



VII CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

"GENERACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"

16-18
junio 2016

Unidad de Seminarios, BUAP



DESARROLLO DE UNA INTERFAZ VISUAL DEL METABOLISMO DE GLUCOSA BASADA EN MODELOS MATEMÁTICOS COMPARTIMENTALES

A. Olay-Blanco, G. Quiroz,

Universidad Autónoma de Nuevo León, FIME
Av. Universidad S/N, Ciudad Universitaria, C.P. 66451,
San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México. Phone: +52 81 83294020 ext. 5773,
aolay.b@hotmail.com, griselda.quirozcm@uanl.edu.mx

RESUMEN

La diabetes es una enfermedad que ha ido en aumento en los últimos años, partiendo de esta problemática el objetivo principal de este trabajo es desarrollar una interfaz visual basada en modelos de metabolismo de glucosa, de manera que ésta sea una herramienta que sirva de apoyo para observar el comportamiento del metabolismo en un paciente sano, en un paciente con diabetes tipo I o en un paciente con diabetes tipo II. El interés es que en un futuro ésta se pueda modificar de forma que, con ciertos parámetros establecidos, se pueda llegar a predecir el comportamiento del metabolismo de glucosa en un paciente en específico y con ello saber cómo es que se tiene que actuar frente a las condiciones actuales para mejorar la calidad de vida de la persona en cuestión, aportando de esta manera en el desarrollo de la tecnología de generación de pacientes virtuales. El desarrollo de la interfaz se realizó en MATLAB® y permite el manejo de los tres tipos de pacientes virtuales (sano, diabetes tipo I, y diabetes tipo II) y reproduce el comportamiento dinámico de la concentración de glucosa e insulina en sangre. También permite manejar señales de entrada (dosificación de insulina prescrita por el médico) y perturbaciones (ingesta de alimentos).

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) denomina a la diabetes como una enfermedad crónica que se desarrolla cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce [1]. El tipo de diabetes que está más presente en la sociedad es la tipo II, representando aproximadamente el 90% de los casos a nivel mundial. De acuerdo a las estadísticas presentadas en el año 2014 por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), en el mundo hay 387 millones de personas viviendo con diabetes, de las cuales en Norte América y el Caribe, se presentaron 38,832,420 casos diagnosticados de personas entre 20 y 79 años; mientras que casos no diagnosticados fueron 10,511,560. En este mismo año, en México se presentaron 9,018,620 casos diagnosticados y 2,254,650 casos no diagnosticados [2].

Debido a los datos mostrados anteriormente, la investigación de nuevos tratamientos y terapias para la diabetes ha tenido un gran avance en los últimos años. Las investigaciones van desde la creación de mejores medicamentos hasta el desarrollo de modelos matemáticos con los cuales se puede ver cómo trabaja el metabolismo de los pacientes y a su vez se puede predecir cómo se comportará si se siguen ciertas terapias. El estudio de los modelos matemáticos de metabolismo de glucosa tiene su principal motivación en el mejoramiento de las terapias para el tratamiento de la diabetes. Por ejemplo, en el caso de la diabetes tipo I, los modelos matemáticos se utilizan en el diseño de controladores en la llamada terapia en lazo cerrado. Sin embargo, en el tratamiento de la diabetes tipo II los modelos matemáticos de metabolismo de glucosa han sido poco usados.



VII CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

16-18 junio 2016
Unidad de Seminarios, BUAP

"GENERACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"



Algunos de los estudios más recientes son los presentados por Hovorka y colaboradores en los cuales optaron por el uso de un nuevo modelo que describe la cinética de dos de los trazadores de glucosa con el uso de los efectos de la estructura de dos compartimentos de glucosa y de un compartimento de insulina [3]. Además del uso de pruebas de IVGTT también se realizaron muestras con suministro de insulina de corta acción vía subcutánea, revisando también la absorción intestinal [4].

También en 2007, Cobelli y colaboradores presentaron un modelo de simulación de un humano sano que describe eventos fisiológicos que ocurren después de que hay ingesta de alimentos. Los resultados que se mostraron describen una sola comida y las comidas de una vida con rutina diaria, asimismo se probó, por separado, con un grupo más reducido de pacientes con diabetes tipo II. En este caso, es distinta la manera de administración de glucosa a la que se realizaron las pruebas en comparación con las pruebas de IVGTT [5].

Por lo anterior, en este trabajo se busca realizar un programa computacional que simule la evolución temporal de la concentración de glucosa en sangre a partir de un conjunto de modelos matemáticos compartimentales y mostrar la solución de dichos modelos en un entorno visual accesible, que permita ingresar parámetros del metabolismo del paciente así como modificaciones en algún tratamiento de interés. La organización del documento es como sigue: en la Sección 2, se presentan los modelos matemáticos a estudiar. Posteriormente, se realiza la implementación numérica de los modelos considerando valores paramétricos y perturbaciones dadas. en la Sección 3, se presenta la interfaz gráfica diseñada para tener una visualización accesible de los modelos matemáticos y sus condiciones de operación. Finalmente, se presenta una sección con comentarios finales y conclusiones.

2. MODELOS MATEMÁTICOS COMPARTIMENTALES E IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA

Este trabajo está basado en tres modelos matemáticos que, desde distintos enfoques, describen el metabolismo de la glucosa, desde modelos mínimos, considerando la ingesta alimenticia, y modelos que se basan en la sensibilidad a la administración de insulina por vía subcutánea, los cuales son descritos a continuación, así como la implementación numérica de cada uno, la cual fue realizada en la plataforma MATLAB®, resolviendo los sistemas de ecuaciones con la herramienta ode45 que se basa en el método de Runge-Kutta de cuarto orden.

2.1. Modelo mínimo.

Este modelo fue propuesto por el Dr. Cobelli y su equipo, el cual describe la dependencia entre el nivel de glucosa y la producción de insulina [6]. Las ecuaciones fundamentales para este modelo son las siguientes:

$$\frac{dG}{dt} = (p_1 - X)G(t) + p_4, \quad (1)$$

$$\frac{dX}{dt} = p_2 * X + p_3 * I(t), \quad (2)$$

donde G es la concentración de glucosa (mg/dl), X es la insulina remota, I es la concentración de insulina plasmática ($\mu U/ml$) y p_1, p_2, p_3 y p_4 son parámetros del modelo (min^{-1}).

Para la simulación de este modelo se consideró $x_0 = [80; 0]$ como vector de condiciones iniciales, así como un tiempo de simulación de $t_{span} = [0; 180]$ minutos, seleccionado de acuerdo con la respuesta dinámica típica de este tipo de sistemas. En cuanto a los parámetros de solución son los siguientes: $p_1 = -4.9 \times 10^{-2} min^{-1}$, $p_2 = -9.1 \times 10^{-1} min^{-1}$, $p_3 = 8.96 min^{-1}$, $p_4 = 4.42 min^{-1}$, $I = 0 \mu U/ml$.



En la Figura 1 se muestran las gráficas de $G(t)$ y $X(t)$ obtenidas en la simulación, mientras que en la Figura 2 se comparan dos gráficas de glucosa, la primera (negro) obtenida por medio de la simulación del modelo contra la segunda (azul) que representa los datos experimentales obtenidos en el Experimento 4 reportado por Cobelli et al. en [6].

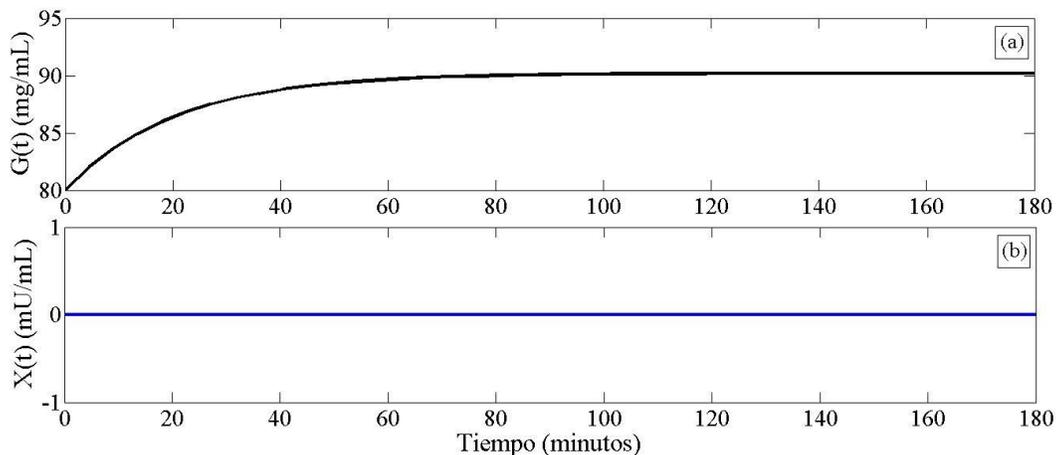


Figura 1: Gráficas obtenidas en la simulación del modelo mínimo, (a) gráfica de glucosa $G(t)$ y (b) gráfica de insulina $X(t)$.

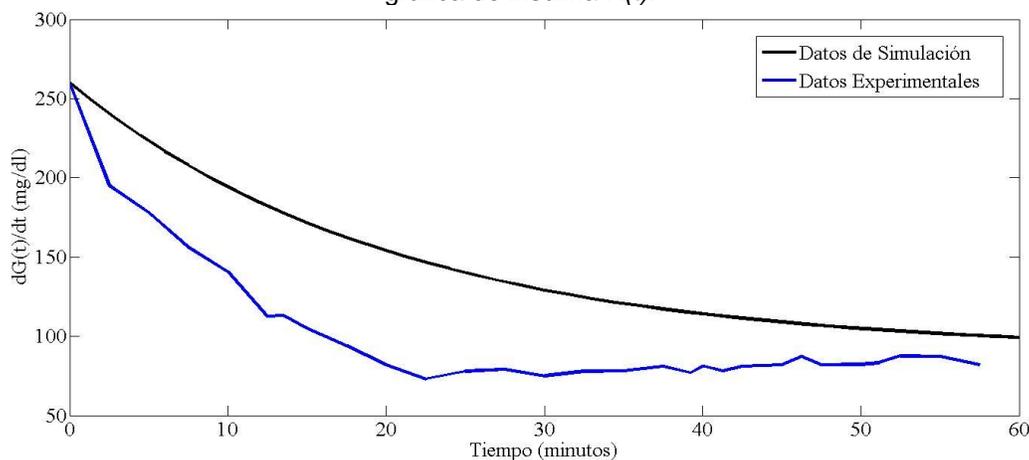


Figura 2: Comparación de las gráficas $G(t)$ del modelo mínimo simulado (línea negra) y datos experimentales reportados en [6] (línea azul).

2.2. Modelo considerando ingesta alimenticia.

El siguiente modelo fue propuesto por el mismo grupo de trabajo que el modelo anterior, en él se considera la ingesta alimenticia, de manera que describe eventos fisiológicos que ocurren durante dicha ingesta, dividido en varios subsistemas tales como: subsistema de glucosa, subsistema de insulina, producción endógena de glucosa, tasa de aparición de glucosa, utilización de glucosa y secreción de glucosa. Las ecuaciones fundamentales de este modelo se enlistan a continuación.

$$\frac{dG_p(t)}{dt} = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 G_p(t) + k_2 G_t(t), \quad (3)$$



VII CONGRESO NACIONAL DE TECNOLOGÍA APLICADA A CIENCIAS DE LA SALUD

"GENERACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"

16-18
junio 2016
Unidad de Seminarios, BUAP



$$\frac{dG_t(t)}{dt} = -U_{id}(t) + k_1 G_p(t) - k_2 G_t(t), \quad (4)$$

$$G(t) = \frac{G_p(t)}{V_G},$$

$$\frac{dI_l(t)}{dt} = -(m_1 + m_3(t))I_l(t) + m_2 I_p(t) + S(t), \quad (5)$$

$$\frac{dI_p(t)}{dt} = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1 I_l(t), \quad (6)$$

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_I},$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = -k_i [I_1(t) - I(t)], \quad (7)$$

$$\frac{dI_d(t)}{dt} = -k_i [I_d(t) - I_1(t)], \quad (8)$$

$$\frac{dQ_{sto1}(t)}{dt} = -k_{gri} Q_{sto1}(t) + Dd(t), \quad (9)$$

$$\frac{dQ_{sto2}(t)}{dt} = -k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t) + k_{gri} Q_{sto1}(t), \quad (10)$$

$$\frac{dQ_{gut}(t)}{dt} = -k_{abs} Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto})Q_{sto2}(t), \quad (11)$$

$$Q_{sto} = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t),$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_{2U} X(t) + p_{2U} [I(t) - I_b], \quad (12)$$

$$\frac{dI_{po}(t)}{dt} = -\gamma * I_{po}(t) + S_{po}(t), \quad (13)$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = \begin{cases} -\alpha [Y(t) - \beta(G(t) - h)], & \text{Si } \beta(G(t) - h) \geq -S_b \\ -\alpha * Y(t) - \alpha * S_b, & \text{Si } \beta(G(t) - h) < -S_b, \end{cases} \quad (14)$$

donde G_p es la masa de glucosa en plasma (mg/kg), G_t es la masa de glucosa en los tejidos (mg/kg), G es la concentración total de glucosa en plasma (mg/dl), I_l e I_p son masas de insulina en hígado y plasma (pmol/kg), I es la concentración de insulina plasmática (pmol/l), I_1 es la variable auxiliar debido a la señal retardada de insulina (pmol/l), I_d es la señal retrasada de insulina con una cadena de dos compartimentos (pmol/l), Q_{sto1} y Q_{sto2} son la cantidad de glucosa en estado sólido y líquido en el estómago respectivamente (mg), Q_{sto} es la cantidad de glucosa en el estómago (mg), Q_{gut} es la cantidad de glucosa en intestino, X es la insulina en el fluido intersticial (pmol/l), e I_{po} y Y describen el proceso de secreción de insulina. Para la simulación de este modelo se consideró el vector $x_0 = [78; 0; 0; 6; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 2.328; 0]$ como condición inicial, mientras que el tiempo de simulación considerado fue de $t_{span} = [0; 400]$ minutos. Los parámetros utilizados para la simulación son los siguientes: $k_1 = 0.065 \text{ min}^{-1}$, $k_2 = 0.079 \text{ min}^{-1}$, $V_I = 0.05 \text{ l/kg}$, $m_1 = 0.190 \text{ min}^{-1}$, $m_2 = 0.484 \text{ min}^{-1}$, $m_4 = 0.194 \text{ min}^{-1}$, $m_5 = 0.0304 \text{ min kg/pmol}$, $m_6 = 0.6471$, $HE_b = 0.6$, $k_{abs} = 0.057 \text{ min}^{-1}$,



$k_{gr1}=0.0558 \text{ min}^{-1}$, $f=0.90$, $k_{p1}=2.70 \text{ mg/kg/min}$, $k_{p2}=0.0021 \text{ min}^{-1}$, $k_{p3}=0.009 \text{ mg/kg/min por pmol/l}$, $k_{p4}=0.0618 \text{ mg/kg/min por pmol/kg}$, $k_f=0.0079 \text{ min}^{-1}$, $F_{cns}=1 \text{ mg/kg/min}$, $V_{m0}=2.50 \text{ mg/kg/min}$, $V_{mx}=0.047 \text{ mg/kg/min por pmol/l}$, $K_{m0}=225.59 \text{ mg/kg}$, $p_{2U}=0.0331 \text{ min}^{-1}$, $K=2.30 \text{ pmol/kg por mg/dl}$, $\alpha=0.050 \text{ min}^{-1}$, $\beta=0.11 \text{ pmol/kg/min por mg/dl}$, $\gamma=0.5 \text{ min}^{-1}$, $k_{e1}=0.0005 \text{ min}^{-1}$, $k_{e2}=339 \text{ mg/kg}$, $D=0 \text{ mg}$.

La Figura 3 muestra las gráficas obtenidas tras la simulación del modelo que considera ingesta alimenticia donde la gráfica indicada en color negro (a) representa la gráfica de glucosa plasmática $G(t)$ y la indicada en azul (b) es la de insulina plasmática $I(t)$.

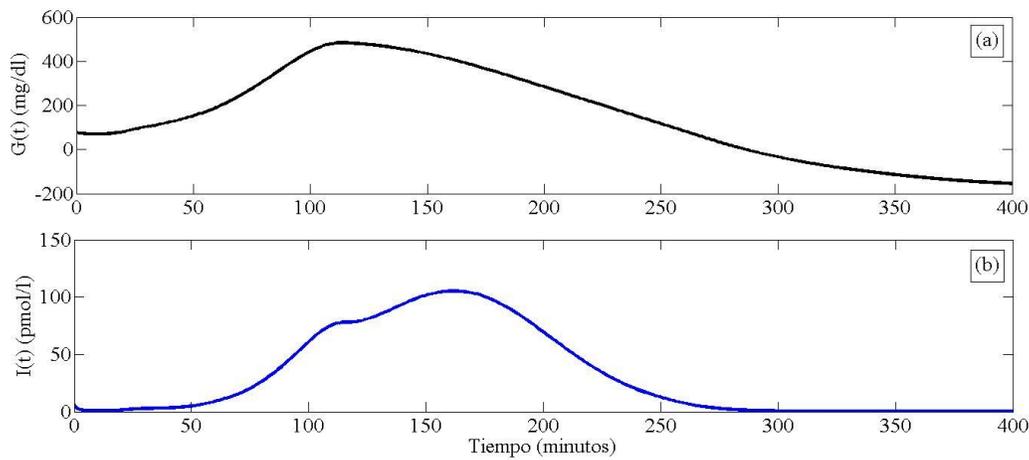


Figura 3: Gráficas obtenidas en la simulación del modelo considerando ingesta alimenticia, (a) gráfica de glucosa $G(t)$ y (b) gráfica de insulina $I(t)$.

2.3. Modelo de sensibilidad con absorción subcutánea de insulina.

El presente modelo fue propuesto por Hovorka et al. [4]. En dicho trabajo, con el uso de rastreadores de glucosa en pruebas intravenosas de tolerancia a la glucosa, se describen tres subsistemas (de glucosa, de insulina y de acción de insulina) considerando la absorción, distribución y disposición de glucosa e insulina, además de la aplicación de dosis de insulina subcutánea. Las ecuaciones fundamentales de este modelo se describen a continuación.

$$\frac{dQ_1}{dt} = - \left[\frac{F_{01}^c}{V_G G(t)} + x_1(t) \right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G(t), \quad (15)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = x_1(t) Q_1(t) - [k_{12} + x_2(t)] Q_2(t), \quad (16)$$

$$G(t) = \frac{Q_1(t)}{V_G},$$

$$\frac{dS_1(t)}{dt} = u(t) - \frac{S_1(t)}{t_{max,I}}, \quad (17)$$

$$\frac{dS_2(t)}{dt} = \frac{S_1(t)}{t_{max,I}} - \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}, \quad (18)$$



$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_I(t)}{V_I} - k_e I(t), \quad (19)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = -k_{a1}x_1(t) + k_{b1}I(t), \quad (20)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -k_{a2}x_2(t) + k_{b2}I(t), \quad (21)$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -k_{a3}x_3(t) + k_{b3}I(t), \quad (22)$$

donde Q_1 y Q_2 representan la masa del compartimento accesible y no accesible respectivamente (mmol), G es la concentración medible de glucosa (mmol/l), S_1 y S_2 son una cadena de dos compartimentos que representan la absorción de la insulina subcutánea de corta acción (mU), I es la concentración de insulina plasmática (mU/l), y x_1 , x_2 y x_3 representan los efectos remotos de la insulina en la distribución, eliminación y producción endógena de glucosa.

Para la simulación de este modelo se consideró el vector $x_0 = [0.1249; 0.0941; 0; 0; 0; 0.7665; 0.9519; 0.8473]$ como condición inicial, mientras que el tiempo de simulación considerado fue de $t_{span} = [0; 700]$ minutos, en la Tabla 3 se definen los parámetros usados para esta simulación. Los parámetros son los siguientes: $F_{01} = 0.0097 \text{ mmol kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $BW = 82 \text{ kg}$, $EGP_0 = 0.0161 \text{ mmol kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, $k_{12} = 0.066 \text{ min}^{-1}$, $D_G = 0 \text{ mmol}$, $A_G = 0.8$, $t_{max,G} = 40 \text{ min}$, $V_G = 0.16 \text{ L kg}^{-1}$, $t_{max,F} = 55 \text{ min}$, $k_e = 0.138 \text{ min}^{-1}$, $V_I = 0.12 \text{ L kg}^{-1}$, $k_{a1} = 0.006 \text{ min}^{-1}$, $k_{a2} = 0.06 \text{ min}^{-1}$, $k_{a3} = 0.03 \text{ min}^{-1}$, $k_{b1} = 3.072 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$, $k_{b2} = 4.92 \times 10^{-5} \text{ min}^{-1}$, $k_{b3} = 1.56 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$.

En la Figura 4 se muestran las gráficas de (a) la masa del compartimento accesible de glucosa $Q_1(t)$, en negro, y (b) la concentración de insulina plasmática $I(t)$, en azul, obtenidas en la simulación, así como en la Figura 5 se observa una comparación de la gráfica de $I(t)$ con la infusión de insulina administrada según [4].

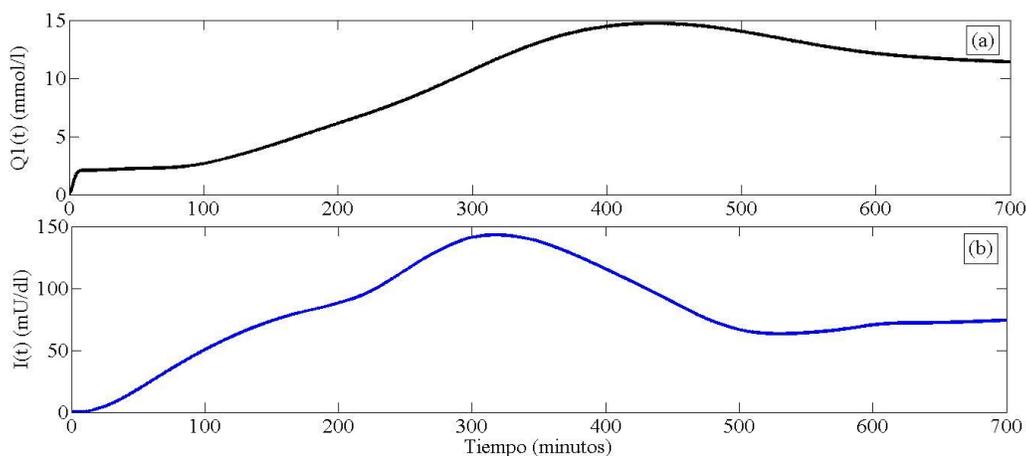


Figura 4: Gráficas obtenidas en la simulación del modelo, (a) representa la gráfica de la masa del compartimento accesible de glucosa $Q_1(t)$ y (b) la gráfica de la concentración de la insulina plasmática $I(t)$.

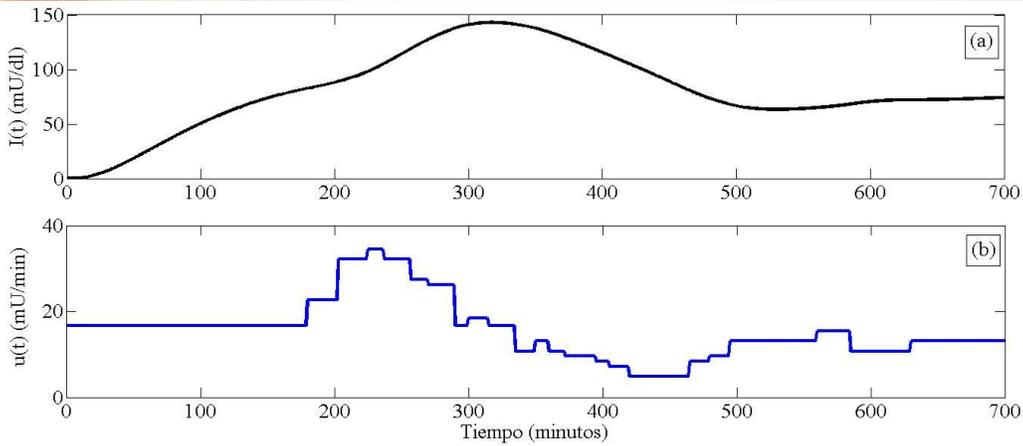


Figura 5: Comparación entre (a) la concentración de insulina con (b) la entrada $u(t)$ de infusión de insulina según la Figura 6 de [4].

3. DESARROLLO DE LA INTERFAZ VISUAL

El desarrollo de la interfaz visual se llevó a cabo mediante el software MATLAB[®], usando la herramienta de diseño de interfaz gráfica de usuario GUIDE, ésta consiste en un menú principal que ofrece al usuario la simulación de los tres modelos disponibles evocando a otra ventana, en la cual se darán de alta los parámetros de simulación y se podrá trabajar con vectores de datos previamente guardados (recuadro azul en Figura 7), luego de realizar la simulación se podrán observar las gráficas de concentración de glucosa e insulina, así como de los vectores con los que se trabaja (recuadro verde en Figura 7) al igual que una imagen que simula el flujo sanguíneo con las concentraciones resaltadas como marcadores (azul para glucosa y amarillo para insulina, recuadro amarillo en Figura 7).

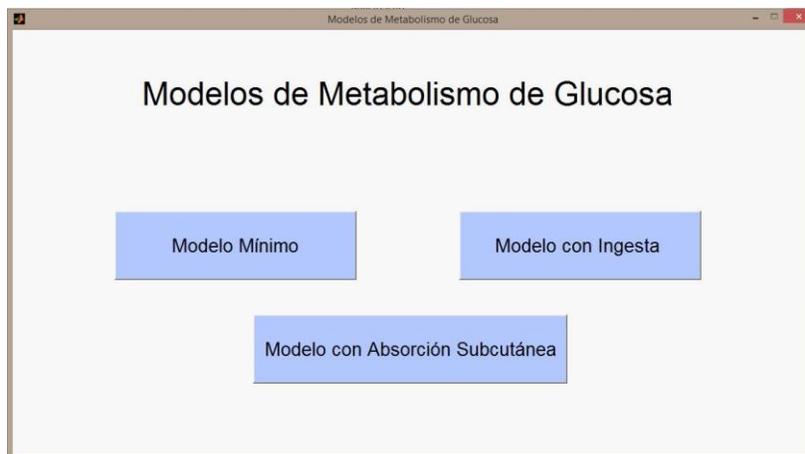


Figura 6: Ventana de menú principal de la interfaz.

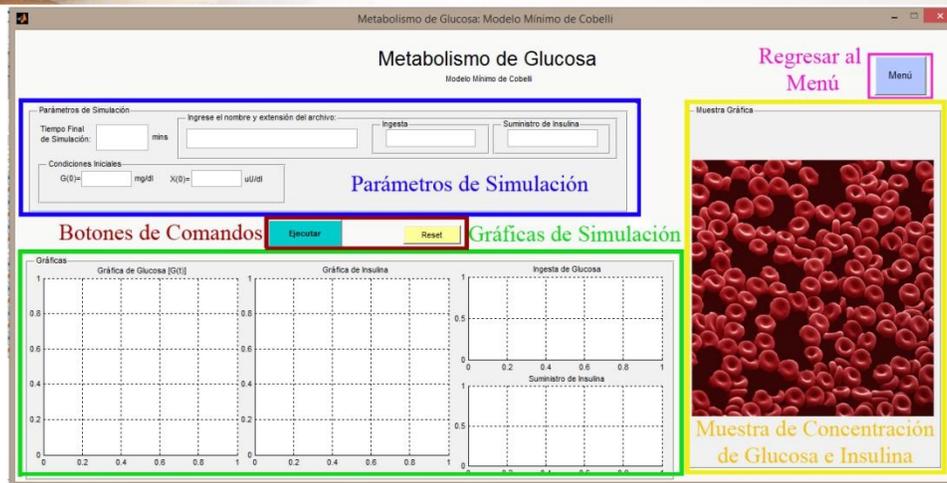


Figura 7: Principales secciones de la interfaz.

4. CONCLUSIONES

La aplicación de los modelos en una interfaz visual hace que su manejo se presente de una manera más accesible de manera que se representa en forma más ilustrativa y, en este caso, el metabolismo de glucosa puede simularse con tres tipos de pacientes. Cabe resaltar que esta interfaz ha sido preparada para poder realizar modificaciones en un futuro, siendo que se podrá trabajar con parámetros estandarizados y así predecir después de cierto tiempo el comportamiento del padecimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. O. M. de la Salud, "Diabetes". World Health Organization, 2015.
2. International Diabetes Federation, "Diabetes Atlas" Sixth Edition 2014.
3. R. Hovorka, F. Shojaee-Moradie, P. V. Carroll, et al, "Partitioning glucose distribution/transport, disposal, and endogenous production during ivgtr", American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 282", 5, 2002.
4. R. Hovorka, V. Caninico, L. J. Chassin, et al, "Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes", Physiological measurement 25, 4, 2004, 905.
5. C. D. Man, R. Rizza, C. Cobelli, et al, "Meal simulation model of the glucose-insulin system", Biomedical Engineering, IEEE Transactions on 54, 10, 2007.
6. R. N. Bergman, Y. Z. Ider, C. Cobelli, et al, "Quantitative estimation of insulin sensitivity", American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism 236, 6, 1979.