

Simulación de la dinámica de la Glucosa y la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I

Maribel Anaya Vejar † Rodolfo Villamizar Mejía * Diego Alexander Tibaduiza Burgos □

Fecha de Recibido: 03/04/2008 Fecha de Aprobación: 11/10/2008

Resumen

La diabetes mellitus tipo I es una enfermedad de salud pública cada vez más común entre la gente, que no necesariamente tiene sus orígenes en el paso genético entre generaciones. Como tal existe un desorden en los niveles normales de la glucosa en la sangre y su tratamiento médico actual más común es la aplicación de insulina al paciente de acuerdo a ciertas relaciones como el peso, la edad, hábitos alimenticios entre otros, este ajuste lo realiza el médico casi a prueba y error hasta encontrar el nivel adecuado para cada paciente así como su frecuencia de aplicación. Este método suele ser incomodo para los pacientes, puesto que una dosificación inadecuada produce daños en el cuerpo humano. En este artículo se presenta el estado del arte en la investigación referente al control dinámico de la glucosa en la sangre empleando el método de dosificación de insulina para pacientes con diabetes mellitus tipo I. Adicionalmente se presenta un marco teórico para que el lector se familiarice con los términos aquí manejados.

Palabras clave: *Diabetes Mellitus tipo I, Dosificación, Insulina, Subcutánea, modelos por compartimientos.*

Abstract

The diabetes mellitus type I is an illness increasingly more common among the people that does not necessarily have its origins in the genetic step among generations. As such a disorder in the normal levels of the glucose in the blood exists and its more common current medical processing is the application of insulin Al patient according to certain relations as the weight, the age, alimentary habits among others, this adjustment carries out it the doctor almost to test and error until finding the adequate level for each patient as well as its frequency of application. This method is used to being I disturb for the patients since an inadequate dosage produces damages in the body of this. In this article the state of the art in the referring investigation is presented Al dynamic control of the glucose in the blood employing the insulin dosage method for patients with diabetes mellitus type I. Additionally a theoretical framework is presented so that the reader be familiarized with the terms here handled.

Keywords: *Diabetes Mellitus type I, dosage, insulin, subcutaneous, compartmental models..*

† Universidad Industrial de Santander, Cra. 27 Calle 9, maribel_anaya_v@yahoo.com

* Universidad Industrial de Santander, Cra. 27 Calle 9, rovillam@uis.edu.co

□ Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 48 No. 39-234 Barrio El Jardín. dtibaduiza@unab.edu.co

1 Introducción

De acuerdo a la Asociación Colombiana de Diabetes, en Colombia anualmente aparecen entre 3 y 4 casos de diabetes tipo I por cada 100.000 niños menores de 15 años [1]. Las personas que tienen diabetes tipo I no producen suficiente insulina y necesitan inyectarse esta hormona para sobrevivir [2]. Como tal, la diabetes tipo I, es más común en niños y adolescentes, y representa un 10% de toda la diabetes [3].

Los pacientes diabéticos deben seguir dietas formuladas y en países como Colombia seguir dietas estrictas supone un costo social difícil de manejar, ya que los sistemas de seguridad social no cubren costos de alimentación especial en los tratamientos [3], de ahí que una gran parte de la población colombiana con diabetes mellitus tipo I tengan una baja calidad de vida debido a la incapacidad de seguir el tratamiento que se estipula para esta enfermedad.

Sin embargo a pesar de que exista una nutrición adecuada y una formulación de insulina su calidad de vida se encuentra aun en desventaja en comparación con un paciente no diabético. Una de las causas de esta baja calidad de vida es que a pesar de la existencia de una dosificación de insulina, el comportamiento dinámico de ésta difiere del comportamiento propio de la glucosa provocando así que durante ciertos intervalos de tiempo los niveles de glucosa en el organismo se encuentren por fuera del rango de normalidad.

Todo esto implica que un óptimo tratamiento para un paciente con diabetes mellitus tipo I, depende en gran medida de la dosificación de insulina que se le formule, y una formulación correcta depende a su vez de la particularización que se haga del tratamiento, puesto que las diferencias metabólicas entre individuos obligan a una caracterización individual.

El presente artículo brinda un estado del arte de la dosificación de insulina para el control de la glucosa, así como para la modelación de la dinámica tanto de la insulina como de la glucosa.

2 Marco teórico

A continuación se definirán algunos términos que se requieren para el correcto entendimiento del artículo.

2.1 Diabetes

La diabetes es un término que designa comúnmente a la diabetes *mellitus* es un estado patológico crónico que se traduce en una elevación anormal, permanente o episódica de la glucemia (glucosa que circula por la sangre), asociada o no a un paso de glucosa a la orina, y ligada a un déficit en la secreción de insulina por parte del páncreas [2].

Normalmente la diabetes se suele dividir en tres tipos de diabetes, las cuales son: Diabetes Mellitus tipo I, tipo II y diabetes gestacional. En este artículo se tratará y mostrará los resultados de la simulación para un diabético tipo I, enfermedad que se caracteriza por la incapacidad del Páncreas de producir la insulina necesaria para regular la cantidad de glucosa en la sangre.

2.2 Glucosa

Es un Glúcido simple de seis átomos de carbono, muy extendido en la naturaleza, que constituye la fuente principal de energía para los tejidos del organismo (e incluso exclusiva para el cerebro) y tiene una función fundamental en el metabolismo del hombre.

Para entrar dentro de las células y ser utilizada como energía, la glucosa necesita la mediación de la insulina. [2]. En la Figura 1 se puede apreciar el modelo fisiológico de la glucosa y la insulina.

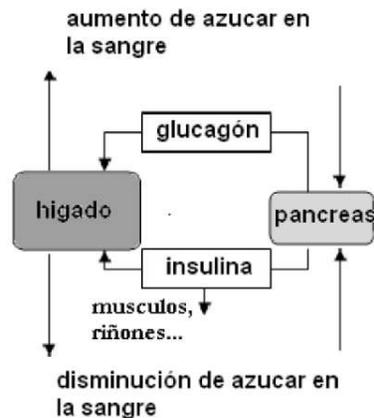


Figura 1. Modelo fisiológico de la dinámica de la glucosa y la insulina.[4]

2.3 Tipos de Diabetes

Existen tres tipos de diabetes: diabetes tipo I, diabetes tipo II y diabetes gestacional. La primera se debe a la destrucción progresiva de las células del páncreas, que son las que producen la insulina, por lo cual es necesario administrarla. La diabetes tipo II se presenta generalmente en edades más avanzadas y es unas diez veces más frecuente que la anterior. Por regla general, se da la circunstancia de que también la sufren o la han sufrido otras personas de la familia. Se origina debido a una producción de insulina escasa, junto con el aprovechamiento insuficiente de dicha sustancia por parte de la célula. La diabetes Gestacional se considera una diabetes ocasional. Se puede controlar igual que los otros tipos de diabetes. Durante el embarazo la insulina aumenta para incrementar las reservas de energía. A veces, este aumento no se produce y puede originar una diabetes por embarazo. [5]

2.4 La insulina

Es una hormona del aparato digestivo que tiene la misión de facilitar que la glucosa que circula en la sangre penetre en las células y sea aprovechada como energía. La insulina se produce en el páncreas específicamente en las células beta pancreáticas.

2.4.1 Tipos de Insulina

La insulina que se usa en el tratamiento de la diabetes, puede ser de origen bovino, porcino, bovino y porcino combinado, o humana. La insulina humana se elabora usando técnicas de ingeniería genética a partir de la bacteria E. Coli. (Humulin) o de una levadura (Novolin). El 60 % de la insulina que se usa es de origen humano. Muchos factores como son el tipo de insulina, sitio de la inyección, y ejercicio, afectan el tiempo del inicio de acción, acción máxima (pico) y duración del efecto de la insulina [6]

Tipo de Insulina	Inicio de la Acción	Duración	Actividad Máxima (Picos)
Regular	15-30 minutos	4-6 horas	2-3 horas
NPH	1-2 horas	18-24 horas	6-10 horas
Lenta	1-2 horas	18-24 horas	6-10 horas
Ultralenta	2-3 horas	24-36 horas	12-18 horas
Lispro	Unos pocos minutos	1 hora	30 minutos
70/30	15-30 minutos	18-24 horas	2-3 horas y 8-12 horas

Tabla 1. Actividad de las distintas insulinas. [6]

3 Estado del arte

A nivel local se tiene referencia de trabajos de grado e investigaciones realizadas en la Universidad Autónoma de Bucaramanga y la Universidad Industrial de Santander [4]. Las investigaciones son del tipo médico y no han abordado la realización de modelos o el análisis de estos.

En 1989, Luz Sánchez, estudiante de la facultad de medicina de la Universidad Industrial de Santander tomó 29 ratas a las que le generó una diabetes experimental por estreptozotocina, y a unas les lesionó el centro de la saciedad del núcleo ventromedial del hipotálamo y a otras no, encontrando que había un efecto aditivo de las dos lesiones en cuanto a peso, lípidos y glicemia, o sea un aumento de la severidad de la diabetes y deterioro de los animales.

A nivel local se realizó la iniciativa CARMEN [5] que fue liderada por la subdirectora del departamento de salud pública del municipio de Bucaramanga en el año 2004.

Este programa estaba orientado al estudio de “Conjunto de Acciones para la Reducción multifactorial de enfermedades no transmisibles”, y trabajaron las siguientes instituciones:

Secretaría de salud de Bucaramanga
Alcaldía de Bucaramanga
Gobernación de Santander
Fundación Cardiovascular
Universidad Autónoma de Bucaramanga
Universidad Industrial de Santander
DANE
INDERBU
Bienestar Familiar
Juntas administradoras Locales.

Con este programa se buscaba recoger información acerca de las enfermedades no transmisibles que afectan el casco urbano, así como de los niveles y la calidad de vida de los encuestados.

En cuanto a modelos de la glucosa o modelos de dosificación de insulina, no se encuentran publicaciones ni documentación que demuestre que en Colombia se hayan realizado estudios de este tipo.

A nivel mundial dejando de lado los avances en el área de la ingeniería genética y la química envuelta en el desarrollo de mejores y más

potentes insulinas; se destacan los desarrollos de diversos modelos basados esencialmente en modelos de tipo compartimental. Este enfoque ha permitido simplificar la idea de la representación del sistema sin dejar de lado el riguroso aspecto matemático.

En el año 1961 se planteó un modelo con un sistema de ecuaciones diferenciales de segundo orden basado en el balance de masa de glucosa e insulina para un compartimiento [6]. En este trabajo se realizó un análisis de sensibilidad de coeficientes para determinar que características eran más predominantes en las curvas de tolerancia de glucosa e insulina normal. Se encontró de manera experimental con una serie de datos los coeficientes fisiológicos del modelo y se validó este usando una distribución de volumen de 17,5 litros de sangre para un adulto de 70 Kg. Posteriormente Ackerman [7] propuso un modelo de tolerancia y utilización de glucosa oral.

Lerner y Porte [8] mostraron que el comportamiento de la respuesta de la insulina se puede representar como un modelo con dos polos. Este resultado lo obtuvieron cuando a sujetos normales le administraron pulsos de glucosa de 5 g. distribuidas de la siguiente manera: se aplica la primera y 45 minutos después de comenzar una infusión de la glucosa de 300 mg/min, la tercera durante la veintea hora y una hora después la última infusión.

En el año de 1980 Bergman [9] realizó el modelo de la dinámica de la glucosa y la insulina basado en el modelo por compartimientos empleando un solo compartimiento y analizando el balance de masa de la glucosa e insulina en ese compartimiento. En años posteriores mostraría otras variables a considerar y unas reflexiones acerca de este modelo [16],[18],[20],[21].

Después de estas publicaciones Sorensen publicó un modelo fisiológico del metabolismo de la dinámica de la glucosa [10], el modelo desarrollado consta de 19 ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden y están basadas en modelos por compartimientos divididas en tres subsistemas que representan la dinámica de la glucosa, la insulina y el glucagón. Este modelo fue realizado con datos de una persona adulta de 70 Kg y sexo masculino, con lo cual el modelo serviría para pacientes diabéticos de estas características.

Posteriormente en una tesis doctoral Puckett [11] planteó un modelo basado en el modelo de Sorensen, pero adicionalmente incluyó unos submodelos entre los que se encuentran el submodelo de absorción gástrica de la glucosa y el submodelo de absorción de la insulina.

En el año 1991 Fisher [12] muestra los resultados de realizar un análisis teórico de los niveles de glucosa e insulina de manera individual basado en un modelo matemático de la relación de la insulina y la glucosa en la sangre. Optimizando esta ecuación realizó un programa para la infusión de insulina en pacientes diabéticos con el objeto de controlar los niveles de glucosa. Este algoritmo se basa en la toma de tres muestras por hora para determinar la cantidad de insulina a dosificar e incluye una inyección de esta por comida. Este mismo año Lehman y Deutsh [13] desarrollaron un modelo fisiológico de la interacción de la glucosa e insulina en pacientes diabéticos como método educativo. Este modelo permite hacer un perfil de glucosa por 24 horas y considera la perturbación de la comida en función de la sensibilidad del paciente a la insulina.

En años recientes las publicaciones se han enfocado en mostrar un poco más el diseño de controladores que la formulación de nuevos modelos.

En 1996 Lehmann y Deutsch [14] realizaron una revisión del número de computadores que se habían empleado hasta ese entonces para el tratamiento de la diabetes, ellos hablan de la experiencia del trabajo con este tipo de software para simulación de 24 horas de los perfiles de glucosa en la sangre de diferentes pacientes. Un año más tarde el mismo Lehmann en [15] indica la importancia de aplicar la tecnología de la información en el cuidado clínico de la diabetes.

En 1998 el mismo Lehmann realizó una revisión y una crítica de diferentes modelos por compartimientos para la predicción de la concentración de la glucosa en la sangre. Él concluye que este tipo de modelos no ofrecen grandes beneficios en aplicaciones clínico/terapéuticos debido a que estos han sido utilizados como elementos de investigación y a nivel educativo. En contraste él propone un algoritmo basado en telemedicina y aplicaciones de Internet [17]. Posteriormente anuncia el éxito de un software desarrollado conocido como AIDA [19] el cual puede ser descargado de manera gratuita y sirve como un simulador educacional. En el 2001 Cobelli y Edwards [22] editan un libro en el área de modelamiento de procesos fisiológicos, dentro del cual se citan algunos de los trabajos publicados por ellos en el área de la diabetes mellitus.

Luego Ibbini, Masdeh y Bani [23] en el 2003 plantearon un controlador fuzzy basados en la idea de la complejidad de los sistemas biológicos. Con el controlador fuzzy elaborado definen que es posible adaptarlo a un número mayor de pacientes dado que en el caso del modelo se necesitaría sintonizar cada paciente pero en este sentido la lógica fuzzy da una posible solución. Muestran adicionalmente la eficiencia del

controlador al ser sometido a perturbaciones en datos con pacientes severos y lo comparan con el diseño de un controlador convencional.

En el año 2005 Griselda Quiroz Compeán en su trabajo de maestría con su director Ricardo Femat [24] realizaron un análisis geométrico y dinámico de controladores para conocer el comportamiento del modelo a utilizar y determinar si es una herramienta viable en la representación del metabolismo de la glucosa y la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo I. También muestra un análisis de sensibilidad paramétrica para determinar cuáles inciden más en el sistema. El análisis de sensibilidad se realizó partiendo del modelo de Sorensen. Este mismo año Makroglou, Li y Kuan [25] realizan una revisión de los modelos matemáticos existentes en la literatura, pero adicionalmente incluye una revisión de los software que se han desarrollado en el área.

El siguiente año D. U. Campos-Delgado, M. Hernández-Ordoñez, R. Femat, and A. Gordillo-Moscoso [26] muestran un algoritmo de control para pacientes con diabetes mellitus tipo I en estado avanzado, es decir que requieren de un tratamiento diario de aplicación de inyecciones de insulina (MDIR). El algoritmo de control de glucosa en la sangre involucra un sistema experto sobre el tratamiento de la enfermedad empleando controladores de Lógica Fuzzy tipo Mandani. La estrategia de control general posee dos lazos de realimentación para manejar la dinámica de la glucosa-insulina en cada paciente. Un lazo interior provee el manejo de insulinas de acción tipo rápido y media, los cuales están formulados vía subcutánea para tres aplicaciones diarias antes de cada comida. El lazo exterior sirve como supervisor del lazo interno.

Este mismo año se publicó el desarrollo de un algoritmo RUN TO RUN [27] para determinar los niveles de glucosa en un paciente virtual y la dosificación de insulina.

En el año 2007 Kovacs [29], [30] trabajó con los modelos de Bergman y de Sorensen a través del software Matemática y realizó la linealización de estos modelos. En el caso del modelo de Bergman realizó un control H-infinito. En este mismo año se publicó un libro especializado en el control de glucosa [31] en donde se mencionan los diferentes modelos existentes y se comenta sobre los avances tecnológicos en técnicas de medición y control.

4 Modelo de Sorensen

Este modelo se obtiene a partir de la técnica de modelado por compartimientos, como se puede apreciar en la siguiente Figura 2. Cada compartimiento individual es modelado tomando el balance de masas de

la glucosa y la insulina en ese compartimiento. Existen seis compartimientos en este modelo los cuales son: cerebro, corazón y pulmones, intestino (combina los efectos del estómago y el intestino), hígado, riñón y periferia (incluye efectos de músculos y tejido adiposo). La sangre es la encargada de transportar la glucosa y la insulina a cada uno de los compartimientos. Se asume que la concentración de glucosa o insulina en los diferentes compartimientos se encuentra en equilibrio con la sangre circulando por cada compartimiento.

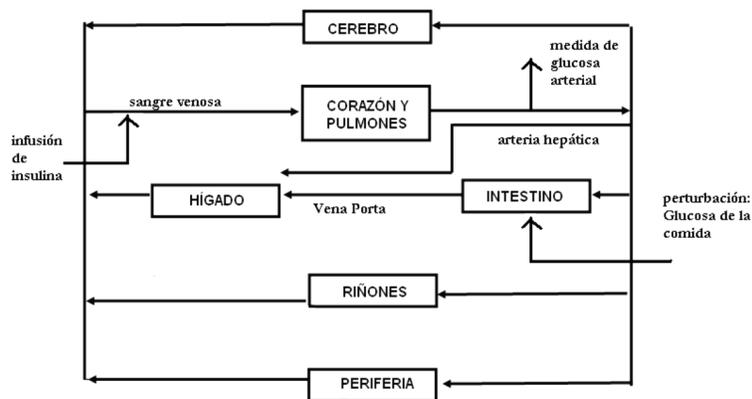


Figura 2. Representación del modelo de compartimientos de Sorensen

Este modelo se encuentra compuesto por ocho ecuaciones para la glucosa, siete para la insulina y cuatro ecuaciones para el glucagón.

A continuación se mostrará de manera resumida el modelo desarrollado por Sorensen, así como una notación usada en cada una de las 19 ecuaciones diferenciales. Se le sugiere al lector verificar la notación para entender las relaciones descritas en las ecuaciones diferenciales.

NOTACIÓN

Para explicar este modelo se usará la siguiente notación:

- A= arteria hepática
- B = cerebro
- BU= toma por el cerebro
- C = espacio capilar
- G = glucosa
- H = corazón y pulmones
- HGP = producción de glucosa hepática

HGU= toma de glucosa por el hígado
 I = insulina
 IHGP = efecto de la insulina en HGP
 IHGU = efecto de la insulina en HGU
 IVI = infusión intravenosa de insulina
 K = riñones
 KC = separación en los riñones
 KE = excreción por los riñones
 L = hígado
 LC = separación en el hígado
 N = glucagon
 NHGP = efecto del glucagon en HGP
 P = periferia (músculo/tejido adiposo)
 PC = separación periférica
 PGU = toma de glucosa por la periferia
 PIR = recarga de insulina pancreática

Ecuaciones de la dinámica de la glucosa:

$$\dot{G}_B^C = (G_H^C - G_B^C) \frac{q_B}{v_B^C} - (G_B^C - G_B^T) \frac{v_B^T}{T_B v_B^C}$$

$$\dot{G}_B^T = (G_B^C - G_B^T) \frac{1}{T_B} - \frac{\Gamma_{BU}}{v_B^T}$$

$$\dot{G}_H^C = (G_B^C q_B + G_L^C q_L + G_K^C q_K + G_P^C q_P - G_H^C q_H - \Gamma_{RBCU}) \frac{1}{v_H^C}$$

$$\dot{G}_S^C = (G_H^C - G_S^C) \frac{q_S}{v_S^C} + \frac{\Gamma_{MEAL}}{v_S^C} - \frac{\Gamma_{SU}}{v_S^C}$$

$$\dot{G}_L^C = (G_H^C q_A + G_S^C q_S + G_L^C q_L) \frac{1}{v_L^C} + \frac{\Gamma_{HGP}}{v_L^C} - \frac{\Gamma_{HGU}}{v_L^C}$$

$$\dot{G}_K^C = (G_H^C - G_K^C) \frac{q_K}{v_K^C} - \frac{\Gamma_{KE}}{v_K^C}$$

$$\dot{G}_P^C = (G_H^C - G_P^C) \frac{q_P}{v_P^C} + (G_P^T - G_P^C) \frac{v_P^L}{T_P^G v_P^C}$$

$$\dot{G}_P^T = (G_P^C - G_P^T) \frac{1}{T_P^G} - \frac{\Gamma_{PGU}}{v_P^T}$$

Ecuaciones de la dinámica de la insulina:

$$\begin{aligned}\dot{I}_B^C &= \left(I_H^C - I_B^C \right) \left(\frac{Q_B}{V_B^C} \right) \\ \dot{I}_H^C &= \left(Q_B I_B^C + Q_L I_L^C + Q_K I_K^C + Q_P I_P^C - Q_H I_H^C + \Gamma_{VI} \right) \frac{1}{V_H^C} \\ \dot{I}_S^C &= \left(I_H^C - I_S^C \right) \frac{Q_S}{V_S^C} \\ \dot{I}_L^C &= \left(Q_A I_H^C + Q_S I_S^C + Q_L I_L^C \right) \frac{1}{V_L^C} + \frac{\Gamma_{PIR}}{V_L^C} - \frac{\Gamma_{LC}}{V_{LC}} \\ \dot{I}_K^C &= \left(I_H^C - I_K^C \right) \left(\frac{Q_K}{V_K^C} \right) - \frac{\Gamma_{KC}}{V_K^C} \\ \dot{I}_P^C &= \left(I_H^C - I_P^C \right) \left(\frac{Q_P}{V_P^C} \right) - \left(I_C^P - I_P^T \right) \left(\frac{V_P^T}{T_P^I V_P^C} \right) \\ \dot{I}_P^T &= \left(I_P^C - I_P^T \right) \frac{1}{T_P^I} + \frac{\Gamma_{SA}}{V_P^T} - \frac{\Gamma_{PC}}{V_P^T}\end{aligned}$$

Glucagón

$$\dot{N} = \left(\Gamma_{PNR} - N \right) \left(\frac{F_{PNC}}{V_N} \right)$$

TASAS METABOLICAS

$$\Gamma_{BU} = 70$$

$$\Gamma_{BCU} = 10$$

$$\Gamma_{SU} = 20$$

$$\Gamma_{HGP} = 155 A_{IHGP} \left[2.7 \tanh(0.388N) - A_{NHGP} \right] \left[1.425 - 1.406 \tanh \left[0.6199 \left[\frac{G_L^C}{101} - 0.4669 \right] \right] \right]$$

$$\Gamma_{HGU} = 20 A_{IHGP} \left[5.6648 + 5.6589 \tanh \left[2.4375 \left[\frac{G_L^C}{101} - 1.48 \right] \right] \right]$$

$$\Gamma_{KE} = \begin{cases} 71 + 71 \tanh[0.011(G_K^C - 460)] & \text{si } G_K^C < 460 \text{mg/dl} \\ 0.872G_K^C - 300 & \text{si } G_K^C \geq 460 \text{mg/dl} \end{cases}$$

$$\Gamma_{PGU} = \frac{35G_P^T}{86.91} \left[7.035 + 6.51623 \tanh \left[0.33827 \left[\frac{I_P^T}{5.304} - 5.82113 \right] \right] \right]$$

$$\Gamma_{LC} = F_{LC} (I_H^C Q_A + I_S^C Q_S + \Gamma_{PIR})$$

A continuación se describen cada uno de los términos usados y que corresponden a un paciente de sexo masculino, 70 Kg de peso y 1,80 metros de altura de acuerdo a lo reportado por Sorensen.

[dL]	[L]	[dL/min]	[L/min]	[L/min]	[min]
$v_B^C = 3.5$	$V_B^C = 0.265$	$q_B = 5.9$	$Q_B = 0.45$	$F_{PNC} = 0.91$	$T_B = 2.1$
$v_B^T = 4.5$	$V_H^C = 0.985$	$q_H = 43.7$	$Q_H = 3.12$	$F_{LC} = 0.4$	$T_P^G = 5.0$
$v_H^C = 13.8$	$V_S^C = 0.945$	$q_S = 10.1$	$Q_S = 0.72$	$F_{KC} = 0.3$	$T_P^I = 20$
$v_S^C = 11.2$	$V_L^C = 1.14$	$q_L = 12.6$	$Q_L = 0.9$	$F_{PC} = 0.15$	
$v_L^C = 25.1$	$V_K^C = 0.505$	$q_A = 2.5$	$Q_A = 0.18$		
$v_K^C = 6.6$	$V_P^C = 0.735$	$q_K = 10.1$	$Q_K = 0.72$		
$v_P^C = 10.4$	$V_P^T = 6.3$	$q_P = 15.1$	$Q_P = 1.05$		
$v_P^T = 67.4$	$V_N = 9.93$				

Tabla 2. Parámetros de Sorensen para un paciente sano de 70 Kg de peso y 1,80 metros.

5 Análisis de Sensibilidad

Se realiza un análisis preliminar de sensibilidad de parámetros del modelo de Sorensen, el cual como se explico antes describe el comportamiento de las concentraciones de glucosa e insulina en los diferentes órganos del cuerpo.

Para empezar se toman estas 19 ecuaciones diferenciales de primer orden no lineales y se programan en Matlab con el fin de encontrar las soluciones del sistema. Los resultados de esta simulación se presentan a continuación en la Figura 3.

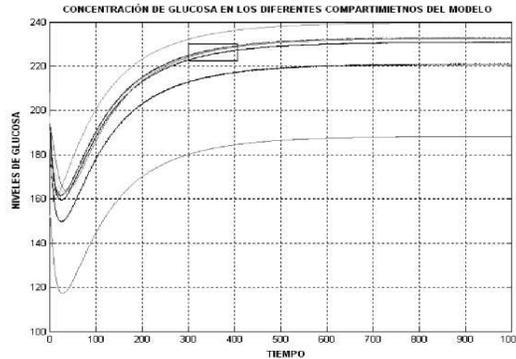


Figura 3. Concentración de glucosa en los diferentes compartimientos del modelo Sorensen

Las curvas dentro del recuadro de la Figura anterior, representan las concentraciones de glucosa en los compartimientos del corazón y pulmones, riñones, tejido de la periferia, intestino y sangre vascular de la periferia. Estas curvas tienen el mismo comportamiento dinámico y sus valores son tan cercanos que se podría decir que sus respuestas son aproximadamente las mismas.

Se quiere observar como cambia la respuesta del modelo al variar sus parámetros con el fin de poder llegar a generalizarlo; ya que este es muy particular. Se inicia variando uno de los parámetros del modelo, en este caso Γ_{HGP} (rata de producción de glucosa por el hígado). Esta variación se realiza en porcentajes del valor inicial reportado por Sorensen, donde la variación 1 es el 10% del parámetro y así sucesivamente hasta la variación 17 (el 300%).

En la Figura 4 se observa como cambia la forma de onda de la concentración de glucosa hepática en la medida que se realizan las 17 variaciones del parámetro Γ_{HGP} .

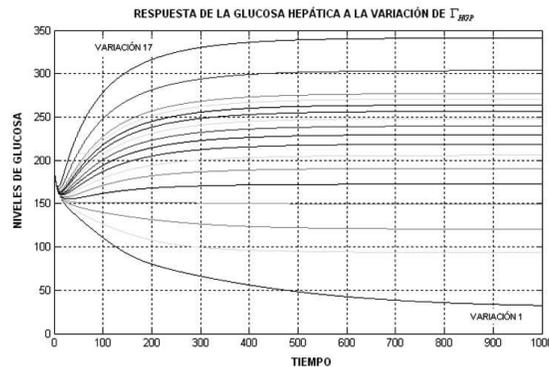


Figura 4. Respuesta de la concentración de glucosa hepática, de acuerdo con la variación de Γ_{HGP}

La concentración de glucosa hepática se convierte en una exponencial decreciente desde la variación 1 hasta la variación 4 (10 % al 40%), mostrando una forma de onda contraria a la reportada por Sorensen; sin embargo a partir de la variación 5 (50%), esta concentración de glucosa se transforma en una exponencial creciente, adoptando la misma forma de la solución inicial del sistema (Figura 3). De igual manera se observó la respuesta del sistema, en este caso del submodelo de glucosa, a la variación del parámetro Γ_{HGP}

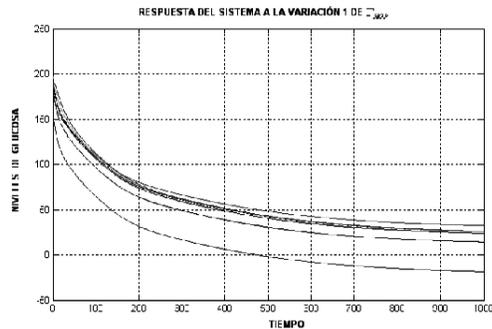


Figura 5. Respuesta de la concentración de glucosa en los diferentes compartimentos a la variación de parámetro Γ_{HGP}

Al variar del 10% al 40% del parámetro se presentan cambios bruscos en las salidas del sistema (concentraciones de glucosa) como se aprecia en la Figura 5, por lo tanto este parámetro no puede estar dentro de este rango de valores, pues se perdería la forma de la respuesta dinámica del sistema (ver Figura 2).

Sin embargo, al utilizar desde el 50% en adelante del valor del parámetro, se obtiene una forma de respuesta similar a la respuesta inicial del sistema, una exponencial creciente (Figura 3). Lo anterior se manifiesta en la Figura 6 y Figura 7.

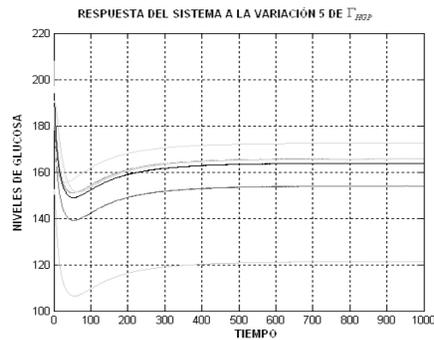


Figura 6. Respuesta de la concentración de glucosa en los diferentes compartimentos al 50% del parámetro

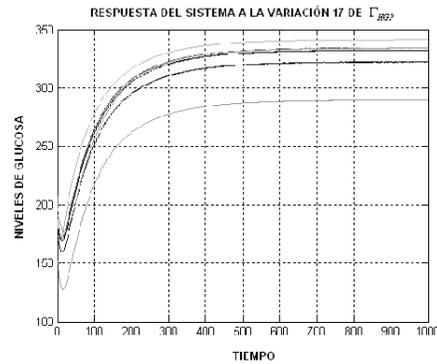


Figura 7. Respuesta de la concentración de glucosa en los diferentes compartimientos al 300% del parámetro Γ_{HGP}

Ahora se varían dos parámetros a la vez con el fin de explorar si es posible generalizar el sistema, los parámetros a variar son Γ_{HGP} (rata de producción de glucosa por el hígado) y Γ_{HGP} (rata de toma de glucosa por el hígado). Esta variación se realiza de la siguiente manera, primero se toman valores iguales de variación para cada parámetro, segundo tomando valores diferente de variación, cuarto haciendo los dos parámetros iguales a cero y quinto tomar un valor de variación igual a cero y observar como se comporta la forma de la respuesta del sistema para cada caso.

Valores iguales de variación

En la Figura 8 se muestra la respuesta del sistema cuando los porcentajes de variación son iguales para cada parámetro, en este caso por debajo del 50%, por otra parte en la Figura 8 el porcentaje de variación es de 80% para cada parámetro.

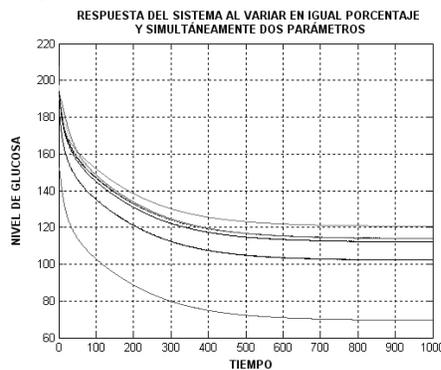


Figura 8. Respuesta del sistema al variar dos parámetros simultáneamente y con porcentaje de variación menor del 50 % .

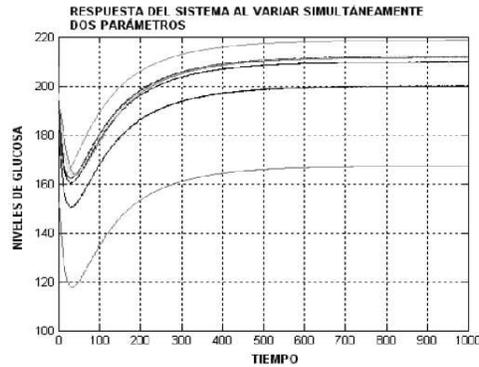


Figura 9. Respuesta del sistema al variar dos parámetros simultáneamente y con porcentaje de variación superior al 50 % .

Valores diferentes de variación

En esta etapa se toma un porcentaje de variación mayor o igual al 50% para Γ_{HGP} y un porcentaje menor del 50% para Γ_{HGU} , las respuestas del sistema se observan en la Figura 8 Mientras que para la Figura 10 se toman los porcentajes de variación de forma contraria.

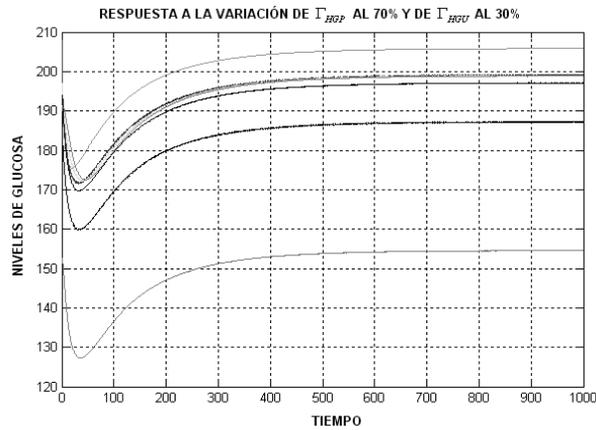


Figura 10. Respuesta del sistema al variar los parámetros Γ_{HGP} y Γ_{HGU} simultáneamente

Sin embargo si el parámetro no dominante se hace cero, las respuestas siguen la forma dependiendo del porcentaje de variación del parámetro dominante, es decir, si este es menor del 50% la respuesta adopta la forma de exponencial decreciente, pero si por el contrario su porcentaje

de variación es mayor o igual al 50% la respuesta toma la forma de exponencial creciente. Lo anterior se puede ver en la Figura 11.

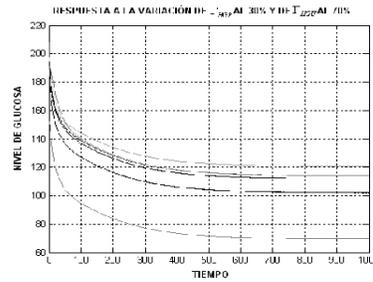


Figura 11. Respuesta del sistema al variar los parámetros Γ_{HGP} y Γ_{HGU} simultáneamente

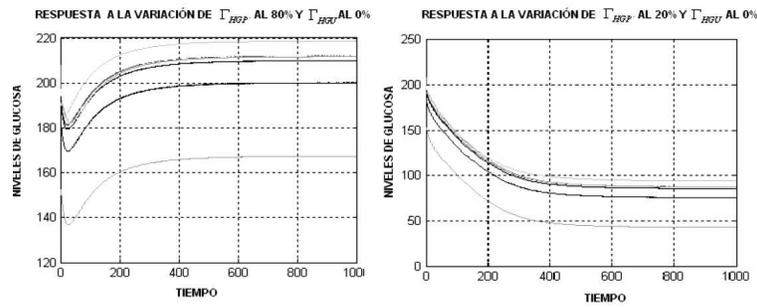


Figura 12. Respuesta del sistema al variar los parámetros simultáneamente y uno de ellos es cero

Valores de variación iguales a cero

Al tomar los valores de variación iguales a cero, la forma de la respuesta del sistema cambia de manera radical pasando de ser una exponencial creciente a una recta de pendiente negativa.

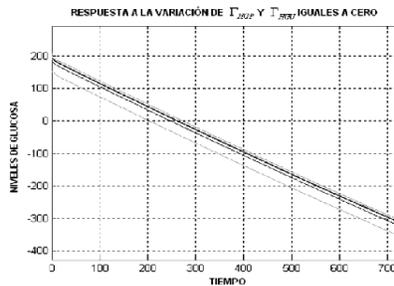


Figura 13. Respuesta del sistema al hacer los parámetros iguales a cero

6 Conclusiones

La diabetes mellitus tipo I es una enfermedad prioritaria de la salud que anualmente es diagnosticada en alto grado, lo que implica que es necesario desarrollar estrategias de socialización y control para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Existen dispositivos que se encargan de sensar el nivel de glucosa y aplicar un nivel de insulina al paciente, pero su desventaja es que son dispositivos invasivos lo cual implica estar continuamente punzando al paciente para tomar su muestra de sangre y así conocer sus niveles de glucosa. Por tal motivo estos estudios se encaminan a reemplazar este tipo de dispositivos por otros menos traumático para el diabetico.

La diabetes en Colombia es manejada a nivel informativo y preventivo, aunque como se puede apreciar a nivel internacional las investigaciones sobre el tema son de mayor profundidad, lo cual indica mayor conciencia de la magnitud del problema y del aumento en la cantidad de personas que padecen esta enfermedad.

Del análisis de sensibilidad preliminar se puede resaltar que la forma de la respuesta del sistema depende del rango de variación en el que se encuentren los parámetros (en este caso Γ_{HGP} y Γ_{HGL}). Si la variación se encuentra por debajo del 50% del valor inicial, las concentraciones de glucosa serán exponenciales decrecientes, contrario a la forma normal de la respuesta del sistema; por el contrario si la variación es superior al 50% se tienen respuestas con igual forma que las propuestas por Sorensen.

Se pudo observar que de los dos parámetros analizados el predominante es Γ_{HGP} (tasa metabólica de producción de glucosa por parte del hígado) ya que dependiendo del rango en el que se encuentre su porcentaje de variación la respuesta del sistema será una exponencial creciente (>50%) o exponencial decreciente (<50%), sin importar la variación que se tenga en el otro parámetro (Γ_{HGL}).

Se plantea la posibilidad de reducir el modelo de Sorensen prescindiendo del parámetro Γ_{HGP} (tasa metabólica de toma de glucosa por el hígado) pues no influye de manera significativa en las respuestas del sistema como se puede apreciar a lo largo del artículo. Con lo anterior se inicia una serie de análisis cuyo fin es la reducción del modelo planteado por Sorensen.

Referencias

- [1] Federación Internacional de Diabetes. <http://www.idf.org/home>
- [2] Asociación colombiana de Diabetes (ACD). <http://encolombia.com/medicina/sociedadesciencia/diabetes-home.htm>
- [3] Fundación Diabetológica Colombiana (FDC). <http://www.fdc.org.co>.
- [4] Unired. www.unired.edu.co
- [5] Pan American Health Organization. <http://www.paho.org>
- [6] V. W. Bolie, "Coefficient of normal blood glucose regulation", *Applied Physiology*, Vol 16, pp 783-788, 1961.
- [7] E. Ackerman, L.C. Gateway, J.W. Rosevear y G.D. Molnar, "Model Studies of blood glucose regulation", *Bulletin of mathematics and biophysics*. Vol 27, pp. 21-35, 1965.
- [8] R.L.Lerner, D. Porte, JR. "Acute and steady-state insulin responses to glucose in nonobese diabetic subjects". *The journal of clinical Investigation*. Volume 51 July 1972.
- [9] R.N.Bergman, C. Cobelli, Minimal modelling, partition analysis and the estimation of insulin sensitivity. *Federation Proc.* 39, 110-115, 1980.
- [10] J.T. Sorensen, "A Physiologic Model of Glucose Metabolism in Man and its use to design and asses improved insulin therapies for diabetes", PHD. Thesis, Massachusetts Institute of Technology, USA, 1985.
- [11] W.R. Puckett, "Dynamic Modelling of Diabetes Mellitus", PHD. Thesis, University of Wisconsin Madison, USA, 1992.
- [12] Michael E. Fisher. A Semiclosed-loop Algorithm for the Control of Blood Glucose Levels in Diabetic. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. Vol 38. No. 1 January 1991.
- [13] Lehmann ED. T. Deutsch. "A physiological model of glucose-insulin interaction". Annual International Conference of the

- IEEE Engineering in medicine and Biology Society. Vol. 13 No. 5, 1991.
- [14] Lehman ED, Deutsch T. "Computer assisted diabetes care: 6-years retrospective". *Comput Methods Programs Biomed.* Aug, 1996, 50(3):209-30
 - [15] Lehmann ED. "Application of information technology in clinical diabetes care". *Medical Informatics: Volume 21 Number 4 and Volume 22 Number 1.*
 - [16] R.N.Bergman. The minimal model: yesterday, today and tomorrow, in: R.N.Bergman, J.C. Lovejoys (Eds), *The minimal model approach and determination of Glucose tolerance*, LSU Press, 1997, pp 3-50.
 - [17] Lehman ED, Deutsch T. "Comportamental models for glycemic prediction and decision-support in clinical diabetes care: promise and reality. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 56, 193-204, 1998.
 - [18] R.N.Bergman. The minimal model of glucose regulation: a biography, in: J.Novotny, M.Green, R.Boston (Eds), *Mathematical modelling in nutrition and health*, Kluwer Academic/Plenum, 2001
 - [19] Lehmann ED, "The freeware AIDA interactive educational diabetes simulator". *MedSciMonit.* 2001 May-Jun;7: 504-15
 - [20] R.N.Bergman. Pathogenesis and prediction on diabetes mellitus: lessons from integrative physiology, in: Irving L. Schaeartz Lecture, *Mount Sinai J. Medicine* 60 (2002) 280-290
 - [21] R.N.Bergman, D.T. Finegood, S.E. Kahn. The evolution of Beta cells dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes, *Eur.J.Clin. Invest.* 32(suppl.3)(2002) 35-45.
 - [22] Carson Ewart, Cobelli Claudio. *Modelling Methodology for Physiology and Medicine.* Academic Press. 2001.
 - [23] M.S Ibbini, M.A. Masadeh and M.M. Bani Amer. A fuzzy logic control technique for blood glucose level in diabetics. *Proceeding (387) Biomechanics-2003.*

- [24] G. Quiroz Compeán, A. Femat Florez. "Estudio dinámico y de propiedades geométricas sobre el metabolismo de glucosa e insulina en diabéticos tipo I". Trabajo de investigación de maestría. Instituto Potosino de Investigación científica y aplicada A.C. Mexico. Julio de 2005.
- [25] A. Makoglou, J. Li, Y. Kuang. "Mathematical models and software tools for the glucose-insulin regulatory system and diabetes: an overview". *Applied Numerical Mathematics* 56 (2006) 559-573.
- [26] D. U. Campos-Delgado*, Member, IEEE, M. Hernández-Ordoñez, R. Femat, and A. Gordillo-Moscoso. Fuzzy-Based Controller for Glucose Regulation in Type-1 Diabetic Patients by Subcutaneous Route. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, VOL. 53, NO. 11, NOVEMBER 2006. pp. 2201-2210.
- [27] Owens, C. Zisser, H. Jovanovic, L. Srinivasan, B. Bonvin, D. Doyle, J. Run-to-run control of blood glucose concentrations for people with type I diabetes mellitus. *Biomedical engineering, IEEE Transactions*. Volume 53. Issue 6. pp 996-1005. June 2006.
- [28] Kovacs, Levente Palncz, Bela Benyo, Balanz Torok, Lazlo Benyo, Zoltan. Robust Blood-Glucose control using Matemática. *Engineering in medicine and biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE*.
- [29] Kovacs, Levente, Balzs Kulcsar, Benyo Zoltan. On The Use of Robust Servo Control in Diabetes under Intensive Care. 3rd Romanian-Hungarian Joint Symposium on Applied Computational Intelligence (SACI) to be held on May 25-26, 2006 in Timisoara, Romania.
- [30] Kovacs Levente, Balzs Kulcsár. LPV Modelling of type 1 Diabetes Mellitus. 8th International Symposium of Hungarian Researchers on Computational Intelligence and Informatics. 2007
- [31] Frederick Chee, Tyrone Fernando. Closed Loop Control of Blood Glucose. *LINCIS: Lecture Notes in Control and Information Sciences*. Springer. 2007.