

# MODELIZACIÓN E IDENTIFICACIÓN NO LINEAL DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN DIABÉTICOS UTILIZANDO LA VÍA SUBCUTÁNEA

G. Schlotthauer, G. A. Nicolini, L. G. Gamero, M. E. Torres

Universidad Nacional de Entre Ríos, Facultad de Ingeniería  
Laboratorio de Dinámicas no Lineales y Señales  
C.C. 47, Suc. 3, (C.P. 3100) Paraná, Entre Ríos, Argentina – E-mail: gschlott@fi.uner.edu.ar

## RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por niveles elevados de glucemia debido a un déficit en la producción y/o acción de insulina que ocasiona complicaciones si no es tratada correctamente. Uno de los caminos seguidos para mejorar la situación y el pronóstico de los diabéticos es el desarrollo de un páncreas artificial. La mayoría de las publicaciones se basan en un acceso sanguíneo durante las 24 horas. Aunque esto permite un control más rápido y fino, es importante considerar las dificultades propias de un acceso continuo a sangre. La utilización del tejido subcutáneo (sc) para el sensado de la concentración de glucosa y para la inyección de insulina implica enfrentarse a retardos debido al tiempo que requiere el pasaje de insulina y glucosa entre el tejido subcutáneo y la sangre. Estos retardos y la no-linealidad del sistema sugieren el empleo de técnicas no lineales para lograr su identificación. En este trabajo se presenta un modelo de paciente que hace las veces de planta para la evaluación de las técnicas de identificación. Se proponen modificaciones al modelo clásico para considerar el caso de inyecciones múltiples de insulina y poder aplicarlo al estudio de la acción de las bombas de infusión continua de insulina. Se obtuvo una identificación del modelo del paciente mediante una red neuronal perceptrón multicapa (MLP). Se logró un buen grado de ajuste y errores de predicción pequeños con un número de neuronas menor que en publicaciones anteriores.

**Palabras clave:** diabetes, modelización, identificación, redes neuronales.

## 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica heterogénea y compleja, caracterizada por una elevación permanente de los niveles de glucosa en sangre (glucemia) que tiene como resultado la incapacidad del organismo para metabolizar los nutrientes adecuadamente. Esto provoca complicaciones agudas de tipo metabólico y complicaciones crónicas como la nefropatía, la retinopatía, la neuropatía y enfermedades cardiovasculares.

En el año 1974 Albisser *et al.* [1] publicaron el primer trabajo donde se propone la realización de un *páncreas endocrino artificial* con inyección de insulina y dextrosa en una vena periférica, midiendo la glucemia también en sangre.

El desarrollo de análogos monoméricos de la insulina, que tienen una absorción desde el tejido subcutáneo hacia la

sangre mucho más rápida que las insulinas tradicionales [4]. A partir de los trabajos publicados sobre técnicas de medición de concentración de la glucosa en tejido subcutáneo [3], permite pensar en un páncreas artificial que utilice la vía subcutánea, tanto para la inyección de insulina como para el sensado de glucosa. La dificultad de este enfoque yace principalmente en el retardo adicional debido al pasaje de insulina y glucosa entre el tejido subcutáneo y la sangre. Las estrategias más adecuadas para el control de un páncreas artificial subcutáneo son entonces las del tipo predictivo, las cuales hacen uso de un modelo para estimar los futuros estados de la planta. Esto motiva la necesidad de una identificación no lineal mediante redes neuronales, dado que poseen propiedades de aproximación muy generales para capturar la dinámica no lineal del sistema. Para poder evaluar el comportamiento de esta técnica, es necesario obtener un modelo que haga las veces de paciente durante las simulaciones. La construcción de un modelo del paciente que permita múltiples inyecciones de insulina por la vía subcutánea y su identificación mediante redes neuronales constituyen los objetivos del presente trabajo.

## 2. MODELO DEL PACIENTE

El modelo del paciente estará constituido por tres bloques: uno que representa la absorción de insulina, otro para la regulación endocrina de la glucemia, y un tercero que modela el pasaje de la glucosa sanguínea hacia el tejido sc y el efecto del sensor. En la Fig. 1 se presenta un esquema del modelo.



Fig. 1. Esquema del modelo del paciente.

La absorción de insulina desde el tejido subcutáneo (sc) es un proceso complejo. Los factores que influyen en la velocidad de absorción son numerosos, tales como el ejercicio, la temperatura, el sitio y la técnica de inyección y el tabaquismo.

El proceso de modelización de la absorción de insulina monomérica desde el tejido subcutáneo hacia la sangre incluye la modificación del modelo de Mosekilde para considerar este tipo de insulina [7], la aproximación de modelo modificado con un modelo autorregresivo (AR) más simple y finalmente las simulaciones por computadora.

La ecuación para la absorción subcutánea de los análogos monoméricos de insulina puede escribirse, en coordenadas esféricas, como [9]:

$$\frac{\partial m(r,t)}{\partial t} = D \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial m}{\partial r} \right) - B m \quad (1)$$

donde  $m$  es la concentración subcutánea de insulina monomérica en función de la distancia  $r$  al punto de inyección y del tiempo  $t$ ,  $D$  es la constante de difusión en [ $\text{cm}^2/\text{min}$ ] y  $B$  la constante de absorción hacia el plasma en [ $\text{min}^{-1}$ ]. La solución de (1) puede hallarse analíticamente.

La evolución de la concentración plasmática de insulina puede calcularse con un modelo compartimental, suponiendo que no existe secreción de insulina endógena (como es el caso diabético más extremo) y que no circulan anticuerpos según [9]:

$$\frac{di}{dt} = \frac{1}{V_p} \int_{V_{sc}} (B m) dV - K_e i \quad (2)$$

donde  $i$  es la concentración plasmática de insulina,  $V_p$  es el volumen plasmático,  $V_{sc}$  el volumen del depósito subcutáneo de insulina y  $K_e$  la tasa de eliminación de la insulina.

Reemplazando  $m$  por la solución de (1) hallamos de forma analítica la solución de la integral presente en (2). Para simular una sola inyección se procede simplemente a la integración numérica de esta ecuación. Cabe destacar que la constante de tiempo supera los 80 minutos. En el caso de un páncreas artificial nos interesa la inyección frecuente de insulina, alrededor de una por minuto. Para considerar esta posibilidad escribimos:

$$\begin{aligned} \frac{di}{dt} = & \frac{B}{V_p} \int_{V_{sc1}} m(t-t_1) dV + \frac{B}{V_p} \int_{V_{sc2}} m(t-t_2) dV + \dots + \\ & + \frac{B}{V_p} \int_{V_{scn}} m(t-t_n) dV - K_e i \end{aligned} \quad (3)$$

donde se inyectan volúmenes  $V_{sc1}$ ,  $V_{sc2}$ , ...,  $V_{scn}$  en los instantes  $t_1$ ,  $t_2$ , ...,  $t_n$ . La expresión de  $m(r,t)$  hallada como solución de (1) y luego reemplazada en (3) es muy compleja. Además la influencia de una inyección no se hace despreciable sino hasta más allá de 50 minutos luego de su aplicación. Esto hace demasiado lenta la evaluación numérica de la ecuación (3). Con el propósito de acelerar el cómputo identificamos el modelo de absorción de la insulina hacia el plasma con un modelo AR. Un modelo de primer orden resultó adecuado, dando un error sobre datos de validación de  $10^{-8}$  y cumpliendo las pruebas de autocorrelación del residuo y de correlación cruzada entre el residuo y la entrada al sistema. El sistema identificado viene dado por:

$$Y(z) = H(z)U(z) \quad (4)$$

donde  $Y(z)$  y  $U(z)$  son las transformadas Z de la concentración de insulina plasmática y de la tasa de inyección subcutánea de insulina respectivamente, con la función de transferencia  $H(z)$  dada por:

$$H(z) = \frac{1.220 z}{z - 0.988} \quad (5)$$

En cuanto al modelo de la dinámica de la glucosa sanguínea y su control hormonal, fueron evaluados varios modelos publicados. Se eligió el modelo de Cobelli *et al.* [5] dado por un sistema de siete ecuaciones diferenciales altamente no lineales. Dicho modelo representa las variaciones de los niveles de glucosa, insulina y glucagón en diferentes compartimentos ante las modificaciones de cualquiera de estas variables. Este es un modelo híbrido que ha sido actualizado y mejorado desde hace casi veinte años.

Sin embargo, para la utilización de la vía subcutánea para el sentido de glucosa, es necesario hallar una función de transferencia entre la glucemia y la concentración subcutánea de glucosa. Tomamos un modelo de primer orden, como se sugiere en [8], con un tiempo muerto debido al efecto del sensor:

$$G_{sc}(s) = \frac{K_{sc}}{1 + t_{sc}s} e^{-t_m s} \quad (6)$$

donde  $K_{sc}$  es la ganancia,  $t_{sc}$  es el tiempo de retardo entre la glucosa sanguínea y la subcutánea (alrededor de 5 minutos) y  $t_m$  el tiempo muerto debido al sentido *ex vivo* (de 0 a 10 minutos). Para contemplar el peor caso, se supuso  $t_m = 10$  min.

El test de tolerancia intravenosa a la glucosa es una prueba clínica que consiste en la administración por vía intravenosa de una cantidad de glucosa que oscila entre 0.3 y 1.0 g por cada kilogramo de peso del paciente, en un intervalo de tiempo de entre 2 y 4 minutos. A continuación se registran los valores de la glucemia durante las dos horas posteriores. En el modelo propuesto puede realizarse fácilmente una simulación de este test, tanto en el caso normal como diabético. Para el primer caso se consideró una glucemia inicial de 91.5 [mg/dl], mientras que en el segundo supusimos una hiperglucemia de 250 [mg/dl]. En la Fig. 2 se muestra la evolución de la glucemia en ambos casos. Puede verse en 2(b) que en el paciente diabético no sólo se alcanzan valores más altos de glucemia, sino que el descenso es más lento.

Un parámetro que puede extraerse de esta prueba y que refleja cuán rápidamente el paciente vuelve a su nivel inicial de glucemia está dado por:

$$k = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot 100 \quad (7)$$

La forma de obtención del valor de  $t_{1/2}$  escapa a los objetivos de este trabajo. En los casos normales  $k$  es superior a 0.8 [1/100 min], mientras que en patologías como la diabetes no alcanza este valor.

En las simulaciones mencionadas se obtuvo  $k=1.6$  [1/100 min] en el caso normal y  $k=0.6$  [1/100 min] para el diabético.

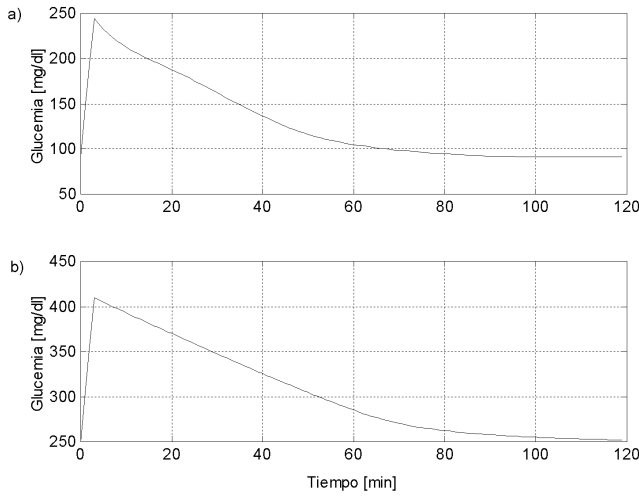


Fig. 2. Respuesta a un test de tolerancia intravenosa a la glucosa. a) Caso normal. b) Caso diabético.

### 3. IDENTIFICACIÓN NO LINEAL

En trabajos anteriores se utilizaron redes de base radial para identificar un modelo de paciente semejante al presentado [8]. Aunque las redes de base radial tienen un soporte teórico que las favorece, debe tenerse en cuenta que la palabra "mejor" es en un sentido matemático, y que no significa que en una aplicación de ingeniería ocurra lo mismo. Es necesario considerar el costo de utilizar esta herramienta. El número de nodos necesita ser mayor cuando crece la dimensión del espacio de entrada. Esto contrasta con las funciones sigmoideas de las redes MLP, que separan el espacio en regiones características en una forma más económica con el número de nodos [6].

En resumen, si se logra identificar un sistema con redes MLP por debajo del umbral de error aceptable, su diseño en hardware será más económico que el de una red de base radial. Esto motiva la elección de estas redes para identificar el sistema que nos interesa en este estudio.

De forma análoga a los modelos lineales ARX existen modelos no lineales con redes neuronales NNARX. A este modelo ingresa un vector de regresión  $\phi$  dado por:  $\phi = [y(t-1) \cdots y(t-n_a) u(t-n_k-1) \cdots u(t-n_k-n_b-1)]$ , donde  $y$  es la salida del sistema a modelar,  $n_a$  el número de salidas pasadas que se consideran,  $u$  es la entrada al sistema,  $n_k$  el retardo y  $n_b$  el número de entradas pasadas. La predicción a un paso de la salida  $y_{pred}(t)$  se realiza ingresando a una red neuronal previamente entrenada con una matriz de pesos  $\theta$  el vector de regresión  $\phi$ . Si se necesita predecir a más pasos, simplemente se van reemplazando los datos reales por los predichos.

Para establecer el orden óptimo del sistema se tomó un conjunto de 3000 pares de datos entrada salida, variando las dimensiones  $n_a$  y  $n_b$ . Se encontró el menor error en las predicciones a más de cinco pasos con  $n_a=n_b=7$ . El parámetro  $n_k$  se fijó igual al tiempo muerto debido al sensor.

Posteriormente se evaluó el número óptimo de neuronas en la capa intermedia. De acuerdo a los experimentos realizados, con un número de neuronas superior a 18 no se consigue mejorar el grado de ajuste, adoptándose dicho número como el óptimo. En la Fig. 3(a) se muestra el resultado de la predicción a un paso y en 3(b) el residuo. No puede discriminarse a simple vista la salida del sistema de la predicción. En la Fig. 4 puede observarse la evolución del

error cuadrático medio (ECM) cometido en la predicción de uno a 80 pasos.

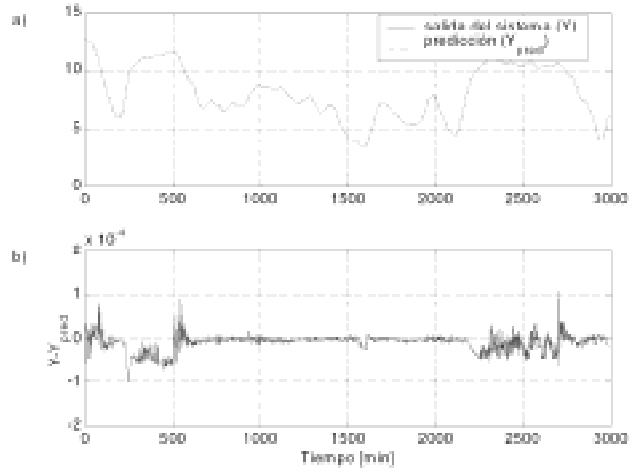


Fig. 3. Predicción a un paso del modelo del paciente. a) Salida del sistema (concentración subcutánea de glucosa en [mmol/l]) y predicción a 1 paso. b) Diferencia entre el valor real  $Y$  y la predicción  $Y_{pred}$ .

Para garantizar la validez de esta identificación con redes MLP, verificamos el cumplimiento de las sig. ecuaciones, con un intervalo de confianza del 95 % [2]

$$\phi_{\varepsilon\varepsilon} = \delta(t)$$

$$\phi_{\varepsilon u} = 0, \forall t$$

$$\phi_{\varepsilon^2 u} = 0, \forall t$$

$$\phi_{\varepsilon^2 u^2} = 0, \forall t$$

donde  $\phi_{\varepsilon\varepsilon}$  es la autocorrelación de los residuos  $\varepsilon$ , mientras que las otras funciones son correlaciones cruzadas entre los residuos y la entrada  $u$ , el cuadrado de los residuos y la entrada, y el cuadrado de los residuos y el cuadrado de la entrada. Si los resultados caen dentro del intervalo de confianza, el modelo se considera válido. Puede verse en la Fig. 5 que cada una de estas correlaciones se encuentra dentro de las bandas correspondientes a un intervalo de confianza del 95%, de modo que la identificación puede considerarse como correcta.

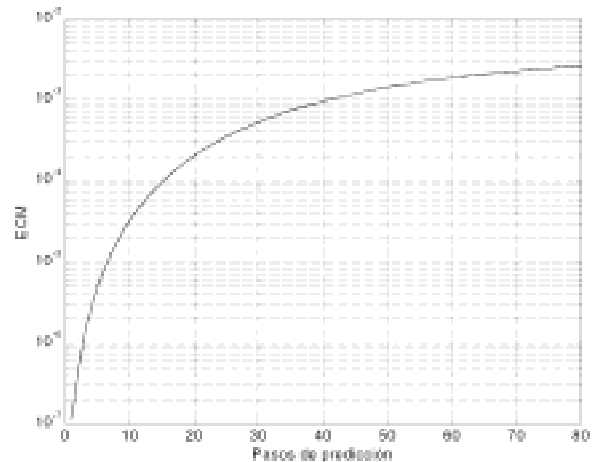


Fig. 4. Evolución del error cuadrático medio al aumentar los pasos de predicción.

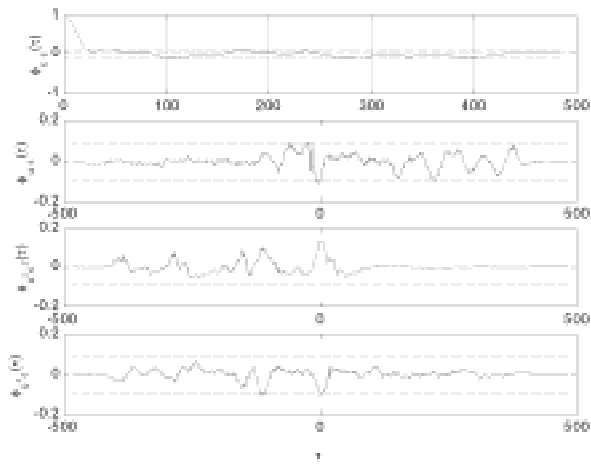


Fig. 5. Validación de la identificación mediante redes neuronales. Las correlaciones cruzadas se encuentran dentro de la banda de confianza del 95% .

## 4. DISCUSIÓN

Aunque ya existe un modelo en ecuaciones diferenciales que representa la absorción de insulina desde tejido sc hacia la sangre, éste no tiene en cuenta la situación de inyecciones múltiples sucesivas, como en el caso que nos interesa. En este trabajo se propone como primera alternativa la dada por la ec. (3); sin embargo, el costo computacional de la misma es muy elevado. Una segunda solución es identificar el modelo considerado mediante un modelo autorregresivo de orden mínimo, obteniéndose de este modo un costo computacional prácticamente despreciable.

Utilizar una red del tipo MLP para predecir datos a largo plazo implica una realimentación: los valores obtenidos como salida de la red vuelven a ser usados como entrada para predecir el próximo dato. Esta realimentación hace que las diferencias entre el valor real y el predicho crezcan con cada paso de predicción, pudiendo llevar a resultados inestables. Si bien la teoría indica que las redes neuronales de base radial (RBF) ofrecen mejores resultados para aproximar funciones [6], también es cierto que se necesita un número de neuronas mucho mayor que en el caso de perceptrón multicapa. En [8] se utilizan 47 o más neuronas en redes del tipo RBF para la identificación del modelo del metabolismo de la glucosa para predecir hasta 25 pasos hacia adelante. En este trabajo se logró una predicción con redes MLP con 18 neuronas en su capa intermedia con un error muy pequeño, como se presentó en la figura 3. Incluso se pueden obtener predicciones de hasta 80 pasos con errores aceptables.

Si se considera la posibilidad de implementar este diseño en un dispositivo real, el tamaño de la red, de tan sólo 12 entradas, 18 neuronas sigmoideas en la capa intermedia y una neurona lineal de salida. La tecnología de los DSP o integrados VLSI para redes neuronales permitirían una implementación en tiempo real.

Para escoger un modelo del metabolismo de la glucosa se hizo un estudio sobre los modelos publicados hasta la actualidad. El modelo de Cobelli [5] ha demostrado representar con suficiente fidelidad el sistema de nuestro interés. Otra razón para su elección es que está siendo mejorado y actualizado permanentemente desde hace casi veinte años. Para el caso del paso de glucosa desde la sangre hacia el tejido subcutáneo y para tener en cuenta el efecto del

sensor se utilizó una función de transferencia de primer orden con tiempo muerto.

## 5. CONCLUSIONES

En este trabajo se presenta un nuevo modelo del metabolismo de la glucosa considerando variables subcutáneas a partir de tres submodelos que representan la absorción de insulina desde el tejido sc hacia la sangre, el control hormonal de la glucemia y el pasaje de la glucosa desde la sangre hacia el tejido sc. Se proponen modificaciones para considerar el caso de inyecciones subcutáneas múltiples sin perjudicar la velocidad de cómputo. Esto permite simular terapias con bombas infusión continua de insulina. Además este modelo puede ser utilizado con fines educativos y, cambiando el valor de los parámetros, representar diversas patologías, simular las pruebas clínicas habituales, e incluso pruebas que no pueden realizarse sobre un individuo real.

La identificación con redes neuronales del modelo demuestra que es posible obtener un modelo no lineal de un paciente real con perceptrones multicapa. La red obtenida es más sencilla que las ya propuestas, con una buena predicción a largo plazo. La importancia de lograr una identificación no lineal mediante la estructura simple de este sistema radica en que la red puede utilizarse como modelo predictor en una estrategia de control del tipo predictivo, para controlar un páncreas artificial subcutáneo. En la actualidad estamos trabajando en el desarrollo de una técnica de control con esta finalidad.

## REFERENCIAS

- [1] A. Albisser, B. Leibel, T. Ewart, Z. Davidovac, C. Botz and W. Zingg, "An artificial endocrine pancreas", *Diabetes*, vol.23, pp. 389-396, 1974.
- [2] S. A. Billings and W. S. F. Voon, "Correlation based model validity tests for non-linear models", *Int. J. Control*, vol. 44, pp. 235-244, 1986.
- [3] J. Bolinder, U. Ungerstedt and P. Arner, "Long-term continuous glucose monitoring with microdialysis in ambulatory insulin-dependent diabetic patients", *The Lancet*, vol. 342, 1080-1085, 1993.
- [4] J. Brange, U. Ribel, J. Hansen, G. Dodson, M. Hansen, S. Havelund, S. Melberg, F. Norris, K. Norris, A. Snel, A. Sorensen and H. Voigt, "Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications", *Nature*, vol. 333, pp.679-682, 1988.
- [5] C. Cobelli and A. Mari, "Validation of mathematical models of complex endocrine-metabolic systems. A case study on a model of glucose regulation", *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, vol. 21, pp. 390-399, 1983.
- [6] K. Hunt, D. Sbarbaro, R. Zbikowski and P. Gawthrop, "Neural networks for control systems - A survey", *Automatica*, vol. 28, 1083-1112, 1992.
- [7] E. Mosekilde, K. S. Jensen, C. Binder, S. Pramming and B. Thorsteinsson, "Modelling absorption kinetics of subcutaneous injected soluble insulin", *J. Pharmacokinetic. Biopharm.*, vol. 17, pp 67-87, 1989.
- [8] Z. Trajanoski and P. Wach, "Neural Predictive Controller for Insulin Delivery Using the Subcutaneous Route", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 45, pp. 1122-1134, 1998.
- [9] P. Wach, Z. Trajanoski, P. Kotanko and F. Skrabal, "Numerical Approximation of Mathematical Model for Absorption of Subcutaneously Injected Insulin", *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, vol. 33, pp. 18-23, 1995.

# MODELING AND NONLINEAR IDENTIFICACION OF BLOOD SUGAR METABOLISM IN DIABETICS USING THE SUBCUTANEOUS PATHWAY

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by elevated levels of blood sugar due to a deficit in the production and/or action of insulin that produces complications if it is not treated correctly. One of the common ways to improve the situation and the presage of diabetics is the development of an artificial pancreas. Most of the publications are based on a sanguine access during the 24 hours. Although this permits a more rapid control and fine, it is important to consider the own difficulties of a continuous access to blood. The utilization of the subcutaneous way for sensing the concentration of sugar and injection of insulin implicate to be confronted with the problem of the time delay that requires the passage of insulin and sugar between the subcutaneous tissue and the blood. These delays and the nonlinearities of the system suggest the application of nonlinear techniques to perform their identification. In this work a patient model is developed that behave as the plant for the evaluation of the identification techniques. We propose modifications to the classical model in order to consider the case of multiple injections of insulin allowing the application of continuous infusion pumps. Results of the patient model identification using a neural network (multilayer perceptron) are presented. The prediction error using the modified model was comparable with previous results but using a minor number of neurons.

**Key words:** *diabetes, modeling, identification, neural networks.*