

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.38.3.9](https://doi.org/10.17488/RMIB.38.3.9)

Desarrollo de una Interfaz Visual del Metabolismo de Glucosa Basada en Modelos Matemáticos Compartimentales

Development of a Visual Interface of Glucose Metabolism Based on Compartment Mathematical Models

A. A. Olay-Blanco¹, G. Quiroz-Compeán¹

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, FIME, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

RESUMEN

La diabetes es una pandemia mundial cuya incidencia ha aumentado en las últimas décadas. Por tal motivo, es prioritario proponer estrategias para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Uno de los enfoques recientes en el tratamiento de la diabetes es el monitoreo continuo, el cual permite tener suficiente información sobre el estado metabólico del paciente a lo largo del día. Esta información puede servir para simular pacientes virtuales que sean herramientas para proponer estrategias de tratamiento. Por tanto, el objetivo de esta investigación es proponer una interfaz visual que simule pacientes virtuales, a partir de un conjunto de modelos matemáticos compartimentales que permiten ingresar parámetros del metabolismo y modificaciones en el tratamiento. El desarrollo de la interfaz se realizó en MATLAB® y simula tres tipos de pacientes (sano, diabético tipo I y diabético tipo II). Los resultados muestran una interfaz que presenta de manera ilustrativa el funcionamiento de los modelos matemáticos y permite una visualización del estado metabólico del paciente; así como el manejo de medicamentos e ingesta. Una limitante de esta investigación es la validación de la interfaz con datos experimentales de los tres tipos de pacientes. Una vez validada, esta herramienta aportaría en el desarrollo de tecnología *in silico* para la generación de pacientes virtuales.

PALABRAS CLAVE: Diabetes; modelado matemático de metabolismo de glucosa; interfaz visual; paciente virtual.

ABSTRACT

Diabetes is a pandemic disease whose incident rate has been rising in the last decades. Therefore, it is important to propose strategies for its diagnosis, treatment and monitoring. One of the recent approaches on diabetes treatment is the continuous monitoring, which provides enough information about the metabolic state of the patient throughout the day. This information can be used to simulate virtual patients which are useful tools in treatment strategies. Thus, the objective of this research is to propose a visual interface to simulate virtual patients, this is based on compartmental mathematical models considering changes in metabolic parameters and treatment modifications. The interface was made in MATLAB® and simulates three kinds of patients (healthy, type I diabetic, type II diabetic). The results show an interface that presents the functionality of the mathematical models in an illustrative way and it allows the visualization of the metabolic state of the patient; as well as the medication usage and meal intake. A limitation of this approach is the validation of the interface with experimental data of the three kinds of patients. Once it was validated, this tool could contribute to the development of *in silico* technology to generate virtual patients.

KEYWORDS: Diabetes; glucose metabolism modeling; visual interface; virtual patient.

Correspondencia

DESTINATARIO: Ana Alejandra Olay Blanco

INSTITUCIÓN: Universidad Autónoma de Nuevo León, FIME

DIRECCIÓN: Ave. Pedro de Alba S/N, Cd. Universitaria, C.P.

66455, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México

CORREO ELECTRÓNICO: ana.olaybl@uanl.edu.mx

Fecha de recepción:

31 de mayo de 2017

Fecha de aceptación:

21 de agosto de 2017

INTRODUCCIÓN

Según las últimas cifras reportadas por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés de *International Diabetes Federation*) en la actualidad existen más de 514 millones de personas alrededor del mundo que padecen algún tipo de diabetes y se espera que para el 2040 la cifra aumente a 642 millones de personas. De los tres tipos de diabetes más comunes el que tiene mayor prevalencia en la actualidad es la diabetes tipo 2. En los países con mayor ingreso económico del total de adultos que padece diabetes, cerca del 91% son diabéticos tipo 2, esto sin considerar a los pacientes no diagnosticados [1]. Observando los datos por regiones, Norte América y el Caribe tiene 12.9% de la población adulta afectada por algún tipo de diabetes, esta región tiene la prevalencia mayor de diabetes comparada con las demás regiones. En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2016, la prevalencia del país fue de 7.2% en 2006 a 9.4% en 2016 en personas mayores de 20 años. De las personas afectadas, sólo el 87.8% contestó que llevaba algún tratamiento para el control del padecimiento; del total de diabéticos encuestados, el 46.4% no realiza alguna medida preventiva para evitar o retrasar las complicaciones derivadas de la diabetes [2].

Debido al impacto que tiene esta enfermedad en la salud pública, se han ido desarrollando diferentes metodologías para apoyar a la ciencia médica en el entendimiento de este padecimiento, una de ellas es el modelado matemático. Dependiendo del propósito y del proceso biológico que se desee reproducir, los modelos matemáticos de diabetes pueden ser clasificados en clínicos y no clínicos [3]. Los modelos clínicos son de estructura matemática sencilla y emulan datos clínicos considerando sólo la descripción sistémica del cuerpo humano [4, 5, 6]; mientras que los no clínicos son de estructura matemática más compleja y se basan en el conocimiento y la descripción mecanicista de los procesos fisiológicos que dan lugar al metabolismo de glucosa [7, 8, 9]. Los modelos clínicos se utilizan como herra-

mientas de diagnóstico y se enfocan en la sensibilidad y secreción de la insulina, la efectividad de la glucosa y la funcionalidad de las células beta [10]. Éstos han sido desarrollados a partir de pruebas de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT, por sus siglas en inglés de *intravenous glucose - tolerance test*), dando a lugar los modelos mínimos, y sus modificaciones [5]. También existen modelos que se enfocan en la progresión de la enfermedad, basándose en la funcionalidad de las células beta, por lo que se usan más en diabetes tipo 2 [11].

Respecto a los modelos no clínicos, el enfoque es modelar los procesos fisiológicos de los principales órganos relacionados con el metabolismo de glucosa, para analizar la forma en que los órganos interactúan entre sí. En el modelado fisiológico generalmente se propone dividir el cuerpo humano en compartimentos, en donde cada compartimento representa un órgano y se analiza la variación en el tiempo de las concentraciones de glucosa en cada uno de ellos. Por ejemplo, el modelo propuesto por Tiran *et al.*, describe la dinámica de la insulina y la glucosa en los principales órganos involucrados en el proceso: cerebro, corazón, estómago, hígado, riñones y tejidos periféricos (músculo y grasa) y la interconexión entre ellos por medio del sistema circulatorio [12]. Del anterior, Sorensen propuso otro modelo que detalla el metabolismo de glucosa y su regulación por insulina y glucagón en los mismos ocho órganos y tejidos involucrados en el proceso [8]. Los modelos no clínicos permiten predecir el comportamiento dinámico del metabolismo de glucosa, lo cual puede ser usado para mejorar el tratamiento de la diabetes.

Una aplicación de los modelos matemáticos en el desarrollo de herramientas para mejorar el tratamiento de la diabetes son los pacientes virtuales (o modelos *in silico*) [13]. Respecto a diabetes tipo 1, existe un mayor desarrollo de estas herramientas. Un ejemplo de ello es el llamado *UVA/PADOVA Type I Diabetes Simulator* desarrollado por Cobelli *et al.* el cual cuenta con una

población base de 300 sujetos (100 adultos, 100 adolescentes y 100 niños) que usando datos reales simula pacientes con diabetes tipo 1. Además, este simulador incluye un sensor simulado de monitoreo continuo de glucosa y un simulador de liberación de insulina. Este modelo *in silico* fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (U.S. FDA, por sus siglas en inglés de *United States Food and Drug Administration*) como sustituto de pruebas preclínicas realizadas en animales [14]. Posteriormente los desarrolladores del UVA/PADOVA propusieron modificaciones a este simulador, las cuales incluyen mejoras en el modelo de cinética de glucosa en hipoglicemia e incorporación de la cinética y secreción de glucagón, además de nuevas reglas para la determinación de insulina en función de la tasa de ingesta de carbohidratos y el factor de corrección de los pacientes virtuales [15]. Dado lo anterior, el objetivo de esta investigación es contribuir en el desarrollo de herramientas computacionales que ayuden en la comprensión del metabolismo de glucosa y su uso en el tratamiento de diabetes. Por lo tanto se propone un programa computacional que simule la evolución temporal de la concentración de glucosa en sangre, a partir de un conjunto de modelos matemáticos compartimentales. Esta herramienta permitiría observar de una manera gráfica dicha evolución, así como ingresar datos del metabolismo del paciente. Estos registros podrían ayudar posteriormente en la personalización de los tratamientos.

METODOLOGÍA

Modelos Matemáticos Compartimentales del Metabolismo de Glucosa

En investigación se consideran tres modelos matemáticos que describen el metabolismo de la glucosa, desde distintos enfoques: un modelo mínimo [5], un modelo que considera la ingesta alimenticia [16], y otro modelo que considera la administración de insulina por vía subcutánea [17]. Los tres esquemas modelan el balance de materia (glucosa e insulina) en los compar-

tamentos del cuerpo humano que cada uno de ellos proponen. A continuación se describen los principales detalles de los modelos.

Modelo Mínimo de Metabolismo de Glucosa

Este modelo propuesto por Cobelli *et al.* modela el metabolismo de la glucosa considerando su relación con la insulina plasmática. En este modelo se proponen dos compartimentos en donde se analizan las tasas de cambio de glucosa e insulina. El balance de insulina considera como término de producción a la insulina plasmática que ingresa al compartimento a una cierta tasa (ver Figura 1, izquierda). La insulina disponible está relacionada con el compartimento de la glucosa ya que promueve los términos de producción hepática en el compartimento de la glucosa; así como el consumo hepático y de tejidos periféricos [5]. El balance de glucosa se obtiene a partir del balance neto de glucosa hepática y un término de absorción de glucosa en tejidos periféricos (ver Figura 1, centro). Las ecuaciones que modelan tanto el balance de la glucosa como de la insulina son las siguientes:

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

$$\frac{dX}{dt} = p_2X + p_3I(t), \quad (2)$$

donde G (mg/dl) es la concentración de glucosa, $X = (k_4 + k_6)I$, I ($\mu U/ml$) es la concentración de insulina en un compartimento remoto de plasma, $I(t)$ es la concentración de insulina plasmática y $p_1 = -(k_1 + k_5)$, $p_2 = -k_3$, $p_3 = k_2(k_4 + k_6)$, $p_4 = B_0$. La ecuación (1) considera el balance neto de glucosa hepática $B = B_0 - (k_5 + k_6 I)G$ y la absorción de glucosa en tejidos periféricos $Up = (k_1 k_4 I)G$; donde, B_0 es el balance neto esperado cuando la concentración de glucosa plasmática es extrapolada a 0; k_1 , k_4 , k_5 , k_6 (min^{-1}) representan las tasas fraccionales de volumen. Mientras que la Ecuación (2) considera los

términos de producción $k_2 I(t)$ y el término de consumo $k_3 I'$. Después de definir la insulina en el compartimento remoto $X = (k_4 + k_6)I'$ y de realizar operaciones algebraicas, se obtienen las Ecuaciones (1) y (2) en

términos de los parámetros p_1, p_2, p_3 y p_4 . En la Figura 1 se muestra una ilustración del esquema propuesto por Cobelli *et al.* que indica las principales funciones del modelo mínimo.

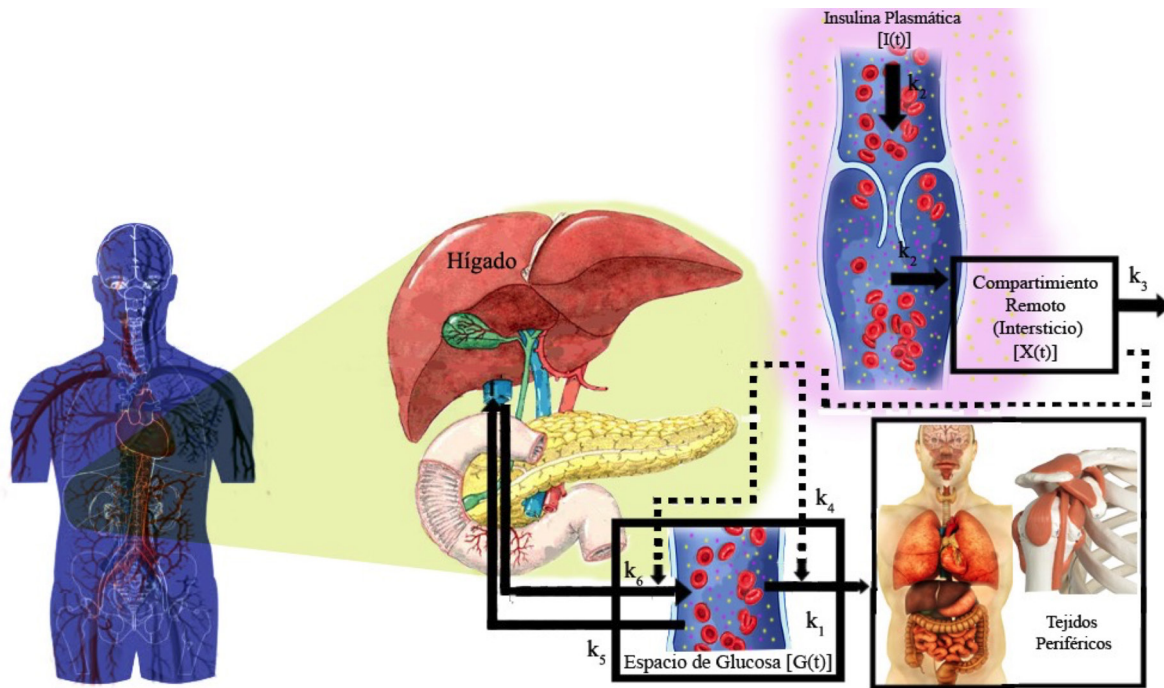


FIGURA 1. Esquema gráfico que representa el modelo mínimo de metabolismo de glucosa dependiente de insulina propuesto por Cobelli 'et al' [5].

Modelo de Metabolismo de Glucosa Considerando Ingesta Alimenticia

El segundo modelo fue propuesto por Dalla Man *et al.* y considera ingesta alimenticia, por lo cual es capaz de describir los eventos fisiológicos que ocurren después de la ingesta de alimentos. El modelo es capaz de reproducir el metabolismo después de una sola comida simple, así como de una rutina diaria de ingesta de los pacientes (desayuno, comida y cena) [16]. Dicho modelo se subdivide en los subsistemas y procesos que se describen a continuación.

El subsistema de glucosa se basa en el modelado de dos compartimentos, uno de glucosa plasmática y tejidos de equilibrio rápido y otro de glucosa en tejidos de equilibrio lento, descritos por las siguientes ecuaciones:

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

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

donde G_p (mg/kg) es la masa de glucosa en el plasma, G_t (mg/kg) es la masa de glucosa en tejidos, $G(t)$ (mg/dl) es la concentración total de glucosa en plasma obtenida por la expresión $G(t) = G_p(t)/V_G$, EGP ($mg/kg/min$) es la producción endógena de glucosa, R_a ($mg/kg/min$) es la tasa de aparición de glucosa en plasma, E ($mg/kg/min$) es la excreción renal, U_i ($mg/kg/min$) es la utilización de glucosa independiente de insulina, U_{id} ($mg/kg/min$) es la utilización de glucosa dependiente de insulina, k_1 y k_2 (min^{-1}) son tasas, y V_G (dl/kg) es el volumen

de distribución de glucosa. Las ecuaciones auxiliares para las anteriores son:

$$EGP(t) = k_{p1} - k_{p2} G(t) - k_{p3} I_d(t) - k_{p4} I_{po}(t), R_a(t) = \frac{f_{k_{abs}} Q_{gut}(t)}{BW}, U_{ii}(t) = F_{cns},$$

si

$$G_p > k_{e2},$$

entonces

$$E(t) = k_{e1} [G(t) - k_{e2}],$$

si

$$G_p \leq k_{e2},$$

entonces

$$E(t) = 0, \quad U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t))G(t)}{K_m(X(t)) + G(t)}, \quad V_m(X(t)) = V_{m0} + \frac{V_{mx}X(t)}{K_m(X(t))} \quad \text{y} \quad K_m(X(t)) = K_{m0},$$

donde k_{p1} es la EGP ($mg/kg/min$) extrapolada a cero glucosa y cero insulina, k_{p2} (min^{-1}) es la eficacia de la glucosa del hígado, k_{p3} ($mg/kg/min$ por $pmol/l$) es la amplitud de la acción de insulina en el hígado, k_{p4} ($mg/kg/min$ por $pmol/l$) es la amplitud de la entrada de la acción de insulina en el hígado, f es la fracción de absorción intestinal que aparece en el plasma, k_{abs} (min^{-1}) es la tasa constante de absorción intestinal, Q_{gut} (mg) es la cantidad de masa de glucosa en el intestino, BW (kg) peso del sujeto, F_{cns} es la utilización de glucosa del cerebro y los eritrocitos. El subsistema de insulina consta de dos compartimentos usados para describir la cinética de la insulina, dado por siguientes ecuaciones:

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = -(m_1 + m_3(t))I_1(t) + m_2I_p(t) + S(t) \quad (5)$$

$$\frac{dI_p(t)}{dt} = -(m_2 + m_4)I_p(t) + m_1I_1(t), \quad (6)$$

donde I_1 (kg) es la masa de insulina en hígado, I_p ($pmol/kg$) es la masa de insulina plasmática, I ($pmol/l$) es la concentración de insulina plasmática, y m_1 , m_2 y m_4 (min^{-1}) son tasas. Con las siguientes ecuaciones auxiliares

$$I(t) = \frac{I_p(t)}{V_l}, \quad S(t) = \gamma I_{po}(t), \quad m_3(t) = \frac{HE(t)m_1}{1-HE(t)} \quad \text{y} \quad HE(t) = -m_5S(t) + m_6.$$

El proceso de producción endógena de glucosa es descrito por las ecuaciones presentadas a continuación, consistiendo de una señal directa de glucosa y las señales retrasadas y anticipadas de insulina.

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

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

donde I_1 ($pmol/l$) es la variable auxiliar debido a la señal retardada de insulina, I_d ($pmol/l$) es una señal retrasada de insulina realizada con una cadena de dos compartimentos, y k_i (min^{-1}) es la tasa de retraso entre la señal de insulina y de la acción de insulina.

El proceso de aparición de glucosa es descrito por su tasa, la cual se basa en las tres Ecuaciones (9), (10) y (11), donde $Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t)$ representa una ecuación auxiliar. Este proceso describe el paso de la glucosa a través del estómago (que es representado por dos compartimentos, uno para la fase de sólidos y otro para la fase de trituración), y otro compartimento que describe a los intestinos.

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

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

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

donde Q_{sto1} (mg) es la cantidad de glucosa en estado sólido en el estómago, Q_{sto2} (mg) es la cantidad de glucosa en estado líquido en el estómago, k_{gri} (min^{-1}) es la tasa de fragmentación, $k_{empt}(Q_{sto})$ (min^{-1}) es la tasa constante de vaciado gástrico, k_{abs} (min^{-1}) es la tasa constante de absorción intestinal, Q_{sto} (mg) es la cantidad de glucosa en el estómago y D (mg) es la cantidad total de glucosa ingerida El proceso de utilización de la glucosa está dado por la siguiente ecuación diferencial, asumiendo dos compartimentos, uno dependiente de insulina y otro independiente de insulina.

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

donde X ($pmol/L$) es la insulina en el fluido intersticial, I_b ($pmol/kg$) es la insulina basal y p_{2U} (min^{-1}) es la tasa constante de acción de insulina en la utilización de la glucosa periférica. El proceso de secreción de la insulina pancreática es descrito por las ecuaciones (13) y (14).

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

Si $\beta(G(t)-h) \geq -S_b$, entonces

$$\frac{dY(t)}{dt} = -\alpha[Y(t) - \beta(G(t) - h)].$$

Si $\beta(G(t)-h) < -S_b$, entonces

$$\frac{dY(t)}{dt} = -\alpha Y(t) - \alpha S_b \quad (14)$$

Y la ecuación auxiliar $S_{po}(t) = Y(t) + KG + S_b$ para $G > 0$ y $S_{po}(t) = Y(t) + S_b$ para $G \leq 0$, donde γ (min^{-1}) es la tasa constante de transferencia entre la vena porta y el hígado, K ($pmol/kg$ por mg/dl) es la respuesta pancreática a la tasa de cambio de glucosa, α es el retardo entre la señal de glucosa y la secreción de insulina (min^{-1}), β ($pmol/kg$ por mg/dl) es la respuesta pancreática a la glucosa, es el nivel del umbral de glucosa superior al cual las células β comienzan a producir nueva insulina (mg/dl), el cual su valor fue establecido igual que la glucosa basal G_b para garantizar que el sistema esté en estado estable en condiciones basales. En la Figura 2 se muestra una ilustración del esquema presentado por Dalla Man *et al.* basado en las principales funciones que se ven envueltas en el modelo de glucosa e insulina considerando ingesta alimenticia.

Modelo Metabolismo de Glucosa Considerando Insulina Subcutánea

El modelo propuesto por Hovorka *et al.* está basado en tres subsistemas: glucosa, insulina y acción de la insulina inyectada por vía subcutánea. Se emplearon rastreadores de glucosa para determinar la estructura y valores de los parámetros de la cinética de la glucosa en sujetos sanos durante condiciones basales y durante una prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa [17]. Los tres subsistemas se describen a continuación.

El subsistema de glucosa consiste en la descripción de dos compartimentos, uno accesible y otro no accesible, describiendo la absorción, distribución y disposición mediante las siguientes ecuaciones.

$$\frac{dQ_1}{dt} = -\left[\frac{F_{01}^c}{V_G G(t)} + x_1(t)\right] Q_1(t) + k_{12} Q_2(t) - F_R + U_G(t) + EGP_0[1 - x_3(t)] \quad (15)$$

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

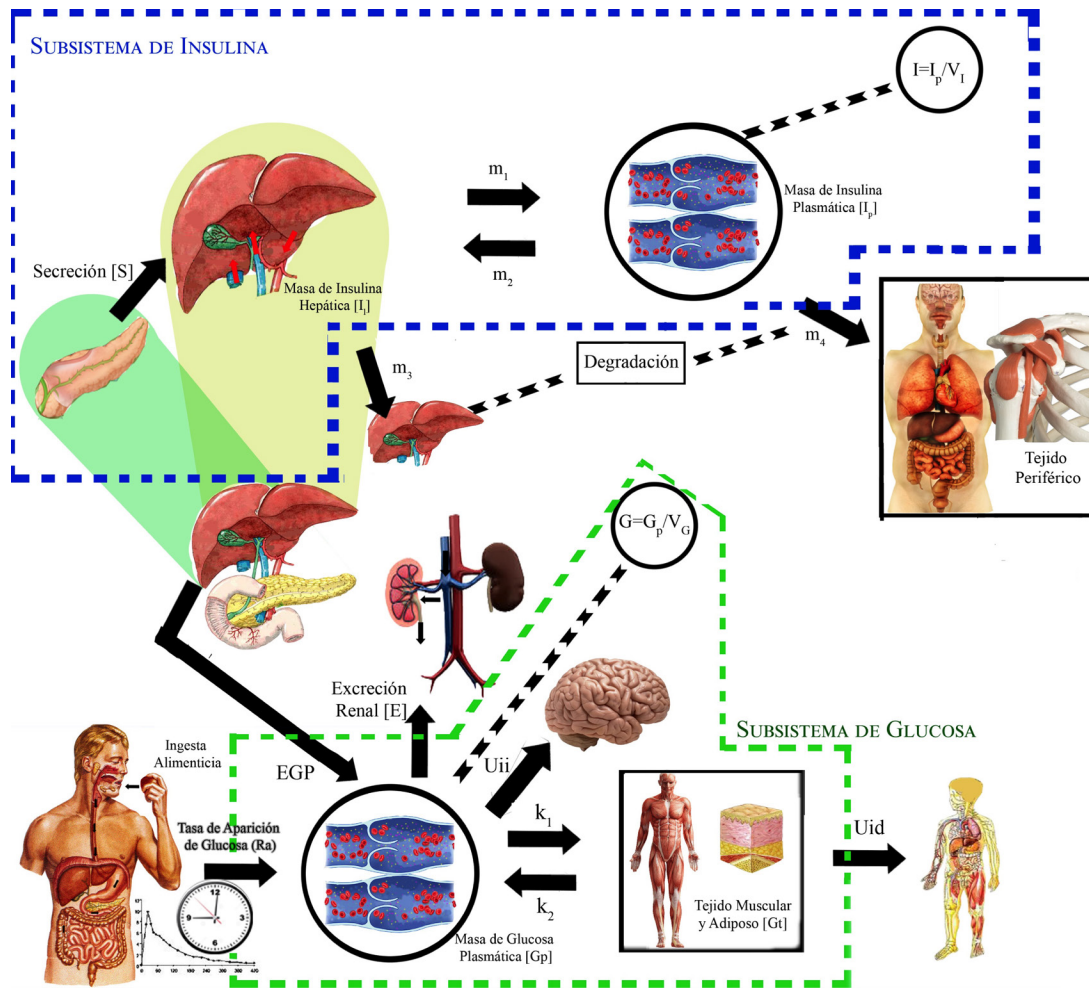


FIGURA 2. Esquema gráfico que representa el modelo de glucosa e insulina de humano sano considerando ingesta alimenticia propuesto por Dalla Man 'et al' [16].

donde Q_1 ($mmol$) representa la masa del compartimento accesible, Q_2 ($mmol$) representa la masa del compartimento no accesible, V_G ($L\ kg^{-1}$) es el volumen de distribución del compartimento accesible, k_{12} (min^{-1}) es la tasa constante de transferencia del compartimento no accesible al accesible, EGP_0 ($mmol\ kg^{-1}\ min^{-1}$) representa la producción endógena de glucosa extrapolada a la concentración cero de insulina, F_{01}^c ($mmol\ kg^{-1}\ min^{-1}$) es el flujo de glucosa no dependiente de insulina, F_R es la eliminación de glucosa renal por arriba del umbral de glucosa de $9\ mmol\ (L^{-1})$ y U_G (min^{-1}) es la tasa de absorción intestinal representada por una cadena de dos compartimentos con tasas de transferencia idénticas $1/t_{max,G}$, la cual puede ser calculada como

$$U_G = \frac{D_G A_G t e^{-t/t_{max,G}}}{t_{max,G}^2},$$

donde $t_{max,G}$ (min) es el tiempo máximo de aparición de la tasa de glucosa en el compartimento de glucosa accesible, D_G ($mmol$) es la cantidad de carbohidratos digeridos y A_G es la biodisponibilidad de los carbohidratos.

El subsistema de insulina considera el comportamiento dinámico de la concentración de insulina inyectada en el tejido periférico; además de que describe su absorción, distribución y disposición, descritas respectivamente por las Ecuaciones (17), (18) y (19).

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

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

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{U_1(t)}{V_1} - k_e I(t) \tag{19}$$

donde S_1, S_2 (mU) son una cadena de dos compartimentos que representan la absorción de la insulina de corta acción administrada subcutáneamente, $u(t)$ (mU/min) representa la administración (en bolo e infusión) de insulina, $t_{max,I}$ (min) es el tiempo máximo de absorción de insulina, k_e (min^{-1}) es la tasa fraccional de eliminación, V_1 ($L kg^{-1}$) es el volumen de distribución, $I(t)$ (mU/L) es la concentración de insulina plasmática y U_1 la tasa de absorción de insulina, que puede ser obtenida por

$$U_1 = \frac{S_2(t)}{t_{max,I}}$$

El subsistema de acción de insulina modela el transporte, disposición y producción endógena de glucosa con las siguientes ecuaciones.

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

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

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

donde x_1, x_2, x_3 representan los efectos remotos de la insulina en la distribución, eliminación y producción endógena de glucosa, k_{ai} (donde $i = 1, \dots, 3$) (min^{-1}) representa las constantes de la tasa de desactivación, k_{bi} (donde $i = 1, \dots, 3$) (min^{-1}) representa las constantes de la tasa de activación y $I(t)$ (mU/L) es la concentra-

ción de insulina plasmática. En la Figura 3 se muestra un esquema ilustrativo, modificado, del modelo de sensibilidad de la insulina, incluyendo el mecanismo de absorción subcutánea, basado en el presentado por Hovorka *et al.*

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Solución Numérica

La implementación numérica de los modelos descritos en la sección anterior se realizó en la plataforma MATLAB®, por medio del método numérico de solución *ode45*, a continuación se especifican las condiciones de simulación para cada modelo, así como también se muestran las gráficas de los resultados obtenidos.

Se realizó la simulación del modelo mínimo dado por las Ecuaciones (1) y (2), para ello se consideró el conjunto de parámetros nominales definidos en la Tabla 1, como condiciones iniciales se tomó $x(0)=[70; 0]$, el tiempo de simulación fue seleccionado de acuerdo con la respuesta dinámica típica de este tipo de sistemas, en este caso $t_{span} = [0; 180]$. Los parámetros del método de solución fueron los que tiene la herramienta *ode45* por defecto.

TABLA 1. Parámetros nominales usados en la simulación del modelo mínimo.

| Parámetro | Valor |
|-----------|--|
| p_1 | $-4.9 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ |
| p_2 | $-9.1 \times 10^{-1} \text{ min}^{-1}$ |
| p_3 | 8.96 min^{-1} |
| p_4 | 4.42 min^{-1} |
| I | $0 \frac{\mu U}{ml}$ |

En la Figura 4 se muestran las gráficas de $G(t)$ (glucosa) y $X(t)$ (insulina) obtenidas en la simulación. En la Figura 5 se comparan dos gráficas de glucosa, la pri-

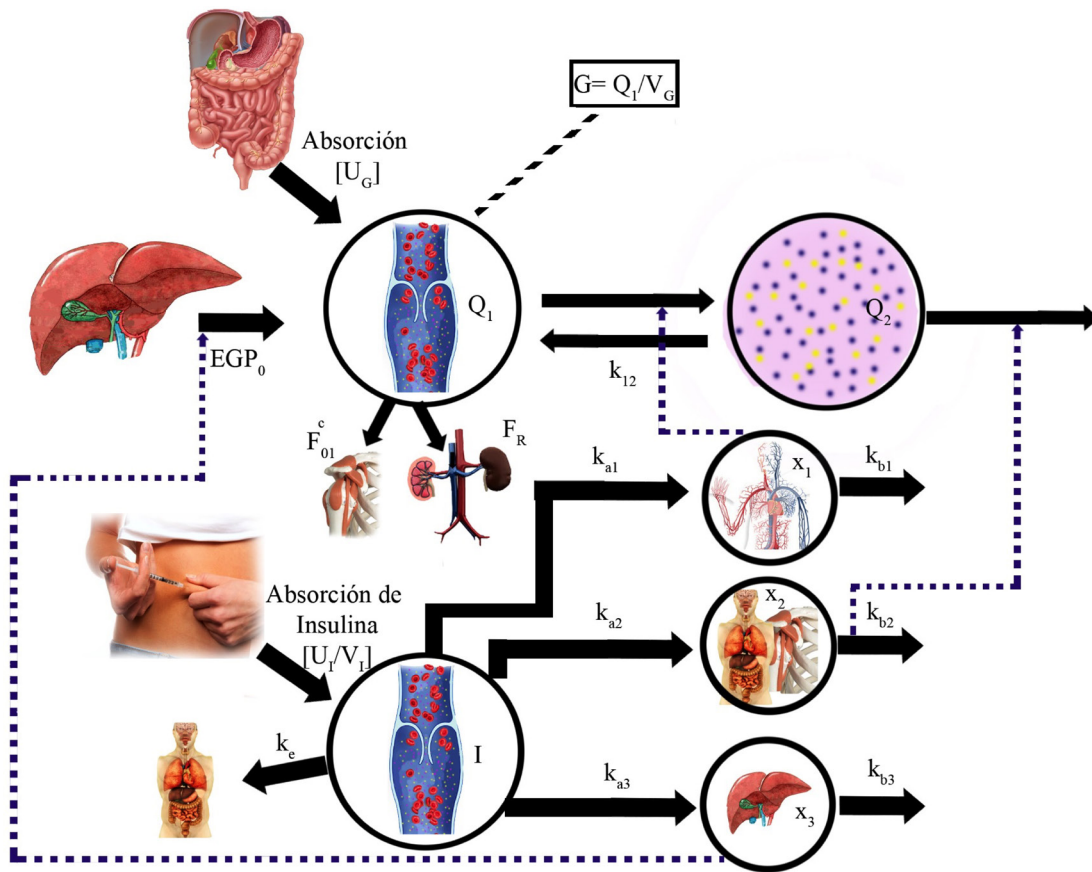


FIGURA 3. Esquema gráfico que representa el modelo de sensibilidad a la insulina con absorción subcutánea propuesto por Hovorka 'et al' [17].

mera, en color negro, obtenida por medio de la simulación del modelo contra la segunda, en color azul, que representa los datos experimentales obtenidos en el Experimento 4 de [5]. La simulación del modelo que considera ingesta alimenticia dado por el sistema de

ecuaciones (3)-(14), fue realizada considerando condiciones iniciales dadas por $x_0 = [78; 0; 0; 6; 0; 0; 0; 0; 0; 0; 2.328; 0]$ y un tiempo de simulación de $t_{span} = [0; 400]$. En la Tabla 2 se definen los parámetros nominales utilizados para la simulación.

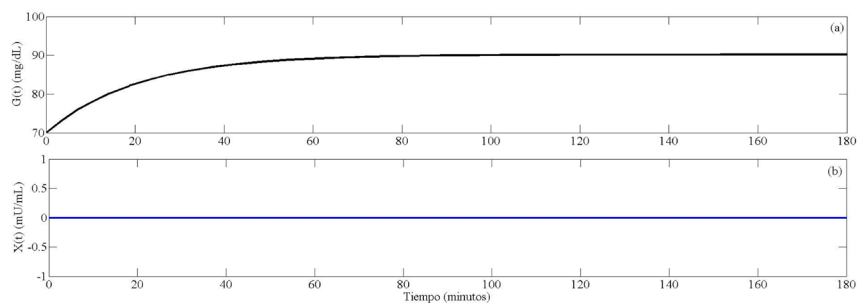


FIGURA 4. Gráficas obtenidas en la simulación del modelo mínimo. (a) Gráfica de glucosa $G(t)$ (línea negra) y (b) gráfica de insulina $X(t)$ (línea azul).

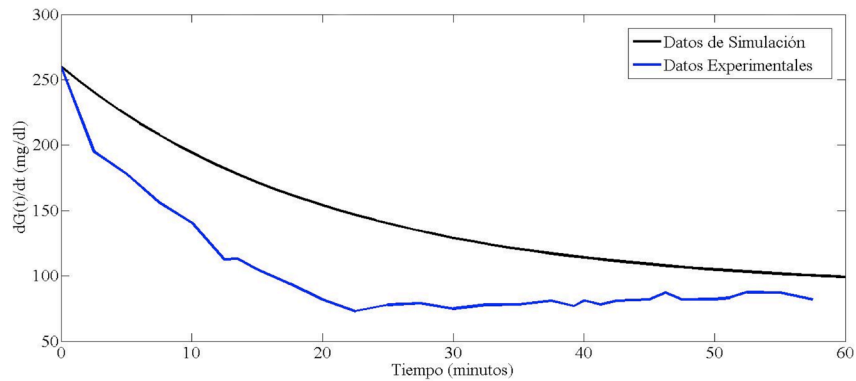


FIGURA 5. Comparación de gráficas de $G(t)$ con el modelo mínimo simulado (línea negra) y datos experimentales reportados en [5] (línea azul).

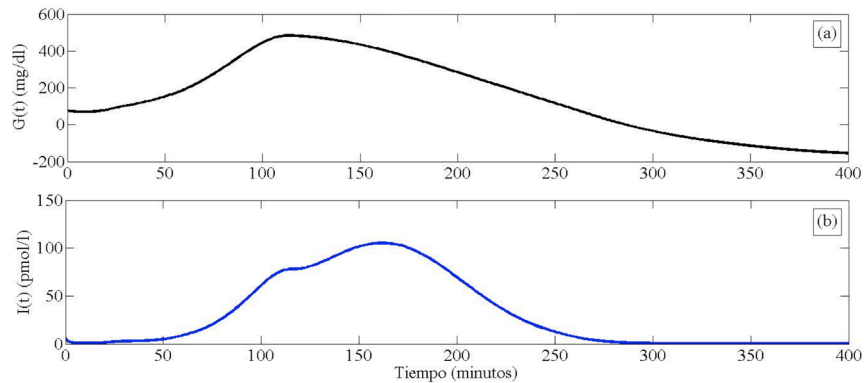


FIGURA 6. Gráficas obtenidas en la simulación del modelo de glucosa e insulina de humano sano considerando ingesta alimenticia. (a) Gráfica de glucosa plasmática $G(t)$ y (b) gráfica de insulina plasmática $I(t)$.

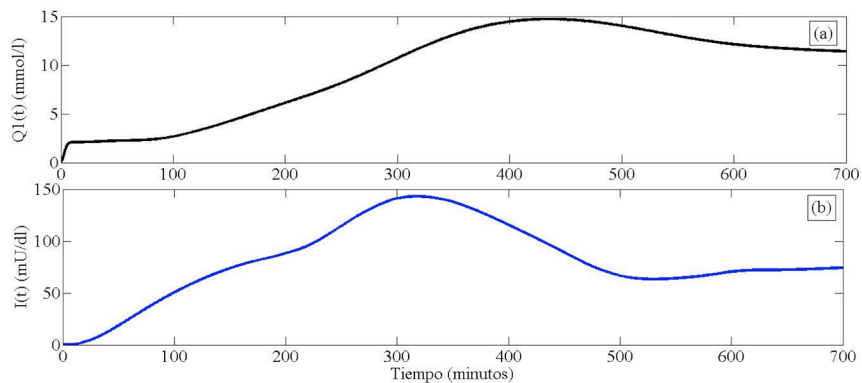


FIGURA 7. Gráficas obtenidas en la simulación del modelo de metabolismo de glucosa considerando absorción subcutánea de insulina. (a) Gráfica de la masa del compartimento accesible de glucosa $Q1(t)$ y (b) gráfica de la concentración de insulina plasmática $I(t)$.

TABLA 2. Parámetros nominales usados en la simulación del modelo considerando ingesta alimenticia.

| Parámetro | Valor |
|-----------|---|
| k_1 | 0.065 min^{-1} |
| k_2 | 0.079 min^{-1} |
| V_1 | 0.05 L/kg |
| m_1 | 0.190 min^{-1} |
| m_2 | 0.484 min^{-1} |
| m_4 | 0.194 min^{-1} |
| m_5 | $0.0304 \text{ min kg/pmole}$ |
| m_6 | 0.6471 |
| HE_b | 0.6 |
| k_{abs} | 0.057 min^{-1} |
| k_{gri} | 0.0558 min^{-1} |
| F | 0.90 |
| k_{p1} | 2.70 mg/kg/min |
| k_{p2} | 0.0021 min^{-1} |
| k_{p3} | $0.009 \text{ mg/kg/min por pmole/l}$ |
| k_{p4} | $0.0618 \text{ mg/kg/min por pmole/kg}$ |
| K_i | 0.0079 min^{-1} |
| F_{ens} | 1 mg/kg/min |
| V_{mx} | 2.50 mg/kg/min |
| K_{m0} | $0.047 \text{ mg/kg/min por pmole/l}$ |
| p_{2U} | 0.0331 min^{-1} |
| K | $2.30 \text{ pmole/kg por (mg/dl)}$ |
| α | 0.050 min^{-1} |
| β | $0.11 \text{ pmole/kg/min por mg/dl}$ |
| γ | 0.5 min^{-1} |
| k_{e1} | 0.0005 min^{-1} |
| k_{e2} | 339 mg/kg |
| D | 0 mg |

En la Figura 6 se muestran las gráficas de $G(t)$ (glucosa plasmática) e $I(t)$ (insulina plasmática) obtenidas en la simulación.

La simulación del modelo considerando inyección subcutánea de insulina definida por el sistema de ecuaciones (15)-(22), con condiciones iniciales $x_0 = [0.1249; 0.0941; 0; 0; 0; 0; 0.7665; 0.9519; 0.8473]$ y un tiempo de simulación de $t_{span} = [0; 700]$. En la Tabla 3 se definen los parámetros nominales utilizados para dicha simulación.

En la Figura 7 se muestran las gráficas de (a) $Q_1(t)$ (masa del compartimento accesible de glucosa) y (b) $I(t)$ (concentración de insulina plasmática) obtenidas en la simulación. Así como en la Figura 8 se puede observar una comparación de la gráfica de $I(t)$ con la infusión de insulina administrada [17].

TABLA 3. Parámetros nominales usados en la simulación del modelo que considera inyección subcutánea de insulina.

| Parámetro | Valor |
|-------------|--|
| F_{01} | $0.0097 \text{ mmolekg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ |
| BW | 82 kg |
| EGP_0 | $0.0161 \text{ mmolekg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ |
| k_{12} | 0.066 min^{-1} |
| D_G | 0 mmole |
| k_{a1} | 0.006 min^{-1} |
| k_{a2} | 0.06 min^{-1} |
| A_G | 0.8 |
| $t_{max,1}$ | 40 min |
| k_e | 0.138 min^{-1} |
| V_1 | 0.12 L kg^{-1} |

Interfaz Visual

Una vez que se realizaron las simulaciones de los modelos, se diseñó y desarrolló la interfaz que se encarga de presentar de una manera más intuitiva y amable la simulación de los modelos, además la interfaz permite que se puedan trabajar con datos obtenidos en experimentos como concentraciones de glucosa e insulina inyectada. El desarrollo de la interfaz visual también se llevó a cabo en MATLAB®, usando la herramienta de diseño de interfaz gráfica de usuario (GUIDE por sus siglas en inglés de *Graphic User Interface Development Environment*). La interfaz inicia con una ventana principal, ilustrada en la Figura 9, en la cual se encuentra un menú de opciones para el usuario donde puede escoger alguno de los tres modelos de metabolismo de glucosa que se programaron.

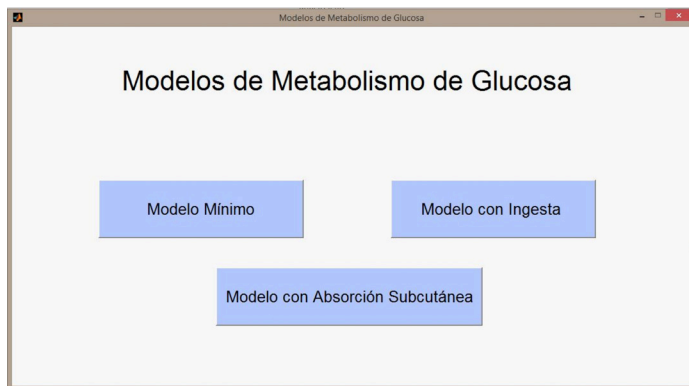


FIGURA 9. Ventana principal de la interfaz.

Sin importar el modelo que se seleccione, la estructura es muy similar entre ellos, teniendo cinco secciones sobresalientes: 'Parámetros de Simulación', 'Botones de Comandos', 'Gráficas de Simulación', 'Muestra Gráfica de Concentración de Glucosa e Insulina', y 'Regresar al Menú', las cuales se muestran en la Figura 10.

En la sección de 'Parámetros de Simulación' (ver Figura 11) es donde el usuario introduce los datos que se requieren para comenzar la simulación, entre los que se encuentran: tiempo final de simulación, condiciones iniciales del modelo (varía la cantidad dependiendo del

modelo a simular), el nombre del archivo .mat que contiene el o los vectores de datos experimentales obtenidos de insulina y glucosa (según sea el caso, y es necesario expresar la extensión del archivo), y finalmente los nombres de los vectores que contengan los datos a usar en la simulación. La sección 'Botones de Comandos' se usa para establecer el inicio de la simulación (botón 'Ejecutar'), y cuando la simulación se haya detenido o simplemente no esté siendo ejecutada, se pueda limpiar las casillas de datos de los parámetros con el botón 'Reset'. En la parte inferior de la ventana, se encuentra la sección de 'Gráficas de Simulación', la cual se puede apreciar en la Figura 12, donde se muestran las gráficas del resultado de simulación para glucosa (izquierda) e insulina (centro) y a la derecha de ellas se muestran los vectores de datos graficados.

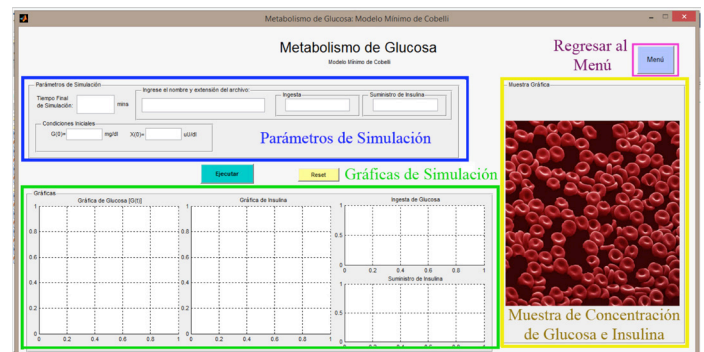


FIGURA 10. Secciones generales de la ventana de simulación de la interfaz.

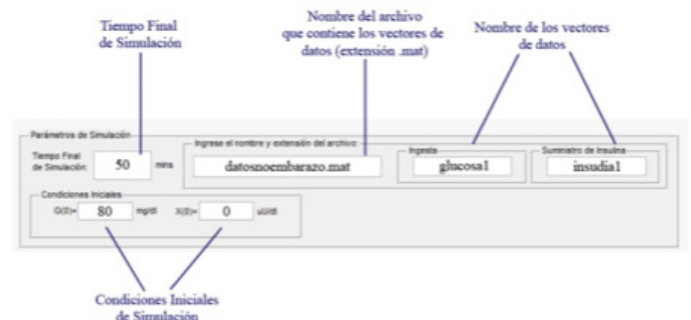


FIGURA 11. Sección de parámetros de simulación.

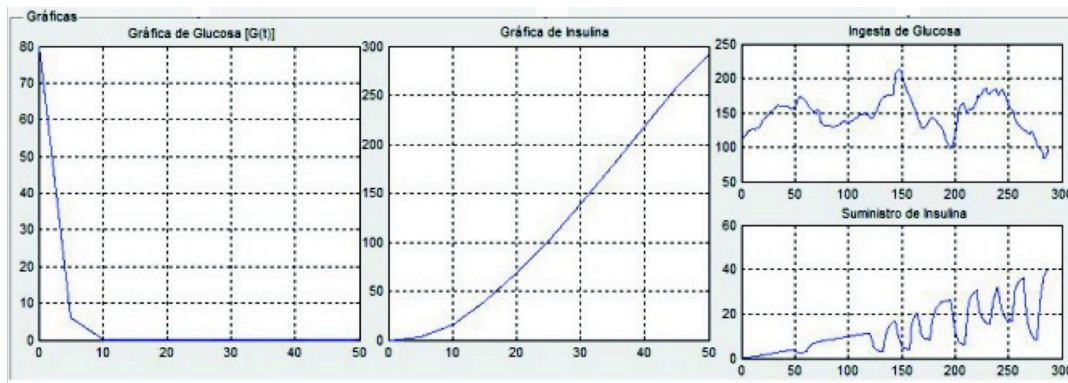


FIGURA 12. Gráficas de simulación. Gráfica de la glucosa simulada (izquierda), gráfica de la insulina simulada (centro) y gráfica de los vectores de datos experimentales (derecha).

A la derecha de la pantalla principal de simulación en la interfaz se encuentra la sección de 'Muestra Gráfica de Concentración de Glucosa e Insulina', ilustrado por la Figura 13, donde se muestra una imagen que representa una muestra sanguínea y, después de terminada la simulación, se muestra la concentración de insulina (indicadores amarillos) y glucosa (indicadores azules). Por último, el botón 'Menú' es el encargado de llevar de vuelta al usuario al menú principal de opciones de modelos sin cerrar la ventana del modelo con que se estaba trabajando.

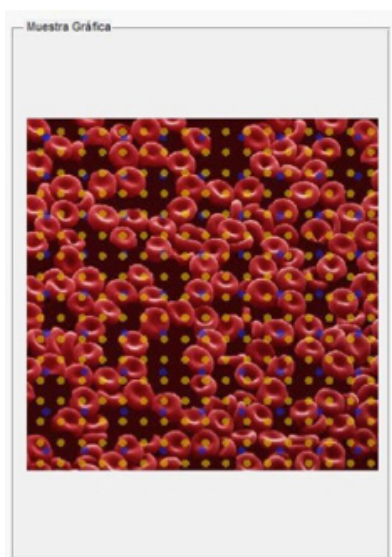


FIGURA 13. Muestra gráfica de concentración de glucosa e insulina.

Discusión

El proceso de metabolismo de glucosa se puede resumir en que, si el nivel de glucosa se incrementa habrá una respuesta de secreción de insulina hasta que el nivel de glucosa regrese a valores euglicémicos. El modelo mínimo modela la tasa de cambio de la glucosa plasmática (Ecuación (1)) en función de la producción interna de glucosa (hepática) y el consumo por el tejido hepático y periférico promovido por la acción de la insulina disponible en plasma (Ecuación (2)). Por otra parte, el modelo que considera ingesta alimenticia, incluye una descripción más detallada de la tasa de cambio de glucosa plasmática, considerando dos compartimentos (Ecuaciones (3) y (4)). El efecto de la insulina en la producción hepática de glucosa (producción endógena) se representa por las Ecuaciones (7) y (8). La aparición de glucosa debida a la ingesta se modela en las Ecuaciones (9), (10) y (11), mientras que la utilización de glucosa por tejidos se modela en la Ecuación (12). Por otro lado, la tasa de cambio de la insulina plasmática se modela con las Ecuaciones (5) y (6), mientras que la secreción de insulina pancreática se modela con las Ecuaciones (13) y (14). Finalmente en el modelo de inyección subcutánea de insulina, se consideran dos ecuaciones para modelar la tasa de cambio de la glucosa plasmática Ecuaciones (15) y (16). El proceso de absorción insulina inyectada por vía subcutánea se representa en las Ecuaciones (17) y (18). La tasa de cambio de la insulina

plasmática se presenta por la Ecuación (19). Las tasas de transporte, disposición y producción endógena de glucosa en función de la insulina plasmática, se representan por las Ecuaciones (20), (21) y (22), respectivamente. Como se puede observar en este resumen, los tres modelos tienen como objetivo modelar las tasas de cambio de glucosa e insulina plasmática y su relación entre ellas. Los tres modelos consideran el término de producción endógena (o hepática) de glucosa, así como el consumo de glucosa por tejidos (hepático y periférico). Sin embargo, los modelos difieren en el detalle matemático de dichos procesos, siendo el modelo de Cobelli *et al.* el más simple, ya que no considera alguna fuente de disposición de insulina plasmática; mientras que el modelo de Dalla Man *et al.*, considera un subsistema de secreción pancreática de insulina como fuente de producción en el compartimento de la insulina plasmática; por su parte Hovorla *et al.*, considera un subsistema de absorción de insulina subcutánea como fuente de producción en el compartimento de insulina plasmática. El modelo propuesto por Dalla Man *et al.*, incluye además una fuente de glucosa externa (ingesta de alimentos) al compartimento de glucosa plasmática.

Al observar los resultados de la simulación para el modelo mínimo, dado a que no hay entrada de insulina, se tiene sólo la acción de la glucosa, esto puede ser visto como una adaptación sencilla a un modelo para pacientes diabéticos tipo 1. Además los datos experimentales comparados con la gráfica de simulación, ambos del compartimento de glucosa, muestran una similitud en cuanto a forma de comportamiento, aunque es notorio que existe un error que es necesario disminuir (ver Figura 5). En cuanto al modelo que considera ingesta alimenticia, se puede observar el comportamiento de la glucosa a través del tiempo, lo cual nos permite ver la metabolización postprandial (ver Figura 6). De manera similar se presentan los resultados del modelo con absorción subcutánea de insulina. Al tener una curva de glucosa, podemos observar cómo va cambiando dependiendo de la insulina (ver

Figura 7); esto es, cómo va metabolizándose la glucosa conforme aumenta a la cantidad de insulina en el plasma. Además de analizar la insulina en el sistema dependiendo de la administrada vía subcutánea. Teniendo en cuenta los resultados anteriores, se puede considerar que los tres diferentes modelos están listos para pasar a su validación y ajuste de parámetros para una población de interés. Con ello se podrían reproducir como pacientes virtuales para pruebas *in silico*.

CONCLUSIONES

La aplicación de los modelos antes presentados en una interfaz visual hace que su manejo se presente de una manera más accesible y amigable para los especialistas. Además, la interfaz permite representar diferentes procesos del metabolismo de glucosa, por ejemplo, si sólo interesa conocer las tasas de cambio de glucosa y/o insulina plasmática, o bien cómo éstas pueden modificarse cuando hay una ingesta de alimentos o una inyección de insulina por vía subcutánea, como ya se describió en la subsección de Discusión. Los modelos presentados también permiten representar tres tipos de pacientes: sujetos sanos (modelo mínimo), pacientes con diabetes tipo 2 (modelo que considera ingesta alimenticia) y pacientes con diabetes tipo 1 (modelo que considera inyección subcutánea de insulina).

Debido a la versatilidad del lenguaje de programación que presenta MATLAB® la estructura está preparada para, en un futuro, poder agregar diferentes modelos. Lo anterior también da lugar a una segunda etapa de trabajo en la cual, con parámetros estandarizados, se tenga una interfaz de paciente virtual que pueda predecir después de cierto tiempo el comportamiento de dicho padecimiento. Con ello se da pie a la mejora de los actuales tratamientos para pacientes diabéticos.

Financiamiento

Los autores agradecen al CONACYT por el financiamiento para la realización de este trabajo, a través del proyecto 220187.

REFERENCIAS

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas: seventh edition. International Diabetes Federation. 2015. <http://www.diabetesatlas.org>
- [2] Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino. 2016. 48-54
- [3] Ajmera I, Swat M, Laibe C, Le Novère. The impact of mathematical modeling on the understanding of diabetes and related complications. *ASCPT*. 2013 Jul 10; 2(7): 1-14. Available from: [10.1038/psp.2013.30](https://doi.org/10.1038/psp.2013.30)
- [4] Bolie VW. Coefficients of normal blood regulation. *J. Appl. Physiol.* 1961 Sep 01; 16(5):783-788.
- [5] Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1979 Jun 01; 236(6):E667.
- [6] Mari A. Mathematical modeling in glucose metabolism and insulin secretion. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2002 Sep; 5(5): 495-501. Available from: [10.1097/00075197-200209000-00007](https://doi.org/10.1097/00075197-200209000-00007)
- [7] Tiran J, Avruch LI, Albisser AM. A circulation and organs model for insulin dynamics. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1979 Oct 01; 237(4): G331-G339.
- [8] Sorensen JT. A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes [Doctoral dissertation]. Massachusetts Institute of Technology; 1985.
- [9] Landersdorfer CB, Jusko WJ. Pharmacokinetic/pharmacodynamics modeling in diabetes mellitus. *Clin. Pharmacokinet.* 2008 Jul; 47(7):417-448. Available from: 00003088-200847070-00001
- [10] Cobelli C, Man CD, Sparacino G, Magni L, De Nicolao G, Kovatchev G. Diabetes: models, signals and control. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 2009 Dec 22; 2: 54-96. Available from: [10.1109/RBME.2009.2036073](https://doi.org/10.1109/RBME.2009.2036073)
- [11] Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM.* 2003 Apr 01; 96(4): 28-288. Available from: [10.1093/qjmed/hcg040](https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg040)
- [12] Albisser AM, Yamasaki Y, Broekhuysse, Tiran J. Hypercomplex models of insulin and glucose dynamics: Do they predict experimental results? *Ann Biomed Eng.* 1980 Jul; 8(4-6): 539-557. Available from [10.1007/BF02363452](https://doi.org/10.1007/BF02363452)
- [13] Wilinska ME, Hovorka R. Simulation models for in silico testing of closed-loop glucose controllers in type 1 diabetes. *Drug Discov Today Dis Mod.* 2008 Winter; 5(4):289-298. Available from: [10.1016/j.ddmod.2009.07.005](https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2009.07.005)
- [14] Kovatchev BP, Breton M, Dalla Man C, Cobelli C. In Silico preclinical trials: a proof of concept in closed-loop control of type 1 diabetes. *JDST.* 2009 Jan 01; 3(1): 44-55. Available from: [10.1177/193229680900300106](https://doi.org/10.1177/193229680900300106)
- [15] Dalla Man C, Micheletto F, Lv D, Breton M. The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator. *JDST.* 2014 Jan 01; 8(1):26-34. Available from: [10.1177/1932296813514502](https://doi.org/10.1177/1932296813514502)
- [17] Man CD, Rizza R, Cobelli C. Meal simulation model of glucose-insulin system. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2007 Sep 17;54(10):1740-1749. Available from: [10.1109/TBME.2007.893506](https://doi.org/10.1109/TBME.2007.893506)
- [17] Hovorka R, Canonico V, Chassin LJ, Haueter U, Massi-Benedetti M, Federici MO, et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas.* 2004 Jul 22;25(4):905. Available from: [10.1088/0967-3334/25/4/010](https://doi.org/10.1088/0967-3334/25/4/010)