}_9 &= Q_B^I \dot{I}_B + Q_K^I \dot{I}_K + Q_P^I \dot{I}_{PV} \\
 \dot{S}_{10} &= \frac{Q_G^I}{V_G^I} (S_7 - S_{10}) \\
 \dot{S}_{11} &= \frac{1}{V_C} (F_{PCR} - F_{MCC} S_{11}^N)
 \end{aligned} \tag{11}$$

Donde S_1 es la glucosa en sangre, S_2 CG en el hígado, S_3 es CG en los intestinos, S_4 CG en riñones, tejidos periféricos y cerebro, S_5 es la producción hepática de glucosa, S_6 es la captación de glucosa en el hígado, S_7

CI en sangre, S_8 CI en el hígado, S_9 CI en riñones, tejidos periféricos y cerebro, S_{10} CI en intestinos, S_{11} es excreción hepática de insulina, y S_{12} secreción de glucagon.

Definimos

$$f_{HGP} = F_{HGP}^B \{2,7 \tanh(0,39(C^N) - f_2)\} \{1,42 - 1,41 \tanh[0,62(G_L^N - 0,497)]\} \tag{12}$$

$$f_{HGU} = F_{HGU}^B \{5,66 + 5,66 \tanh[2,44(G_L^N - 1,48)]\} \tag{13}$$

Al derivar 5 veces la salida S_1 encontramos de manera explícita la entrada de control $u(t)$, por lo tanto el modelo de Sorensen tiene grado relativo $r_S = 5$.

$$S_1^{(5)} = \phi_S(S, t) + S_{id} u(t) \tag{14}$$

$$S_{id} = (-2f_{HGU} 0,55 Q_A^I) (V_G^H \tau_1 V_L^I V_H^I I_L^B)^{-1} \tag{15}$$

$$\begin{aligned}
 \phi_S(S, t) &= \frac{1}{V_H^G} (Q_H^G S_1^{(4)} + \frac{Q_L^G}{V_L^G} Q_A^G S_1^{(3)} + S^{(4)}) \\
 &\quad + \frac{Q_L^G}{V_L^G} (S_3^{(3)} - S_2^{(3)}) + f_{HGP} S_5^{(3)} \\
 &\quad - \frac{f_{HGU}}{\tau_1} (-S_6^{(2)} - 1,1 S_8^{B1} S_8^{(2)} \tanh(0,55 S_8^{B1} S_8)^2 \\
 &\quad - 1,1 S_8^{B1} S_8^{(1)} [2 \tanh(0,55 S_8^{B1} S_8)] (1 \\
 &\quad - \tanh(0,55 S_8^{B1} S_8)^2 0,55 S_8^{B1} S_8))
 \end{aligned} \tag{16}$$

IV. FLUCTUACIÓN DE GRADO RELATIVO

El diseño de controladores por HOSM requieren que el grado requiere que el grado relativo de la planta sea conocido y constante.

Definición 1: El grado relativo (r) se determina por el número de derivadas de la función de salida necesarias, para encontrar de manera explícita la señal de control.

Existen sistemas en los que no es fácil determinar con certeza el grado relativo, por ejemplo, el sistema de regulación de glucosa. El modelo de Bergman presenta grado relativo $r_B = 3$, mientras que existen otras representaciones como los modelos de Sorensen y Hovorka que presentan grado relativo $r_S = 5$.

A fin de tener un control robusto que sea implementable en cualquier paciente diabético sin importar las condiciones específicas de cada paciente, es necesario que el control sea robusto frente a fluctuaciones de grado relativo. En (Levant y Fridman, 2005) se analizó la robustez de los controladores HOSM frente a dinámicas rápidas de los actuadores. Considerando el sistema

$$\dot{x} = h(t, x) + g(t, x)v, \sigma = \sigma(t, x) \tag{17}$$

donde $x \in \mathbf{R}^n$, $t \in \mathbf{R}$, su salida escalar $\sigma(t, x)$ es medida en tiempo real, $v \in \mathbf{R}$ es la entrada del sistema y n es desconocida.

La dinámica del actuador está dada por

$$\mu \dot{z} = f(z, u), v = v(z) \quad (18)$$

donde $z \in \mathbf{R}^m$, $u \in \mathbf{R}$ es el control y la entrada del actuador, la salida $v(z)$ es continua, la constante de tiempo $\mu > 0$ es un parámetro pequeño.

El control u esta determinado por

$$u = U(\sigma, \dot{\sigma}, \dots, \sigma^{(r-1)}) \quad (19)$$

si U es una función casi-continuo, acotado y homogéneo, que se aplica directo a (17) con

$$v = u \quad (20)$$

entonces las desigualdades $|\sigma| < a_0 \mu^r, |\dot{\sigma}| < a_1 \mu^{r-1}, \dots, |\sigma^{(r-1)}| < a_{r-1} \mu$ se cumplen.

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los modelos de Bergman y Sorensen, son dos representaciones distintas del mismo proceso. En (Cobelli *et al.*, 1999) se discute que algunas dinámicas de la absorción de la insulina son ignoradas en el modelo mínimo de Bergman.

Analizando el modelo de Sorensen, podemos ver que el aumento de grado relativo se debe al mayor número de compartimentos que este considera y la interacción de los mismos. Considerando las dinámicas no modeladas en el modelo de mínimo de Bergman, como un actuador de grado relativo dos, donde $\mu = 0,1$, podemos controlar ambos modelos con el mismo controlador de orden 3.

Los parámetros de los modelos de regulación de glucosa son difíciles de obtener de manera exacta, además este es un sistema dinámico variante en el tiempo, por lo que el controlador debe ser robusto frente a incertidumbres paramétricas.

VI. METODOLOGÍA

Para poder satisfacer los requerimientos fisiológicos, se propone usar como referencia un perfil deseado ($G_{ref}(t)$), generado por el modelo mínimo de Bergman, con los parámetros de un sujeto sin diabetes.

A fin de satisfacer la condición de homogeneidad del control, se usa el control Casi-Continuo presentado en (Levant, 2005), el cual es continuo excepto cuando $\sigma = \dot{\sigma} = \ddot{\sigma} = 0$. Se diseña un control de tercer orden.

$$\sigma = G_{ref}(t) - G(t) \quad (21)$$

$$u = -\alpha \Psi_{2,3}(\sigma, \dot{\sigma}, \ddot{\sigma}) \quad (22)$$

$$\Psi_{2,3} = \varphi_{2,3}/N_{2,3} \quad (23)$$

$$\varphi_{2,3} = \ddot{\sigma} + 2(|\dot{\sigma}| + |\sigma|^{2/3})^{-1/2} \quad (24)$$

$$(\dot{\sigma} + |\sigma|^{2/3} \text{sign} \sigma) \quad (25)$$

$$N_{2,3} = \ddot{\sigma} + 2(|\dot{\sigma}| + |\sigma|^{2/3})^{1/2} \quad (26)$$

Una vez que la referencia haya sido alcanzada, el controlador presenta el fenómeno de chattering o castaño,

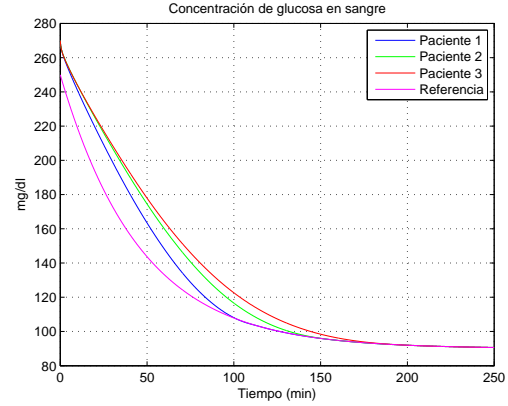


Figura 1. Glucosa en el modelo de Sorensen

para evitarlo se fija el control en una inyección constante proporcional a la la magnitud del último valor obtenido del controlador Casi-Continuo.

Una ventaja del controlador Casi-Continuo por HOSM, es que su diseño no requiere el conocimiento de los parámetro del sistema, es decir, puede funcionar como caja negra, siempre y cuando se tenga la medición de la salida, que en este caso es la glucosa, B_1 en el caso del modelo de Bergman y S_1 en el caso del modelo de Sorensen.

VII. RESULTADOS

El desempeño del controlador fue analizado por medio de simulaciones. Se simularon tres diferentes pacientes diabéticos para cada uno de los modelos. Las ganancias del controlador son las mismas para todos los casos, a fin de probar cierto grado de robustez frente a dinámicas no modeladas así como a incertidumbre paramétrica.

En las figuras 1 y 4 se muestra como el desempeño del controlador Casi-Continuo por HOSM, no se vio afectado por cambio de grado relativo.

En la figura 2 se observa una alta concentración de insulina, mucho mayor que en 5, lo cual es consistente con las aseveraciones de (Cobelli *et al.*, 1999), donde señala una mala estimación de los efectos de la insulina.

En las figura 3 se observa que se mantiene una inyección de insulina constante aún cuando ya se llegó al nivel basal deseado, esto es debido a que el modelo de Sorensen considera la acción de los niveles basales de insulina sobre la secreción de glucagón y la producción de glucosa del hígado en los periodos de ayuno. En el modelo del Bergman una vez que se llegó a los niveles basales de glucosa e insulina, considera que el sistema está en equilibrio, aunque

El uso del modelo de Sorensen en el diseño de controladores para el sistema de regulación de glucosa, permite obtener mayor información acerca de los efectos que el controlador tendrá sobre diversos órganos.

VIII. CONCLUSIONES

Es posible usar los controladores por HOSM aún cuando no se tenga certeza del grado relativo del sistema, siempre

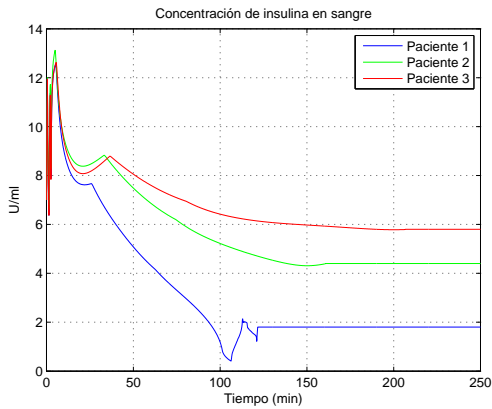


Figura 2. Insulina en el modelo de Sorensen

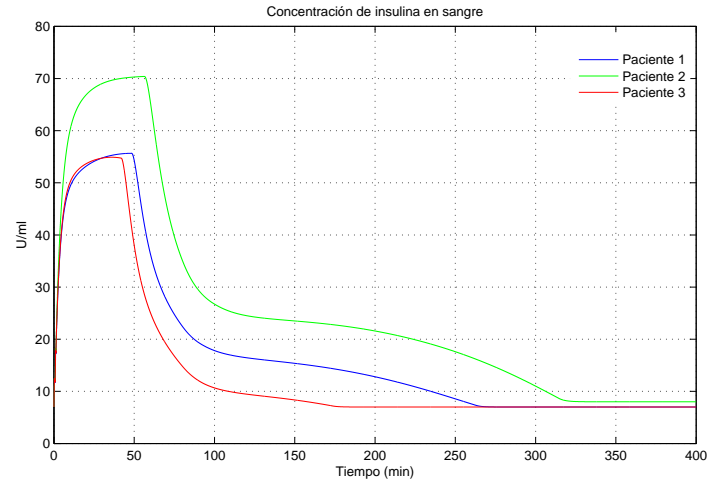


Figura 5. Insulina en el modelo mínimo de Bergman

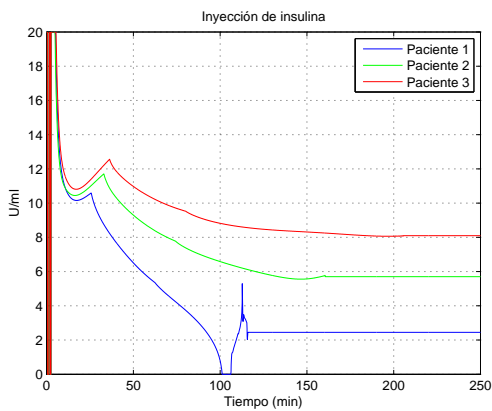


Figura 3. Inyección de insulina en el modelo de Sorensen

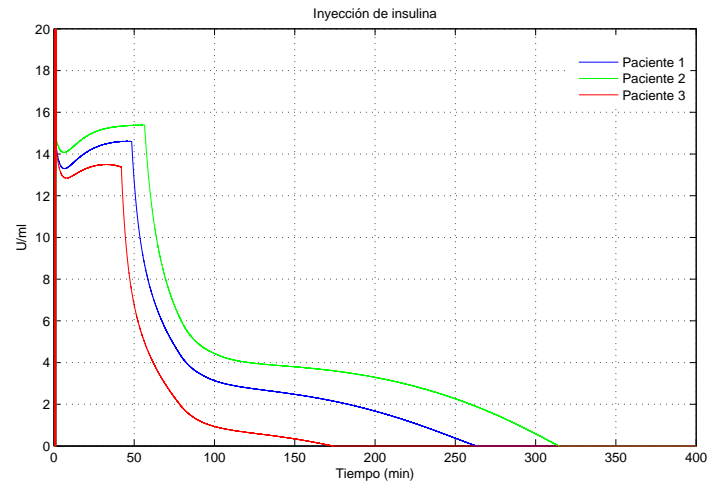


Figura 6. Inyección de insulina en el modelo mínimo de Bergman

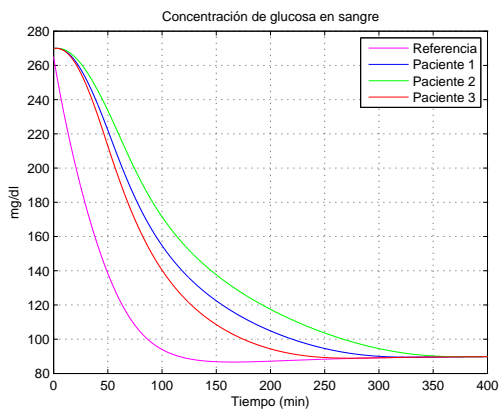


Figura 4. Glucosa en el modelo mínimo de Bergman

y cuando las dinámicas no consideradas sean rápidas.

Los controladores por HOSM son una buena alternativa de solución para el problema de regulación de glucosa en pacientes con DT1, ya que presentan características de robustez ante incertidumbre paramétrica, lo que presenta un gran avance frente al reto de obtener un control que pueda ser usado sin necesidad de ajustes por cualquier paciente en cualquier etapa de la enfermedad.

El uso de un controlador de tercer orden, en lugar de uno de quinto, para controlar el modelo de Sorensen, aminora la cantidad de derivadas que es necesario calcular para la ley de control. Esto permitirá un mejor desempeño ante la presencia de ruidos cuando el control sea implementado.

IX. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo otorgado por la UNAM a través del fondo Papiit 11208.

REFERENCIAS

- ADA, American Diabetes Association (2009). *Standards of Medical Care in Diabetes*. ADA.
- 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.
- Cobelli, Claudio, Andrea Caumo y Matteo 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.
- DeFronzo, R. A., J D Tobin y R Andres (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **237**(3), G214–G223.
- Fridman, Leonid y Arie Levant (2002). Higher order sliding modes. En: *Sliding Mode Control in Engineering* (J. P. Barbot y W. Perruquetti, Eds.). Marcel Dekker.
- Guyton, A. y J. Hall (2000). *Textbook of Medical Physiology*. W. B. Saunders.
- Islas-Andrade, Sergio y Maria Cristina Revilla Monsalve (2000). *Diabetes Mellitus*. McGraw-Hill Interamericana.
- Levant, Arie (2005). Quasi-continuous high-order sliding-mode controllers. *IEEE Transaction on Automatic Control* **50**(11), 1812–1816.
- Levant, Arie y Leonid Fridman (2005). Homogeneous sliding modes in the presence of fast actuators. En: *European Control Conference*. Sevilla, Spain.
- Ollerton, R. L. (1989). Application of optimal control theory to diabetes mellitus. *Int. J. Control* **50**, 2503–2522.
- Sorensen, John Thomas (1985). A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes. Tesis de doctorado. Massachusetts Institute of Technology. Dept. of Chemical Engineering.