

## IMPLEMENTACIÓN DE BIOMODELOS CON FINES EXPERIMENTALES Y EDUCATIVOS. UNA EXPERIENCIA MULTIDISCIPLINARIA

**Marta Basualdo<sup>\*,\*\*</sup>, Alfredo Rigalli<sup>\*\*\*</sup>,  
Antonio Rial<sup>\*\*\*\*</sup>, y Adrian Barbosa<sup>\*\*\*\*</sup>**

*\*CIFASIS- CONICET-UNR-UNICAM III*

*Bv. 27 de Febrero 210 Bis, S2000EZP Rosario-, Argentina*

*\*\* Universidad Tecnológica Nacional (UTN). Facultad Regional Rosario.  
S2000EZP Rosario. [basualdo@ifir.edu.ar](mailto:basualdo@ifir.edu.ar)*

*\*\*\* CONICET- Universidad Nacional de Rosario- Facultad de Cs. Médicas  
Laboratorio de biología Ósea y Metabolismo Mineral. Facultad de Ciencias  
Médicas. Santa Fe 3100. S2000EZP Rosario-Argentina*

*\*\*\*\* Universidad Nacional de Rosario-FCEIyA-Dpto. de Ingeniería Electrónica  
Riobamba 245 Bis S2000EZP Rosario-Argentina*

Resumen: Se presenta un modelo matemático para emular el comportamiento endocrino de personas sanas o con la patología de Diabetes Mellitus Tipo I y Tipo II teniendo en cuenta la relación glucosa/insulina/glucagón a corto plazo. La estructura básica del modelo es de tipo compartimental, donde varios de sus parámetros se han adoptado en base a experimentos con modelos biológicos propios. Para ello se trabajó multidisciplinariamente en tres áreas que son Química Biológica, Ingeniería Química y Electrónica. El principal objetivo es demostrar la potencialidad educativa del modelo desde la óptica de las disciplinas antes mencionadas. *Copyright © 2007 CEA-IFAC*

Palabras Clave: Modelo matemático biomédico Educación multidisciplinaria  
Experimentación Control predictivo

### 1. INTRODUCCIÓN

En numerosas facultades de países desarrollados se detecta un incentivo creciente para fortalecer la conexión entre la Ingeniería Química y la Biología. Este hecho se sustenta en que existen importantes elementos concordantes y que el aporte a brindarse entre estas disciplinas no es menor. El cuerpo humano es un complejo sistema que conlleva un incesante interés de investigación en diferentes aspectos y formas de abordar su estudio. Los ingenieros químicos tienen el potencial de encontrar formas de adaptar e implementar sus conocimientos básicos a este complejo sistema (Ritter, 2001). Por otra parte, los constantes avances en un área relativamente joven como la bioingeniería conjuntamente con la aparición de nuevos sensores y

actuadores, y el poder creciente de las posibilidades de cálculo de las computadoras conforman un contexto enriquecido para aquellos ingenieros químicos entrenados en modelado, simulación y control de procesos. Estos conocimientos representan un importante soporte para detectar las interesantes oportunidades de aplicación en este campo (Morari y Gentilini, 2001).

En este contexto se presenta una experiencia de trabajo multidisciplinario donde la potencialidad de las áreas de trabajo de los autores, (bioquímica, ingenierías electrónica y química) se pone al servicio de un proyecto de interés bajo diferentes aspectos. Como primer resultado se dispone de un modelo aceptable y útil para fines educativos y de investigación en las áreas involucradas. En tal

sentido se implementó computacionalmente un modelo matemático del sistema endocrino según los lineamientos de Cobelli y Bergman (1981). Se puso especial énfasis en las características anómalas que presenta una persona con diabetes Mellitus tipo I. Las primeras pruebas se realizaron con los parámetros correspondientes a un individuo sano y uno diabético publicados en Carson *et al* (1983), sin embargo algunos de los valores no se habían incluido en el trabajo y debieron adoptarse en base a datos propios (Rigalli *et al*, 1990; Menoyo *et al*, 2005). A partir de aquí se pudo validar el modelo disponible confrontando con los valores experimentales de los sistemas biológicos estudiados reportados en los trabajos antes mencionados. Aquí se presentan los resultados alcanzados mediante simulación del comportamiento de la glucosa interactuando con la insulina y el glucagón a fin de mantener dentro de límites adecuados los niveles de glicemia (concentración de glucosa en sangre) en sujetos sanos. Se incluye además la confrontación con datos experimentales para pruebas típicas realizadas en personas sanas. Cabe destacar que existen otros modelos basados en aproximaciones tales como DIAS (Andreassen *et al*. 1994), AIDA disponible en Internet <http://www.shodor.org/aida>, desarrollado por Lehmann *et al* (1995), y el empleado en TIDDM propuesto para un proyecto de telemática para diabéticos de Bellazzi *et al* (1995).

Una persona con Diabetes Mellitus tipo I prácticamente no presenta secreción de insulina pancreática y por tanto la debe incorporar externamente a su organismo. Un individuo sano es capaz de producir la cantidad de insulina necesaria para que su glicemia permanezca en un rango aceptable. En base a esto se puede considerar que el comportamiento pancreático de una persona sana resulta análogo a un sistema de control automático funcionando correctamente. Por esta razón varios investigadores del área de control de procesos han abordado el problema de regulación de la glicemia con diferentes políticas de control. Fundamentalmente se procede a estudiar qué estrategia de control puede comportarse como un sustituto al funcionamiento pancreático deficiente de una persona diabética. El principal objetivo es que sea capaz de compensar con las dosis de insulina correctas tal como ocurre en el mecanismo endocrino de un individuo sano. En Bellazzi *et al* (2001) se presenta una amplia revisión de los resultados alcanzados hasta ese momento por varias estrategias de control aplicadas a modelos de pacientes diabéticos.

En este trabajo también se incluyen los resultados de aplicación de control predictivo para la toma de decisiones acerca de la dosis de insulina exógena necesaria para un paciente diabético tipo I. Se destaca que en las aplicaciones de control, es de especial interés analizar qué tipos de sensores y actuadores específicos para esta área resultan más eficaces para reemplazar el funcionamiento pancreático. En este

contexto es particularmente beneficioso el aporte de los ingenieros electrónicos ya que el control es una de las especialidades para esta carrera. Es lógico pensar que el análisis de las estructuras de control aplicadas a un modelo confiable permitirán extraer conclusiones que se aproximen en mayor grado a la realidad. El beneficio concreto de ello resulta evidente.

## 2. CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS MODELOS BIOMÉDICOS COMPUTACIONALES

El modelo biomédico que emula el funcionamiento endocrino presentado en este trabajo es de tipo compartimental. Se lo ha seleccionado por la similitud que presenta con los modelos rigurosos de plantas químicas implementado a través de balances de masa total y por componente en los diferentes compartimientos considerados como se muestra en la Figura 1. La implementación computacional se realizó en MATLAB-SIMULINK. Éste es capaz de predecir el comportamiento del sistema mediante simulación dinámica frente a diferentes posibilidades de cambio en las entradas. A continuación se detallan una serie de características que señalan las fortalezas y debilidades que presentan modelos análogos al utilizado en este trabajo.

### 2.1 Fortalezas del modelo computacional

- El modelo se desarrolla sobre la base de un profundo conocimiento sustentado en los principios físicos que gobiernan la operación bajo estudio. Consecuentemente la predicción del comportamiento del sistema es capaz de manejar adecuadamente una variedad importante de problemas incluyendo, en algunos casos, aquellos no previstos por el propio diseñador.
- Es posible evaluar algunas magnitudes “ocultas” ya que no son medibles directamente.
- El desarrollo inicial puede actualizarse de manera que el modelo refleje los cambios producidos. La metodología empleada para realizar el modelo puede extenderse a casos con componentes similares.
- El modelo computacional permite realizar una serie de experimentos previos de bajo costo a fin de delinear la secuencia metodológica más conveniente para pasar al ensayo con modelos biológicos vivos de escala experimental.
- Particularmente útil en los países donde la bioética está fuertemente afianzada a través de las leyes y la experimentación con modelos biológicos está sensiblemente limitada.

### 2.2 Debilidades del modelo computacional

- El esfuerzo inicial requerido para el desarrollo de un modelo y ajuste de los parámetros para adaptarlo al mundo real es bastante importante.

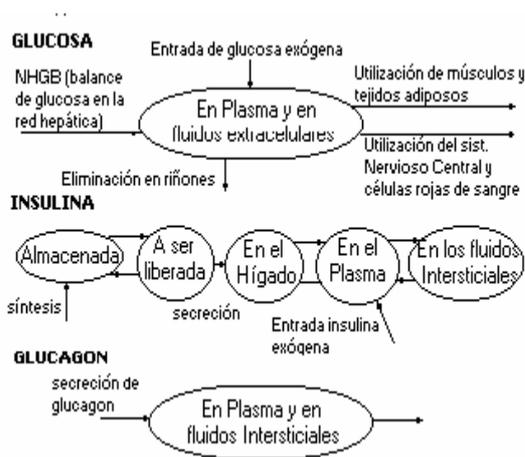


Figura 1. Modelado de un sistema metabólico para una persona (normal).

- En casos en que el modelo se utilice para la prueba de dispositivos la simulación cuantitativa puede requerir una importante potencia de cálculo.
- Algunas fallas que modifican la estructura del sistema supervisado pueden no ser simulado adecuadamente si no se previeron con antelación provocando una predicción errónea del comportamiento del sistema.

### 3. MODELO DE INTERACCIÓN ENTRE GLUCOSA, INSULINA Y GLUCAGON

En la sección 1 de este trabajo se citaron varios modelos empleados para emular las etapas del metabolismo de la glucosa en personas sin patología, ya que su glicemia se encuentra en la región normal con valores basales cercanos a los 5mmol/l. En varios de estos modelos aparecen constantes o parámetros de ajuste que no tienen sustento desde el punto de vista fisiológico. En este trabajo se implementa un modelo metabólico normal basado en los conceptos de Carson *et al* (1983) que presenta la ventaja de justificar el valor adoptado para cada parámetro del mismo. El beneficio de utilizar este modelo es que la estructura es fisiológicamente precisa y los parámetros son identificados a partir de valores empíricos de una persona previamente elegida. Por otra parte esta metodología para modelar el sistema endocrino es análoga a la forma que se emplea en Ingeniería Química para modelar plantas, es decir mediante ecuaciones de balance de masa por componentes. Cabe destacar que muchos de los parámetros empleados aquí se obtuvieron a partir de experimentos realizados por los autores del presente trabajo. En este ejemplo se tuvieron en cuenta las dos hormonas que intervienen en el metabolismo de la glucosa como la insulina y el glucagón. La primera tiene como tarea disminuir la glicemia, estimulando el ingreso y utilización de glucosa por las células y la conversión de glucosa en glucógeno. La segunda hormona, incrementa la glicemia, estimula la degradación del glucógeno a glucosa en el hígado y

la degradación de grasas y proteínas, disminuyendo la utilización de glucosa.

Este modelo, representado en la Figura 1, muestra cómo se interconectan los diferentes compartimentos donde cada uno tiene una determinada función. El modelo se conforma de tres subsistemas: el de glucosa, insulina y glucagón, estos dos últimos funcionan como controladores hormonales en el sistema metabólico.

El subsistema glucosa está descrito por un modelo de un compartimento de distribución y metabolismo, representando los fluidos extracelulares. La unidad de proceso que controla la glucosa en este subsistema y que está explícitamente considerada es el balance de glucosa en la red hepática. Esta es la diferencia entre la glucosa que produce y la que absorbe el hígado e incluye la excreción renal de glucosa, la utilización de glucosa dependiente de la insulina, realizada por los músculos y tejidos adiposos y la utilización de glucosa, independiente de la insulina, realizada por el sistema nervioso central y por las células rojas de la sangre.

El subsistema insulina está descrito por un modelo de cinco compartimentos. Las variables de los compartimentos son la insulina pancreática almacenada y la pronta a ser liberada, la insulina en el hígado, en el plasma de la vena Porta y la que está presente en los fluidos intersticiales.

El subsistema glucagón está descrito por un modelo de un compartimento. Los tres subsistemas interaccionan a través de señales de control, actuando desde el subsistema glucosa a los dos controladores hormonales así como desde los controladores al de glucosa.

En la descripción matemática se adoptó la siguiente nomenclatura:

- $x_1$ : cantidad de glucosa en el plasma y en los fluidos extracelulares (mmol)
- $u_{1p}$ : cantidad de insulina pancreática almacenada ( $\mu$ U)
- $u_{2p}$ : cantidad de insulina pancreática inmediatamente liberada ( $\mu$ U)
- $u_{11}$ : cantidad de insulina en el plasma ( $\mu$ U)
- $u_{12}$ : cantidad de insulina en el hígado ( $\mu$ U)
- $u_{13}$ : cantidad de insulina en los fluidos intersticiales (pg)
- $u_2$ : glucagón, ( $\mu$ U /kg)
- $w$  y  $F_1$  a  $F_7$ : funciones no lineales
- $I_x$  e  $I_u$ : entradas externas de glucosa e insulina respectivamente.
- $m_{ij}$ ,  $h_{ij}$  y  $k_{ij}$ : parámetros constantes con la excepción de  $k_{02}$ , el cual es función de  $x_1$ .

Las ecuaciones que describen el modelo matemático del individuo son:

$$\dot{x}_1(t) = (NHGB(x_1, u_{12}, u_2) - F_3(x_1) - F_4(x_1, u_{13}) - F_5(x_1) + I_x(t)). \quad (1)$$

$$\dot{u}_{1p}(t) = -k_{12} \cdot u_{1p} + k_{12} \cdot u_{2p} + w(x_1) \quad (2)$$

$$\dot{u}_{2p} = k_{12} \cdot u_{1p} - [k_{12} + k_{02}(x_1)] \cdot u_{2p} \quad (3)$$

$$\dot{u}_{11}(t) = -(m_{01} + m_{21} + m_{31}) \cdot u_{11} + m_{12} \cdot u_{12} + m_{13} \cdot u_{13} + I_u(t) \quad (4)$$

$$\dot{u}_{12}(t) = -(m_{02} + m_{12}) \cdot u_{12} + m_{21} \cdot u_{11} + k_{02}(x_1) \cdot u_{2p} \quad (5)$$

$$\dot{u}_{13}(t) = -m_{13} \cdot u_{13} + m_{31} \cdot u_{11} \quad (6)$$

$$\dot{u}_2(t) = -h_{02} \cdot u_2 + F_7(x_1, u_{13}) \quad (7)$$

La ecuación (1) es el balance de masa, para el subsistema glucosa, *NHGB* es el balance de glucosa en la red hepática dada por:

$$NHGB = F_1(x_1, u_{12}, u_2) - F_2(x_1, u_{12}) \quad (8)$$

donde  $F_1$  y  $F_2$  son la producción y absorción de glucosa en el hígado respectivamente.  $F_3$  es la excreción renal;  $F_4$  es la utilización de glucosa periférica dependiente de la insulina,  $F_5$  es la utilización de glucosa periférica independiente de la insulina y el término forzado  $I_x(t)$  es la tasa de glucosa exógena, esto es la función  $I_x$  la cual puede simular tanto una dosis impulsiva como en la prueba de tolerancia de glucosa intravenosa (*PTGI*) o una infusión de glucosa en la prueba de tolerancia de glucosa oral (*PTGO*).

Las ecuaciones (2) y (3) representan la porción del modelo que describe la actividad de las células  $\beta$  del páncreas. La función  $w(x_1)$  representa la síntesis de insulina controlada por la glicemia. La función dada en (9) representa la tasa de secreción de insulina.

$$k_{02}(x_1) \cdot u_{2p} = F_6(u_{2p}, x_1) \quad (9)$$

Las ecuaciones (4) a (6) corresponden a la parte del modelo que reproduce la dinámica de la insulina:  $u_{11}$ ,  $u_{12}$  y  $u_{13}$  son las cantidades de insulina en el plasma, hígado y en fluidos intersticiales respectivamente;  $I_u(t)$  corresponde al ingreso externo de insulina. La dinámica del glucagón está representada por la ecuación (7) donde  $F_7$  es la liberación endógena de glucagón dependiente de la glicemia y de la insulina en el fluido intersticial.

Las variables usualmente medidas, son  $y_1$ ,  $y_2$ , e  $y_5$  que son respectivamente las concentraciones de glucosa, insulina y glucagón y se escriben como sigue:

$$y_1 = \frac{x_1}{V_1} : (\text{mmol/l}) \text{ de glucosa en el plasma}$$

$$y_2 = \frac{u_{11}}{V_{11}} : (\mu\text{U/ml}) \text{ de insulina en el plasma}$$

$$y_5 = \frac{u_2}{V_2} : (\text{mg/ml}) \text{ de glucagón en la sangre}$$

donde  $V_1$ ,  $V_{11}$  y  $V_2$  son los volúmenes de distribución de los distintos compartimentos los cuales se adoptaron en 20, 4,5 y 20 % del peso corporal respectivamente.

#### 4. VALIDACIÓN DEL MODELO FRENTE A PRUEBAS ESTÁNDARES

##### 4.1 Validación del modelo frente a una PTGO

A fin de simular las respuestas del modelo frente a una PTGO se incluye una función de transferencia de segundo orden

$$H(s) = \frac{K}{(w_n^2 \cdot s^2 + 2 \cdot \xi \cdot w_n \cdot s + 1)} \quad (10)$$

La ecuación (10) tiene por objeto introducir el retraso entre la ingesta de glucosa exógena hasta alcanzar al subsistema glucosa en el interior del organismo. Los parámetros adoptados para esta prueba son: el coeficiente de amortiguamiento,  $\xi = 1,03$ ; la

frecuencia natural  $w_n = \pm 19,36 \left( \frac{\text{rad}}{\text{seg}} \right)$ ; y la ganancia

$K = 1,2$ .

El PTGO empleado consiste en que el individuo debe ingerir una solución de 75g de glucosa en 375ml de agua. El efecto de la ingesta de glucosa tendrá dinámicas diferentes de acuerdo con la patología que presente cada paciente. Empleando los parámetros publicados en Cobelli *et al.* (1982) se pudieron obtener las curvas mostradas en la Figura 2. Aquí pueden observarse las respuestas de diferentes personas donde PS representa la respuesta típica de una persona sana, P1 a un paciente con Diabetes tipo II y P2 y P3 a pacientes con Diabetes Mellitus tipo I.

##### 4.2 Validación del modelo frente a una PTGI

Por otra parte el modelo permite simular el comportamiento dinámico frente a un PTGI que consiste en recibir 30,4 mmol/l de una solución de glucosa durante 2 minutos en el instante  $t = 500$  min y realizando un muestreo de glucosa en sangre durante 182 min. En la Figura 3 se muestra la curva de glicemia donde los parámetros utilizados en el modelo corresponden a los de una persona sana de 70 k. de peso.

##### 4.3 Validación del modelo frente a la ingesta de hidratos de carbono

El modelo permite estimar la evolución de glucosa en sangre siempre que se disponga de valores bastante precisos del consumo de hidratos de carbono así como de los horarios en que se efectuaron. Estas cantidades están directamente vinculadas a la glucosa que incorpora el organismo. Esta información se extrajo de Hejlesen *et al.*, 1998 para validar las predicciones del modelo DIAS.

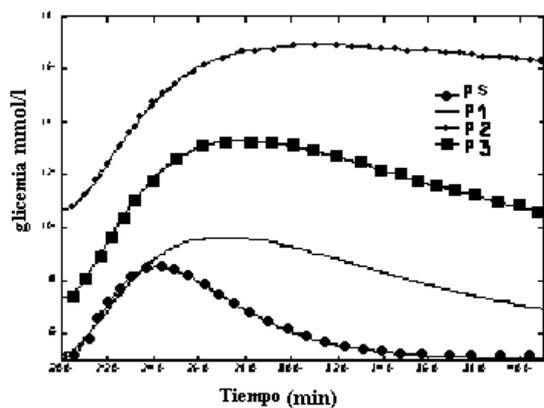


Figura 2: Respuestas dinámicas de glicemia frente a un PTGO en persona sana (PS), paciente con Diabetes tipo II (P1) y pacientes con Diabetes tipo I (P2 y P3)

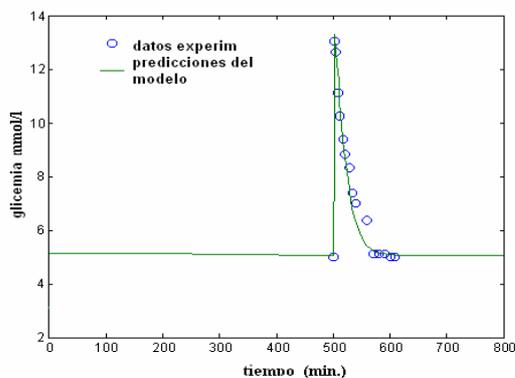


Figura 3: Respuesta dinámica de una persona sana frente a un PTGI. Confrontación con datos experimentales

La Figura 4a muestra gráficamente estos datos de acuerdo con el siguiente esquema:

- 1<sup>ra</sup>. Ingesta de 50g. de hidratos de carbono a las 6Hs.
- 2<sup>da</sup>. Ingesta de 25g. de hidratos de carbono a las 10Hs.
- 3<sup>ra</sup>. Ingesta de 50g. de hidratos de carbono a las 12Hs.
- 4<sup>ta</sup>. Ingesta de 70g. de hidratos de carbono a las 15Hs.
- 5<sup>ta</sup>. Ingesta de 50g. de hidratos de carbono a las 18Hs.
- 6<sup>ta</sup>. Ingesta de 40g. de hidratos de carbono a las 21Hs.

En la Figura 4b se muestra la evolución de glucosa en sangre correspondiente a esta dieta. La respuesta predicha muestra una tendencia concordante a la publicada para el modelo DIAS.

#### 4.4 Validación del modelo con datos experimentales obtenidos frente a la ingesta de glucosa en ratas

El modelo permite simular el comportamiento de la glucosa plasmática en ratas normales y diabéticas. Se detectó que las ratas sometidas a un tratamiento con fluoruro de sodio presentaban una disminución de la

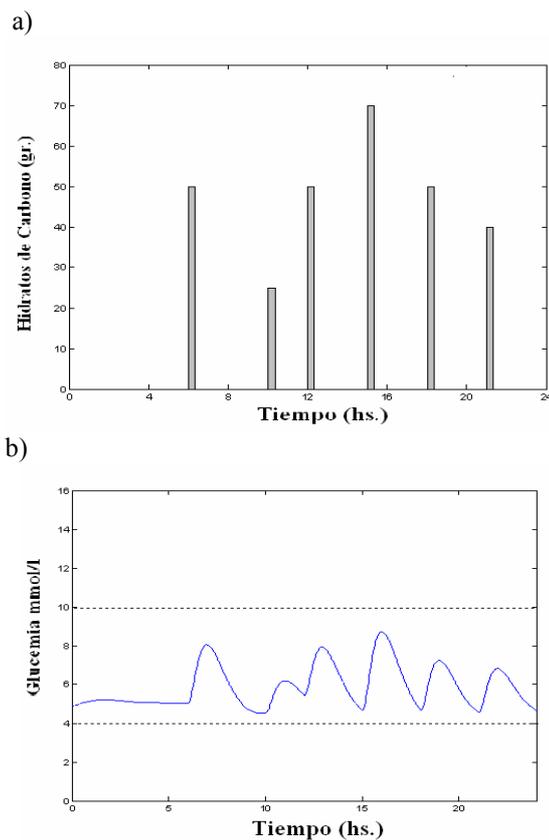


Figura 4: a) Ingesta de hidratos de carbono y horarios b) evolución temporal de la concentración de glicemia correspondiente a esta ingesta células beta de los islotes de Langerhans del páncreas

secreción de insulina, por inhibición de un paso común a las vías intracelulares, las que convergen en un mecanismo final común (Menoyo *et al*, 2005). Por tanto estas fueron estudiadas como el grupo que presentaba temporalmente diabetes Mellitus tipo I. Los animales tratados con fluoruro de sodio tienen una disminución de la producción de insulina y como consecuencia muestran transitoriamente mayores valores de glicemia (Rigalli *et al*, 1990).

Este tratamiento produciría una disminución de la cantidad de insulina pancreática inmediatamente liberada ( $u_{2p}$ ) y como consecuencias disminución de la cantidad de insulina en el plasma ( $u_{11}$ ), hígado ( $u_{12}$ ) y en los fluidos intersticiales ( $u_{13}$ ). Esto trae como consecuencia un aumento de la cantidad de glucosa en el plasma y en los fluidos extracelulares ( $x_1$ ). Se realizaron algunas pruebas específicas que arrojaron un conjunto de datos experimentales muy valiosos para el ajuste de los parámetros del modelo sobre los que existía cierta incertidumbre. Dada la analogía con el comportamiento humano, el evaluado en los organismos de las ratas constituyó un modelo biológico confiable y escalable.

En el experimento se emplearon ratas adultas de 200-220g que recibieron 0.5g de glucosa por vía intraperitoneal en una solución 0,55 moles/l. La vía

intraperitoneal es similar a la vía oral permitiendo mayor reproducibilidad de los resultados. Se obtuvo sangre antes de la inyección y a los 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 240 minutos post-inyección. La glicemia fue medida por un método enzimático en el plasma de cada animal. Un grupo de ratas actuó como control ( $n=10$ ) y ratas de otro grupo ( $n=5$ ) recibieron por vía oral a través de una sonda gástrica 40 micromoles de fluoruro de sodio/100 g de peso corporal, 15 minutos antes de la dosis de glucosa.

En el grupo tratado con fluoruro de sodio se produjo un aumento de la glicemia luego de la sobrecarga de glucosa que fue superior al obtenido en el grupo de control. El modelo matemático aquí planteado simula adecuadamente los comportamientos de ambos grupos de animales. En la Figura 5 a y b puede apreciarse que existe una buena concordancia entre los datos experimentales de una rata del grupo de control y una tratada con fluoruro. Los parámetros del modelo fueron adaptados para ambos casos en base a la información obtenida por el grupo de química biológica. Este resultado alentador permitirá aplicar el modelo matemático planteado a otros experimentos realizados en ratas como ser de perfusión de páncreas, donde sólo se evalúa la función del tejido pancreático o a la perfusión de islotes de Langerhans aislados que permiten estudiar separadamente la producción de insulina por las células beta del islote sin interactuar con factores sistémicos y nerviosos.

#### 4.5 Validación del modelo para la estimación de la dosis de insulina endovenosa y subcutánea

Las rutas tanto endovenosa como subcutánea de insulina monomérica exógena en pacientes diabéticos tipo I puede estimarse mediante simulación del modelo de interacción. La determinación de la velocidad de transferencia entre el plasma y el compartimiento subcutáneo se ajusta con una función de transferencia de primer orden con tiempo muerto,

$$g_{sc}(s) = \frac{K_{sc}}{(1 + t_{sc} \cdot s)} \cdot e^{-t_m \cdot s} \quad (11)$$

donde:  $K_{sc} = 0,9$ ,  $t_{sc} = 5 \text{ min}$ ,  $t_m = 10 \text{ min}$ ,  $t_m$  puede oscilar entre 0-20 minutos (Trajanoski y Wach, 1998). Es importante destacar que el ensayo de estrategias de control en modelos metabólicos resulta también útil como un soporte en la toma de decisiones para la estimación de las dosis de insulina a suministrar a pacientes diabéticos. Algunas aplicaciones previas que se pueden mencionar realizadas por los autores empleando control predictivo generalizado con modelo de redes neuronales (Díaz *et al.* 2003) y control predictivo funcional tanto por vía endovenosa como subcutánea (Díaz *et al.*, 2005) han proporcionado resultados alentadores en este sentido.

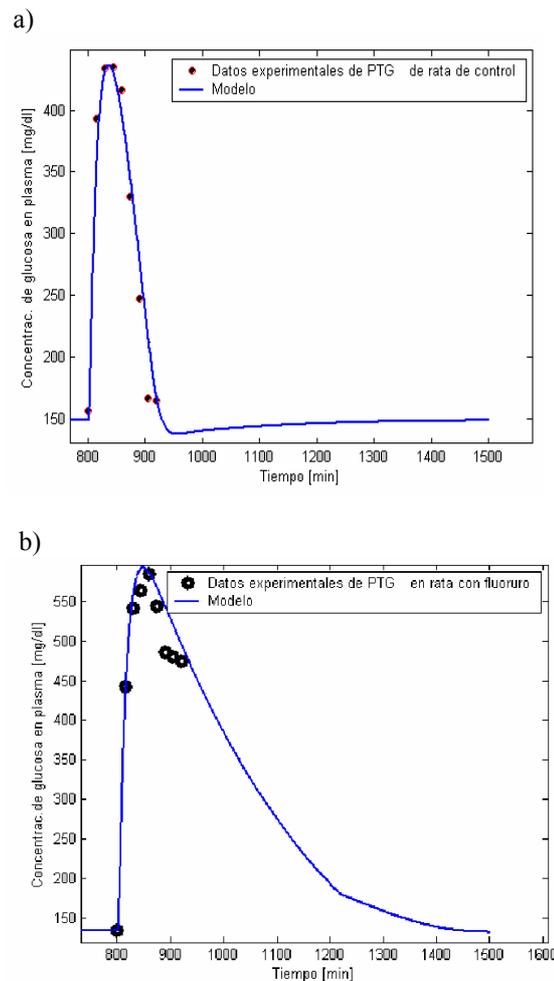


Figura 5: PTG realizado en a) una rata del grupo de control, b) una rata tratada con fluoruro.

El problema de control planteado es: dado un sistema donde la variable a controlar es la concentración de glucosa en sangre, que debe estar en un rango entre 4 y 10 mmol/l, se desean estimar cuáles son las dosis adecuadas de insulina, entendida como variable manipulable. En este caso se consideran como perturbaciones habituales las ingestas realizadas por el individuo. En Díaz *et al.* (2005) se identificaron dos tipos de funciones de transferencia necesarias para la implementación del control predictivo funcional. La primera modela la relación entre glicemia-insulina, se la reconoce con el sufijo “mi” y la segunda glicemia-glucosa exógena (ingerida) identificada con el sufijo “di”. Ambas resultan de primer orden con retardo, donde la constante de tiempo es  $\tau$  y el tiempo muerto  $\tau_m$  en ambos casos. En la Tabla 1 se puede observar la división entre las rutas “vena-vena” o subcutánea-subcutánea” dado que la introducción de glucosa exógena puede ser de ambos tipos al igual que las muestras de sangre extraídas por vía endovenosa o subcutánea. La mayor diferencia entre ambas es que la vía subcutánea conlleva tiempos muertos de mayor magnitud. Algunos de los resultados de aplicación del control predictivo funcional empleando los modelos

detallados en cada caso en la Tabla 1 pueden verse en la Figura 6a donde se muestra la regulación efectiva de glucosa en sangre frente a las dosis estimadas de insulina exógena que se muestran en la Figura 6b, en respuesta a una PTGO de 75gr. realizado en Tiempo= 4 y 10 hs..

## 5. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

La Organización Mundial de la Salud ha evaluado que el costo global estimado para la atención de pacientes diabéticos requiere una inversión de aproximadamente el 23% del presupuesto que cada estado destina a salud (Jonsson, 1998). En este contexto se detecta cómo los países desarrollados han promovido diferentes modos para tratar de atenuar el fuerte impacto económico que esta enfermedad produce. Desde el sector académico se han fusionado los departamentos de Ingeniería Química con Biología en la búsqueda de metodologías eficientes de modelado de procesos biológicos. En particular se destaca que el entrenamiento de los Ingenieros de Control de Procesos resulta de gran utilidad a la hora de enfrentar problemáticas análogas a las analizadas en este trabajo por la fuerte similitud con los interrogantes que se formulan en esta disciplina. Por otra parte el desarrollo de nuevos sensores y actuadores que se emplean en bioingeniería y las diferentes estrategias de control realimentado fortalecen la necesidad de interactuar con los Departamentos de Ingeniería Electrónica especializados en esta temática. Se detecta claramente que los resultados alcanzados así como los potencialmente alcanzables mediante un trabajo interdisciplinario como el que se ha presentado aquí cubren una serie de necesidades reales en varios ámbitos. El presente trabajo es un claro ejemplo del aporte que cada área ha brindado para disponer de un modelo matemático que refleje aceptablemente el verdadero comportamiento endocrino en personas sanas y con Diabetes tipo I y II. La comprensión de los fenómenos y la disponibilidad de modelos biológicos vivientes resultó un aporte fundamental a la hora de adoptar los rangos pertinentes de los distintos parámetros que entran en juego en el modelo. El uso del mismo en el ámbito académico de bioquímica y medicina es el de desempeñar el rol del “paciente virtual”, fortaleciendo la formación de recursos humanos en estas áreas. También es útil su uso educacional en personas diabéticas para que tomen conciencia del efecto de alimentos ingeridos, horarios y dosis de insulina necesarias que el organismo requiere para mantener su glucosa en sangre en valores normales.

Un objetivo de interés es el de poder adaptar los parámetros del modelo a cada paciente diabético ya que sería de gran utilidad para que los endocrinólogos puedan determinar, experimentando en el modelo, las dosis de insulina más adecuadas para cada paciente diabético con sus características particulares. Para los Ingenieros Electrónicos el modelo es útil para estudiar las señales provenientes de dispositivos como sensores y actuadores con su problemática asociada. En el sector de la bioquímica y medicina el modelo ajustado a los datos biológicos permite programar experimentos con menor exposición de los seres vivos destinados a este fin.

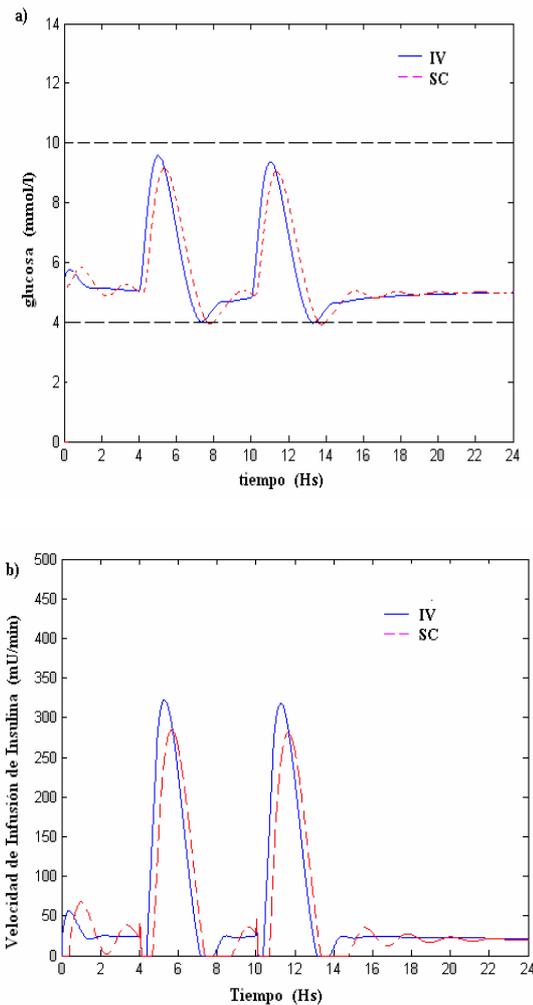


Figura 6: a) Concentración de glucosa en sangre b) dosis de insulina exógena para un PTGO realizado en Tiempo= 4 y 10 hs. subcutánea y endovenosa.

Tabla 1 Modelos internos empleados en el control predictivo funcional

Ruta vena-vena	
Modelo Glicemia- Insulina	Modelo glicemia- glucosa exógena
$G_{mi} = -0,6$	$G_{di} = 5$
$\tau_{mi} = 150$	$\tau_{di} = 110$
$\tau_{mmi} = 3$	$\tau_{mdi} = 20$
Ruta subcutanea-subcutanea	
$G_{mi} = -0,32$	$G_{di} = 4.25$
$\tau_{mi} = 140$	$\tau_{di} = 125$
$\tau_{mmi} = 30$	$\tau_{mdi} = 25$

Sin embargo existe una real conciencia de que llevar a cabo este tipo de interacción interdisciplinaria requiere invertir períodos de tiempo no despreciables y de coordinar esfuerzos de diferentes “socios” en un proyecto de estas características, especialmente en países en desarrollo.

En lo que respecta a este trabajo en particular se tiene previsto incorporar algunos aspectos al modelo como el efecto de ejercicios físicos, el efecto de determinadas drogas que consumen pacientes diabéticos, para lo cual se realizarán experimentos con modelos biológicos de ratas. Por otra parte se espera poder desarrollar modelos fármaco-cinéticos que ayuden a analizar los efectos de las diferentes características de insulina que hoy pueden adquirirse en el mercado y cuál es la adecuada combinación de las mismas a fin de emular aceptablemente la actividad de un páncreas normal. Se prevé además el análisis de las señales provistas por sensores no invasivos de glicemia, disponibles en el mercado, que tienen asociados errores de medición. En estos casos tanto la detección como el adecuado dimensionamiento del error es factible de determinar mediante sistemas de tratamiento de señales y diagnosis de fallas, utilizados en procesos químicos complejos. Se considera que estos aspectos representan en gran medida varios de los desafíos en este área donde el principal objetivo es el de mejorar la calidad de vida de pacientes diabéticos y aportar a la educación de éstos y de quienes pueden producir avances en este sentido.

#### REFERENCIAS

- Andreassen S, J. Benn, R. Hovorka, K. G. Olesen, and E.R. Carson (1994) A probabilistic approach to glucose prediction and insulin dose adjustment: Description of metabolic model and pilot evaluation study. *Comput Methods Programs Biomed* **41**: 153-165.
- Bellazzi R, C. Cobelli, E. Gomez, and M Stefanelli (1995.) The T-IDDm project: Telematic management of insulin dependent diabetes mellitus. In: *Proc Health Telematics '95*, pp.271-276.
- Bellazzi. R, G. Nucci and C. Cobelli (2001) The Subcutaneous Route to Insulin-Dependent Diabetes Therapy *IEEE Eng. Med. and Biology January/February* pp. 54-64.
- Carson E. R, C. Cobelli, and L. Finkelstein, (1983) The Mathematical Modeling of Metabolic and Endocrine Systems. *New York: Wiley*.
- Cobelli, C. and R. N. Bergman, (Eds). (1981) Carbohydrate metabolism: Quantitative Physiology and Mathematical Modelling, *Wiley, Chichester*.
- Cobelli C., G. Federspil, G. Pacini, A. Salvan, and C. Scandellari. (1982) An Integrated Model of Blood Glucose Dynamics Control. *Math. Biosci.* **58**:27-60.
- Díaz R. G., S. Aguerre, M. Basualdo y . Fabiano A (2003) Regulación De Glucosa En Sangre De Pacientes Diabéticos Mediante Control Predictivo No Lineal Basado En Redes Neuronales. *Actas del X RPIC.* **1** pp-42-47. San Nicolás –Bs. As. Argentina
- Díaz R., S. Aguerre, G. Roldan and M. Basualdo (2005). A Decision Support System Based On A Closed Loop PFC Applied For Type I Diabetes. *Proceedings of 16<sup>th</sup> IFAC World Congress Praha, Check Republic*
- Hejlesen O. K, S. Andreassen, N. E. Frandsen, T. B. Sorensen, S. H. Sando, R. Hovorka, and D. A. Cavan (1998). Using a double blind controlled clinical trial to evaluate the function of a diabetes advisory system: A feasible approach. *Comput Methods Programs Biomed* **52**:165-173.
- Jonsson B (1998). The economic impact of diabetes *Diabetes Care* **21** (Suppl. 3): C7-C10.
- Lehmann E. D, T. Deutsch, E. R. Carson, and Sonksen PH (1995). AIDA: An interactive diabetes advisor. *Comput Methods Programs Biomed* **41**
- Menoyo I, A. Rigalli, R. C. Puche. (2005). Effect of fluoride on the secretion of insulin in the rat. *Arzneim Forschung. Drug Research.* **55**(8) 455-460.
- Morari M. and A. Gentilini , ( 2001) Challenges and Opportunities in Process Control: Biomedical Processes. *AIChE Journal* **47**, No 10, pp. 2140-2143
- Rigalli A, J. C. Ballina, E. Roveri, R. C. Puche (1990) Inhibitory effect of fluoride on the secretion of insulin. *Calcif. Tissue Int.* **46**:333-338.
- Ritter S. K. (2001).The Changing Face of Chemical Engineering *EDUCATION* **79**, No 23.
- Trajanoski Z and P. Wach (1998). Neural Predictive Controller for Insulin Delivery using the Subcutaneous Route. *IEEE Trans Biomed Eng* **45**: 1122-1134.

#### AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al CONICET , UTN, UNR y ANPCyT a través del financiamiento del PICT 11-11150 que hicieron posible la realización del presente trabajo.