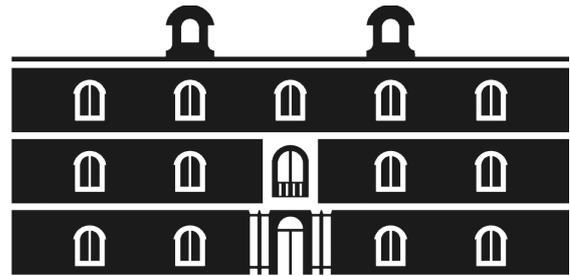


Universidad
Politécnica
de Cartagena



industriales

etsii UPCT

Ampliación de un modelo matemático incluyendo la actividad física para la predicción de los niveles de glucosa en sangre de forma continua en pacientes diabéticos

Titulación: Ingeniería Industrial
Intensificación: Sistemas Eléctricos
Alumno/a: Víctor Morales Esteras
Director/a/s: Miguel Almonacid Kroeger

Cartagena, 29 de Septiembre de 2017

**AMPLIACIÓN DE UN MODELO MATEMÁTICO INCLUYENDO LA
ACTIVIDAD FÍSICA PARA LA PREDICCIÓN DE LOS NIVELES DE
GLUCOSA EN SANGRE DE FORMA CONTINUA EN PACIENTES
DIABÉTICOS**

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE CARTAGENA

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA INDUSTRIAL

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA DE SISTEMAS Y AUTOMÁTICA

AUTOR:

Víctor Morales Esteras

DIRECTOR:

Miguel Almonacid Kroeger

CODIRECTOR:

Julio José Ibarrola Lacalle

Cartagena, Septiembre de 2017

Agradecimientos

A la hora de agradecer a alguien, sin duda me vienen a la mente aquellas personas que me han inculcado desde pequeño el valor del esfuerzo como base para del éxito académico, profesional y personal. Cuando uno observa los éxitos de otras personas el esfuerzo está siempre presente como protagonista, y no se puede pretender obtener algo en esta vida sin trabajar al máximo. Es la filosofía que he ido madurando a lo largo de mi vida y en mi etapa universitaria.

Es innegable que todos podemos pasar por momentos de debilidad en los que la energía y la motivación se miden con cuentagotas. A todos nos ha pasado. Y yo no soy ninguna excepción. Estos momentos, que se han extendido en algunos momentos de mi etapa universitaria, no se habrían podido superar sin la inestimable ayuda y comprensión de personas que me rodean en distintos ámbitos. No menciono nombres ya que ellas mismas saben quiénes son. Y no hace falta más.

Echando la vista atrás y en pos de estos acontecimientos, tengo que reconocer que soy un privilegiado. No todo el mundo, desafortunadamente, tiene la suerte de estudiar lo que le gusta. Y a mi, a pesar de haber pasado momentos de desánimo, tengo que decir que me encanta lo que estudio. Puedo admitir sin tapujos que nací para ser ingeniero o científico. Siento que es de la mejor manera de desarrollar mi actividad profesional y de contribuir con mi granito de arena al desarrollo de la sociedad, tanto desde una vertiente tecnológica como humanística.

En este proyecto fin de carrera pretendo ir empezando a dejar semillas que sirvan para el desarrollo de una sociedad mejor, y espero que algún día alguien pueda beneficiarse de ellas y recoger el fruto.

Resumen

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más extendidas a nivel mundial y uno de los grandes desafíos de los sistemas sanitarios mundiales actualmente. Actualmente no existe cura para la diabetes, por lo que los métodos de diagnóstico y prevención son vitales si se quiere controlar la masificación de esta enfermedad.

Una vez diagnosticada, el paciente diabético tiene que seguir una estricta rutina de alimentación, actividad física y, en algunos casos, dosis programadas de insulina. Todo esto para controlar los niveles de glucosa en sangre, que es la principal problemática a la que tiene que enfrentarse el diabético.

Así pues, la existencia de métodos de predicción del nivel de glucemia bajo determinadas circunstancias puede ser muy beneficiosa para el control de esta enfermedad, ya que estas técnicas permitirían una mejor planificación de la rutina que tiene que seguir el paciente, además de favorecer la aparición de tecnologías que en base a la predicción de glucemia sean capaces de inyectar insulina exógena de forma regulada y de actuar como un auténtico páncreas artificial.

De esta manera, el proyecto consiste fundamentalmente en utilizar un modelo matemático para la simulación y predicción del nivel de glucemia en personas diabéticas, de manera que los diversos factores que afectan a la concentración de glucosa en sangre queden reflejados.

Dentro de todos estos factores, se ha considerado a la actividad física a través de la frecuencia cardíaca como uno especialmente crítico, de manera que el objetivo principal del proyecto es incluirlo dentro del modelo debido a la escasez de trabajos que se han realizado respecto a este factor.

Después de escoger el modelo matemático a simular, se pretende ampliarlo teniendo en cuenta el nivel de actividad física utilizando la frecuencia cardíaca como parámetro. Una vez establecido el modelo ampliado, se simula y se analizan sus resultados para establecer su eficacia a la hora de predecir la concentración de glucosa en sangre.

ÍNDICE DE CONTENIDOS GENERAL

Contenidos	Páginas
Lista de figuras	IX
Lista de tablas.	XIII
CAPÍTULO 1: Introducción	1
1.1 Presentación y motivación de este proyecto	1
1.2 Objetivos de este proyecto.	2
1.3 Organización de este proyecto	2
CAPÍTULO 2: La Diabetes Mellitus	5
2.1 Tipos de diabetes	5
2.1.1 Diabetes tipo 1	6
2.1.2 Diabetes tipo 2	6
2.1.3 Diabetes gestacional	6
2.1.4 Diabetes debida a otras causas.	7
2.2 Tratamiento de la diabetes	7
2.2.1 Tratamiento insulínico	7
2.2.1.1 Tipos de insulinas	7
2.2.1.2 Tipos de tratamientos insulínicos	8
2.2.2 Dieta y ejercicio	8
CAPÍTULO 3: Planteamiento y desarrollo del modelo matemático	11
3.1 La problemática de la predicción del perfil glucémico.	11

3.2	Técnicas de predicción	11
3.2.1	Establecimiento de la técnica de predicción a desarrollar	12
3.3	Simulación del metabolismo de la glucosa e insulina	12
3.3.1	Modelos matemáticos del sistema glucosa-insulina	12
3.4	Plan de trabajo a desarrollar	13
 CAPÍTULO 4: Resultados de simulación		 15
4.1	Modelo de Cobelli original	15
4.1.1	Comparación con datos experimentales	15
4.1.1.1	Paciente sano	16
4.1.1.2	Paciente con diabetes tipo 2	18
4.1.2	Simulación de distintos escenarios	20
4.1.2.1	Escenario 1: Ingesta de una comida copiosa	20
4.1.2.2	Escenario 2: Ingesta de dos comidas consecutivas	21
4.1.2.3	Escenario 3: Día completo	23
4.2	Modelo de Cobelli ampliado	24
4.2.1	Comparación con datos experimentales	24
4.2.2	Simulación de distintos escenarios	26
4.2.2.1	Escenario 1: Ejercicio ligero en ayunas	26
4.2.2.2	Escenario 2: Ejercicio intenso en ayunas	28
4.2.2.3	Escenario 3: Ejercicio intenso una hora después de comer	30
4.2.2.4	Escenario 4: Ejercicio intenso con snack una hora después de comer	32
4.2.2.5	Escenario 5: Día completo relajado	34
4.2.2.6	Escenario 6: Día completo estresante	36
 CAPÍTULO 5: Conclusiones y trabajos futuros		 39
5.1	Conclusiones	39
5.2	Trabajos futuros	40
 Bibliografía		 44

APÉNDICE A: Modelo de Dalla Man y Cobelli	45
A.1 Ecuaciones diferenciales del modelo original	45
A.1.1 Sistema de glucosa	46
A.1.2 Sistema de insulina	47
A.1.3 Hígado.	49
A.1.4 Tracto gastrointestinal	50
A.1.5 Músculos y tejidos adiposos.	51
A.1.6 Células beta del páncreas.	53
A.2 Cálculo de las condiciones iniciales	54
A.3 Valoración del modelo original	55
A.4 Ecuaciones del modelo ampliado incorporando la actividad física como variable de entrada.	56
APÉNDICE B: Implementación en Simulink del modelo de Da- lla Man y Cobelli	61
B.1 Modelo de Dalla Man y Cobelli original.	61
B.2 Modelo de Dalla Man y Cobelli ampliado	70

Lista de figuras

4.1	Comparativa entre la glucemia simulada para persona sana y la glucemia experimental del estudio clínico 1	17
4.2	Comparativa entre la concentración de insulina simulada para persona sana y la concentración de insulina experimental del estudio clínico 1	17
4.3	Comparativa entre la glucemia simulada para diabético tipo 2 y la glucemia experimental del estudio clínico 2	19
4.4	Comparativa entre la concentración de insulina simulada para diabético tipo 2 y la concentración de insulina experimental del estudio clínico 2	19
4.5	Nivel de glucemia para una persona sana tras una ingesta grande de carbohidratos	20
4.6	Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 tras una ingesta grande de carbohidratos	21
4.7	Nivel de glucemia para una persona sana tras una ingesta de dos comidas consecutivas	22
4.8	Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 tras una ingesta de dos comidas consecutivas	22
4.9	Nivel de glucemia para una persona sana a lo largo de un día completo	23
4.10	Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 a lo largo de un día completo	24
4.11	Energía empleada en la actividad física del estudio clínico	25
4.12	Comparativa entre la glucemia simulada y la glucemia experimental en actividad física controlada	26
4.13	Pulsaciones por minuto medias durante una actividad física ligera en ayunas .	27
4.14	Nivel de glucemia para una persona sana durante una actividad física ligera en ayunas	27
4.15	Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante una actividad física ligera en ayunas	28
4.16	Pulsaciones por minuto durante una actividad física intensa en ayunas	29
4.17	Nivel de glucemia para una persona sana durante una actividad física intensa en ayunas	29
4.18	Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante una actividad física intensa en ayunas	30

Lista de figuras

4.19	Pulsaciones por minuto durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer	31
4.20	Nivel de glucemia para una persona sana durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer	31
4.21	Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer	32
4.22	Pulsaciones por minuto durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer tomando un snack	33
4.23	Nivel de glucemia para una persona sana durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer tomando un snack	33
4.24	Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer tomando un snack	34
4.25	Pulsaciones por minuto durante un día sin apenas actividad física	35
4.26	Nivel de glucemia para una persona sana durante un día sin apenas actividad física	35
4.27	Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante un día sin apenas actividad física	36
4.28	Pulsaciones por minuto durante un día estresante	37
4.29	Nivel de glucemia para una persona sana durante un día estresante	37
4.30	Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante un día estresante	38
A.1	Esquema conceptual del modelo de Dalla Man y Cobelli	45
A.2	Esquema del subsistema de glucosa	46
A.3	Esquema del subsistema de insulina	47
A.4	Esquema del modelo del hígado	49
A.5	Esquema del modelo del tracto gastrointestinal	50
A.6	Esquema del modelo de músculos y tejidos adiposos	52
A.7	Esquema del modelo de las células beta del páncreas	53
A.8	Esquema conceptual del modelo de Dalla Man y Cobelli incorporando la actividad física	56
B.1	Esquema global de Simulink del modelo	62
B.2	Esquema de Simulink del subsistema de glucosa	63
B.3	Esquema de Simulink del subsistema de insulina	64
B.4	Esquema de Simulink del subsistema hepático	65
B.5	Esquema de Simulink del subsistema gastrointestinal	66
B.6	Esquema de Simulink del subsistema pancreático	67

B.7	Esquema de Simulink del subsistema renal	68
B.8	Esquema de Simulink del subsistema de utilización de glucosa original	69
B.9	Esquema de Simulink del subsistema que genera la señal de las ingestas de carbohidratos	70
B.10	Esquema global de Simulink del modelo ampliado	71
B.11	Esquema de Simulink del subsistema de utilización de glucosa teniendo en cuenta la actividad física	72
B.12	Esquema de Simulink del subsistema que genera la señal del nivel de latidos por minuto del corazón	73

Lista de tablas

4.1	Variables del ensayo clínico 1	16
4.2	Valores de las variables del ensayo clínico 1	16
4.3	Variables del ensayo clínico 2	18
4.4	Valores de las variables del ensayo clínico 2	18
A.1	Variables del subsistema de glucosa	46
A.2	Parámetros del subsistema de glucosa	47
A.3	Variables del subsistema de insulina	48
A.4	Parámetros del subsistema de insulina	48
A.5	Variables que modelizan el comportamiento del hígado	49
A.6	Parámetros del modelo del hígado	49
A.7	Variables que modelizan el comportamiento del tracto gastrointestinal	50
A.8	Parámetros del modelo del tracto gastrointestinal	51
A.9	Variables que modelizan el comportamiento de los músculos y los tejidos adiposos	52
A.10	Parámetros del modelo de los músculos y los tejidos adiposos	52
A.11	Variables que modelizan el comportamiento de las células beta del páncreas	53
A.12	Parámetros del modelo de las células beta del páncreas	54
A.13	Variables que conforman la correlación de la actividad física	58
A.14	Variables que conforman la correlación de la actividad física en estado de reposo	58

Introducción

1.1. Presentación y motivación de este proyecto

La diabetes mellitus es en la actualidad uno de los problemas más importantes de salud a nivel mundial. Según algunos autores ([10], [9]), para el año 2025 se espera que existan tres millones de personas con diabetes en España. Su prevalencia junto con las complicaciones vasculares derivadas ocasionan una reducción en la calidad de vida de las personas diabéticas, así como un considerable esfuerzo para los sistemas sanitarios.

Actualmente no existe cura para esta enfermedad, de manera que los esfuerzos de los terapeutas se centran en la normalización de la concentración de glucosa en sangre ante episodios de alta o baja concentración (hiperglucemia e hipoglucemia, respectivamente) mediante rutinas de alimentación y ejercicio y, en algunos casos, administraciones exógenas de insulina. Se suele considerar un valor normal de glucemia aquel comprendido en el rango de 80 - 160 mg/dl.

A lo largo de los últimos años han surgido en el mercado diversas tecnologías que permiten una mayor eficacia en el tratamiento de la enfermedad. Estos nuevos aparatos permiten desde monitorizar en tiempo continuo el nivel de glucemia hasta programar dosis exógenas de insulina a lo largo del día. Esta escalada tecnológica permite también realizar experimentos clínicos con mayor índice de fiabilidad.

Con objeto de profundizar en el conocimiento de la diabetes, recientemente varios grupos de investigación centran sus esfuerzos en desarrollar técnicas que permitan una predicción lo más fidedigna posible del perfil glucémico en un intervalo de tiempo determinado.

Esta predicción de la glucemia, si es correcta, tiene innumerables ventajas a la hora de tratar la enfermedad. La incorporación de estos algoritmos predictivos a la tecnología actual podría resultar en la invención de un auténtico páncreas artificial. Además, estas técnicas de predicción podrían resultar útiles al paciente y al terapeuta a la hora de establecer y reajustar el tratamiento.

El desarrollo de estas técnicas predictivas, independientemente de su naturaleza, requiere de una colección exhaustiva y precisa de datos acerca del paciente y su enfermedad: medición de perfiles glucémicos, información sobre la ingesta de carbohidratos, actividad física, etc.

De esta manera, el conocimiento relativo a tecnologías de monitorización de pacientes resulta imprescindible.

1.2. Objetivos de este proyecto

El objetivo principal de este proyecto consiste en ampliar un modelo matemático de predicción de la glucemia en pacientes diabéticos, de manera que contemple el ejercicio físico a través de la frecuencia cardíaca como una de las entradas al modelo. Concretamente se utilizará el modelo de Dalla Man y Cobelli, válido para la simulación tanto de personas sanas y libres de diabetes como de personas con diabetes tipo 2. Así pues, este proyecto pone su atención en predecir el nivel de glucemia en pacientes con diabetes tipo 2.

Para llevar a cabo este objetivo se llevarán a cabo una serie de tareas y objetivos intermedios:

- Se estudiarán las distintas técnicas científicas utilizadas para predecir el nivel de glucemia en pacientes diabéticos.
- Dentro de esas técnicas de predicción, se evaluarán y estudiarán cada uno de los modelos matemáticos de predicción más aceptados entre la comunidad científica.
- Se seleccionará un modelo entre los estudiados.
- Se implementará el modelo escogido en un entorno de simulación.
- Se investigará y se llevará a cabo la ampliación del modelo matemático, de manera que contemple la actividad física a través de la frecuencia cardíaca.
- Se simulará el modelo.
- Se analizarán los resultados que ofrezca el modelo y se observará si corresponden a la dinámica propia de la glucemia de pacientes diabéticos en diversos escenarios.
- En función del análisis anterior se establecerán una serie de conclusiones.
- En vista a las conclusiones obtenidas se propondrán una serie de trabajos futuros.

1.3. Organización de este proyecto

Este proyecto fin de carrera está organizado en cinco capítulos y dos anexos:

En este primer capítulo, *Introducción*, se expone una presentación del contexto en el que está enmarcada la investigación que se va llevar a cabo y que sirve de motivación para su realización. También se incluyen los objetivos propuestos en este proyecto fin de carrera.

En el segundo capítulo, *La Diabetes Mellitus*, se hace una explicación clara y concisa de los aspectos más relevantes a la hora de entender la enfermedad de la diabetes. De esta manera, se pretende que esta memoria sea lo más autocontenida posible.

En el tercer capítulo, *Planteamiento y desarrollo del modelo matemático*, se describe el procedimiento realizado en la investigación. Abarca desde la descripción y evaluación de las distintas alternativas de predicción de glucemia hasta llegar a la justificación de elegir el modelo matemático que se utiliza en este proyecto.

En el cuarto capítulo, *Resultados de simulación*, se evalúan con datos experimentales los dos modelos (el original y el ampliado), y se plantean y simulan una serie de escenarios en el día a día cotidiano de una persona.

Por último, el quinto capítulo, *Conclusiones y trabajos futuros*, se analizan en base a lo expuesto en el capítulo anterior las ventajas y limitaciones del modelo. En relación a las conclusiones obtenidas, se proponen una serie de trabajos futuros.

En el primer anexo se describe matemáticamente el modelo predictivo usado en este proyecto, además de exponer detalladamente cómo se ha llevado a cabo la ampliación del modelo incorporando la actividad física.

En el segundo anexo se muestra la implementación en Simulink del modelo descrito en el primer anexo.

La Diabetes Mellitus

Según la Organización Mundial de la Salud, la diabetes mellitus es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce [9].

La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre y es necesaria para el correcto metabolismo de la glucosa. Está secretada por las células beta del páncreas.

La glucosa llega al torrente sanguíneo a través de vía intestinal mediante la digestión de hidratos de carbono, y tiene la misión de ser consumida por las células del organismo para la obtención de energía. En este mecanismo de consumo participa la insulina. La insulina impregna la superficie de las células, de manera que modifica su permeabilidad y permite el transporte de glucosa al interior [10].

La glucosa también puede almacenarse en los músculos y en el hígado en forma de glucógeno. El glucógeno actúa como combustible durante periodos de ayuno y actividad física. El proceso de conversión de glucosa a glucógeno se denomina glucógeno-génesis, y la insulina participa de forma determinante en esta conversión [6].

El cerebro, como órgano más vital, no requiere de la participación de la insulina para el correcto metabolismo de la glucosa. Otros órganos como el páncreas y el hígado, así como los glóbulos rojos tampoco requieren de insulina. Sin embargo, el resto de células del organismo demandan insulina para poder metabolizar la glucosa [10].

El efecto de la diabetes no controlada con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.

2.1. Tipos de diabetes

Con objeto de catalogar las diferentes variantes de la enfermedad, la American Diabetes Association estableció una clasificación de la enfermedad en 1997. Según esta clasificación, se distinguen principalmente cuatro tipos de diabetes: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes

gestacional y otros tipos de diabetes. Dentro de este último tipo encontramos variantes de la enfermedad cada vez más extendidas, como la diabetes MODY y la diabetes LADA [10].

2.1.1. Diabetes tipo 1

Este tipo de diabetes representa aproximadamente el 10% de los casos de diabetes en el mundo [10] y es característica de la niñez y la pubertad, y se caracteriza por una producción deficiente de insulina. Las personas que la padecen requieren de la administración exógena de insulina para controlarla adecuadamente.

Aunque hoy en día se desconocen las causas exactas del origen de este tipo de diabetes, se sabe que existen una serie de factores que combinados entre sí provocan la aparición de la enfermedad [6]:

- **Factor autoinmune:** Puede ocurrir una reacción autoinmune contra las células beta del páncreas, de manera que los anticuerpos de la sangre las destruyen.
- **Factor genético:** La predisposición a sufrir diabetes por herencia genética es un factor decisivo a la hora de desarrollar la enfermedad.
- **Ambiente tóxico:** Aquí se engloban diversos factores externos al organismo como sustancias tóxicas, bacterias y virus.

2.1.2. Diabetes tipo 2

La diabetes de tipo 2 se debe a una utilización ineficaz de la insulina. Este tipo representa el 90% de los casos mundiales [10] y se debe en gran medida a un peso corporal excesivo, a la inactividad física y a la predisposición genética. Es característica de la edad adulta, aunque recientemente su incidencia está aumentando en adolescentes con obesidad y vida sedentaria.

En la diabetes tipo 2 se produce una disminución de la acción de la insulina, acompañada con el correspondiente aumento de glucemia. Aunque inicialmente las células beta son capaces de responder con niveles elevados de insulina para contrarrestar su escasa acción, posteriormente la producción se hace insuficiente [6].

Este tipo de diabetes puede ser controlada en muchos casos mediante una alimentación adecuada, ejercicio físico y tratamiento farmacológico, sin llegar a necesitar la inyección de insulina exógena en algunos casos.

2.1.3. Diabetes gestacional

Este tipo de diabetes está caracterizada por la disminución de la acción de la insulina debido a las hormonas del embarazo, y se manifiesta mediante un nivel alto de glucemia. Los valores de estas hiperglucemias son inferiores a los que se establecen para diagnosticar la diabetes, por lo que suele diagnosticarse mediante pruebas prenatales [10].

2.1.4. Diabetes debida a otras causas

Dentro de este tipo de diabetes se encuentran las producidas por diversas causas: defectos genéticos, deficiencias en el páncreas producidas por enfermedades raras, efectos de medicamentos y sustancias químicas, etc. Dentro de este grupo, es destacable mencionar la diabetes MODY y la diabetes LADA debido a su incidencia cada vez mayor.

Diabetes LADA

La diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) aparece en personas adultas y tiene las características propias de la diabetes tipo 1. De hecho, se caracteriza precisamente por la destrucción de las células beta del páncreas, pero de una forma más gradual. Este hecho ocasiona que la enfermedad se manifieste en edad adulta [6].

Diabetes MODY

La diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) es una variante de la diabetes que tiende a presentarse antes de que la persona cumpla 25 años. Se propaga de forma hereditaria y está ocasionada por la mutación de un gen (a diferencia de las anteriores, ocasionadas por la mutación de varios genes). Muestra rasgos típicos de la diabetes tipo 2, por lo que muchas personas son mal diagnosticadas en un primer momento [10].

2.2. Tratamiento de la diabetes

La diabetes es una enfermedad que actualmente no tiene cura. Así pues, el tratamiento de esta enfermedad consiste en normalizar la concentración de la glucosa en sangre mediante diversos métodos. Las principales terapias son la farmacológica (tratamiento insulínico) y la que se asienta en la dieta y en el ejercicio físico.

2.2.1. Tratamiento insulínico

Todas las personas con diabetes tipo 1 van a requerir este tipo de tratamiento, consistente en administraciones exógenas de insulina. También algunos pacientes con diabetes de tipo 2 no controlable mediante dieta necesitarán esta terapia.

2.2.1.1. Tipos de insulinas

Los diferentes tipos de insulina están caracterizados por tres parámetros farmacológicos: instante de tiempo de actuación, instante de máxima actuación y duración del efecto hipoglu-

cemiante. La conjunción de estos tres parámetros dan lugar a la distinción de tres tipos de insulinas [10]: de acción rápida, de acción retardada (intermedia o lenta) y de acción bifásica.

■ Insulinas de acción rápida:

Comprenden la insulina humana regular y los análogos de acción rápida. Estas insulinas tienen un tiempo de absorción de alrededor de 30 minutos y su efecto dura alrededor de 6 horas.

■ Insulinas de acción retardada:

En este tipo de insulinas tienen tiempos de absorción y de efecto mayores que las insulinas de acción rápida. Estos tiempos se alargan debido a la acción de una proteína básica o zinc. Así, en función de la concentración de zinc utilizada, se diferencian dos tipos:

- *Insulinas de acción intermedia:* Están caracterizadas por un tiempo de inicio de acción de la insulina de 2-3 horas aproximadamente, con una duración del efecto de 12 horas.
- *Insulinas de acción lenta:* Su tiempo de inicio de acción es de aproximadamente 4-6 horas, y su efecto se prolonga durante periodos de tiempo relativamente largos que van desde las 24 horas hasta las 36 horas.

■ Insulinas de acción bifásica:

Estas insulinas son combinaciones de insulina de acción rápida y de acción intermedia en distintas proporciones. De esta manera se pueden mezclar manualmente hasta alcanzar las concentraciones deseadas en función de las necesidades.

2.2.1.2. Tipos de tratamientos insulínicos

El tratamiento insulínico más común actualmente es conocido como terapia intensiva. En él, se administran un número elevado de dosis de insulina y se establecen pautas nutricionales [10] y de actividad física para el paciente para alcanzar unos objetivos glucémicos determinados.

Este tipo de terapia se lleva a cabo mediante la administración de tres o cuatro inyecciones de insulina diarias (lo que se conoce como múltiples dosis de insulina) o mediante sistemas de infusión continua de insulina.

Los sistemas de infusión continua de insulina son, en líneas generales, dispositivos programables que administran un ritmo continuo de insulina de acción rápida y también permiten la inyección manual de dosis por parte del paciente [10]. Pertenecen a estos sistemas las bombas de infusión intravenosa y subcutánea.

2.2.2. Dieta y ejercicio

Es fundamental establecer un control nutricional para un correcto balance de los índices de glucemia [6]. Generalmente, se establecen rigurosas limitaciones referidas a la ingesta de grasas

saturadas, que son de absorción intestinal lenta y retrasan el vaciado del tracto gastrointestinal.

La actividad física constituye un excelente medio para mejorar el metabolismo de insulina y glucosa. Se trata de un pilar fundamental de muchos tratamientos por su eficacia a la hora de aumentar la sensibilidad a la insulina. Dicho aumento de sensibilidad y la mayor demanda de glucosa por parte del organismo obligan a una planificación detallada de la intensidad del ejercicio y su duración, ya que una actividad física intensa puede provocar hipoglucemias de consideración.

Planteamiento y desarrollo del modelo matemático

3.1. La problemática de la predicción del perfil glucémico

La predicción de la glucemia en sangre es un objetivo muy difícil de llevar a cabo de forma precisa por diversos factores. La principal dificultad radica en la enorme cantidad de variables y factores que afectan a la dinámica del binomio glucosa-insulina [10], y cómo dichos factores están relacionados entre sí. Por tanto, a día de hoy se hace necesaria una simplificación del problema para poder abordar esta cuestión.

La experimentación es clave a la hora de desarrollar técnicas de predicción, ya que es necesaria una exhaustiva investigación acerca del impacto de todos los factores implicados y poder descartar aquellos cuya relevancia sea despreciable. Por tanto, se requieren equipos de investigación compuestos por profesionales de distintos ámbitos.

Además, a todas estas dificultades se le añade la incomodidad inevitable que a día de hoy sufren los pacientes diabéticos a la hora de experimentar y validar hipótesis, aunque actualmente están apareciendo en el mercado dispositivos de medición fáciles de utilizar y mantener [10].

3.2. Técnicas de predicción

Actualmente se aceptan generalmente tres tipos de técnicas para el desarrollo de tecnologías predictivas de glucemia [10]. Dichas técnicas son las siguientes:

- Análisis de series temporales
- Redes neuronales artificiales
- Modelos matemáticos

Normalmente, se lleva a cabo un desarrollo mediante software de alguna de estas técnicas para después, si es viable, buscar una implementación hardware [16]. Es deseable llevar a cabo una

implementación en hardware, ya que de esta manera se agilizan significativamente los tiempos de procesamiento y se pueden llevar a cabo predicciones en tiempo real.

3.2.1. Establecimiento de la técnica de predicción a desarrollar

Para el desarrollo de técnicas basadas en series temporales o redes neuronales se requiere un volumen de datos experimentales muy grande, por lo que se requiere un trabajo exhaustivo con dispositivos que monitoricen el perfil glucémico de diversos pacientes diabéticos, así como otras variables relevantes que afecten a la forma de dicho perfil.

Inicialmente se trabajó durante la primera fase de este proyecto con una pulsera biométrica buscando obtener datos experimentales útiles para el desarrollo de una técnica de predicción basada en una red neuronal artificial. Sin embargo, se produjeron una serie de dificultades técnicas a nivel de software que impedían la recolección de los datos medidos por la pulsera.

Por este motivo se cambió el enfoque de cómo debía ser la predicción del perfil glucémico, buscando ahora la ampliación de un modelo matemático ya establecido y probado que explicara la dinámica de la glucosa en sangre de una forma lo más fiable posible.

Dicha ampliación consistía en introducir el nivel de actividad física a través de la frecuencia cardíaca como un factor determinante en el comportamiento del binomio glucosa-insulina, debido a la ausencia casi total de modelos matemáticos que incluyan esta cuestión a día de hoy.

3.3. Simulación del metabolismo de la glucosa e insulina

Desde el punto de vista de la investigación, el objetivo principal de la simulación de la dinámica de la glucosa y la insulina es conocer en una primera aproximación el comportamiento del sistema glucosa-insulina, para detectar a priori los efectos que tienen las distintas variables que afectan al metabolismo de la persona [19].

Otra aplicación interesante de esta simulación es la posibilidad de realizar experimentos *in-silico*, para así favorecer la primera fase del desarrollo de nuevas tecnologías y técnicas que permitan un mejor control de la diabetes. En este contexto se sitúa este proyecto.

3.3.1. Modelos matemáticos del sistema glucosa-insulina

Algunos científicos que han investigado el comportamiento del binomio glucosa-insulina a lo largo del último siglo han desarrollado una serie de modelos matemáticos que explican con cierto grado de exactitud la dinámica del metabolismo humano de la glucosa. Los modelos matemáticos más relevantes desarrollados hasta día de hoy son:

- **Modelo de Bergman (1979)**. Este modelo lineal se hizo bastante popular desde su aparición por su sencillez y aceptable precisión. Puede observarse dicho modelo en [5]
- **Modelo de Berger (1989)**. Modelo más completo y complejo que el de Bergman, que ya tenía en cuenta las ingestas de carbohidratos y las administraciones exógenas de insulina. Para más detalles, consultar [4]
- **Modelo de Lehmann y Deutsch (1992)**. Este modelo toma ciertas componentes del modelo de Berger para mejorar la simulación. Puede consultarse en [15]
- **Modelo de Hovorka (2004)**. Modelo no lineal que ha sido utilizado en estudios clínicos [11]. Ver [12] para más información.
- **Modelo de Dalla Man y Cobelli (2007)**. Este modelo no lineal ha sido obtenido poniendo especial énfasis en la obtención fidedigna de los valores numéricos de los parámetros del modelo y tiene una gran aceptación entre los investigadores del campo de la diabetes. La descripción completa del modelo puede observarse en [18], [17] y en el anexo A de esta memoria.

Entre todos los modelos expuestos, en este proyecto se terminó por escoger el modelo de Dalla Man y Cobelli ya que, entre otras cosas, su uso está cada vez más extendido por parte de los investigadores (fue aprobado por la FDA en el año 2008 [10]) debido a su mayor exactitud, a pesar de sus limitaciones (como no contemplar el efecto de la hormona glucagón).

3.4. Plan de trabajo a desarrollar

Llegado a este punto, el plan de trabajo que se ha seguido para elaborar y finalizar este proyecto ha sido el siguiente:

1. Implementar el modelo de Dalla Man y Cobelli original en Simulink.
2. Establecer e implementar la modificación del modelo original que contempla la actividad física del paciente a través de su frecuencia cardíaca.
3. Contrastar con datos experimentales las simulaciones que arroja la implementación del modelo
4. Llevar a cabo pruebas del modelo mediante el planteamiento de distintos escenarios.
5. Realizar un análisis de los resultados arrojados por las pruebas anteriores.
6. Establecer conclusiones y trabajos futuros a partir del análisis llevado a cabo.

Una explicación exhaustiva del modelo de Dalla Man y Cobelli puede encontrarse en el anexo A de esta memoria, así como un desarrollo detallado de la modificación que se le ha realizado al modelo para contemplar el efecto de la actividad física.

Así pues, los dos primeros puntos del plan de trabajo pueden consultarse los anexos A y B; el tercer y cuarto punto puede encontrarse en el capítulo 4 y los dos últimos puntos se encuentran

desarrollados en el quinto y último capítulo.

Resultados de simulación

En este capítulo se expondrán los resultados obtenidos para distintas simulaciones del modelo de Dalla Man y Cobelli, tanto el original como el ampliado.

Los resultados que se obtengan de la simulación del modelo original serán contrastados con los datos de la población estadística que los propios autores utilizaron a la hora de desarrollar el modelo ([2], [3] y [1]). Esto servirá para observar la fiabilidad del modelo y poder ampliarlo en caso que se obtengan unos resultados positivos.

Una vez que el modelo original funcione y esté contrastado se procede a simular una serie de escenarios en el día a día cotidiano de una persona, tanto sana como diabética tipo 2, y se valoran los resultados obtenidos.

Posteriormente se contrastará la simulación del modelo ampliado con unos datos experimentales obtenidos de un ensayo clínico cuyos detalles pueden consultarse en [14], donde bajo condiciones controladas de actividad física e ingesta de carbohidratos se realiza una medición de los niveles de glucemia.

Si dicho contraste es satisfactorio se simularán los niveles de glucemia en una serie de situaciones cotidianas donde la actividad física juega un papel importante. Los resultados se analizarán y se expondrá una valoración de los mismos.

4.1. Modelo de Cobelli original

4.1.1. Comparación con datos experimentales

En esta primera fase de obtención de resultados se ha querido valorar la exactitud del modelo prediciendo la glucemia y la concentración de insulina en plasma sanguíneo. Para ello se han obtenido datos experimentales de dos ensayos clínicos, uno realizado a personas sanas (estudio clínico 1, que puede consultarse detalladamente en [2] y [3]) y otro realizado a pacientes diabéticos tipo 2 (estudio clínico 2, descrito en [1]).

Una vez recopilados los datos se simula el modelo en las mismas condiciones en las que se llevaron a cabo los estudios clínicos.

4.1.1.1. Paciente sano

Los detalles del estudio clínico utilizado para realizar el contraste experimental para una persona sana se pueden observar en [2] y [3].

Este estudio clínico se ha llevado a cabo en unas condiciones muy estrictas y con unas características poblacionales muy concretas.

Este estudio clínico es el que los autores del modelo original utilizaron en su momento para validar su propio modelo. Consiste en un total de 204 sujetos sanos.

Las variables del ensayo pueden observarse en la siguiente tabla:

Variables	Descripción	Unidades
<i>age</i>	Edad	<i>años</i>
<i>BW</i>	Peso corporal	<i>kg</i>
<i>D</i>	Bolo alimenticio de carbohidratos	<i>g/kg</i>
<i>t₀</i>	Instante de ingesta del bolo alimenticio	<i>min</i>
<i>T</i>	Tiempo de observación	<i>min</i>
<i>H</i>	Estado de salud de los sujetos	-

Tabla 4.1: Variables del ensayo clínico 1

Los valores medios poblacionales de las variables del estudio son los siguientes:

Variable	Valor
<i>age</i>	56
<i>BW</i>	78
<i>D</i>	1
<i>t₀</i>	0
<i>T</i>	420
<i>H</i>	Sano

Tabla 4.2: Valores de las variables del ensayo clínico 1

Procediendo a la simulación y contrastando con los datos experimentales se obtienen las siguientes gráficas que representan la concentración de glucosa en sangre (figura 4.1) y la concentración de insulina en plasma sanguíneo (figura 4.2):

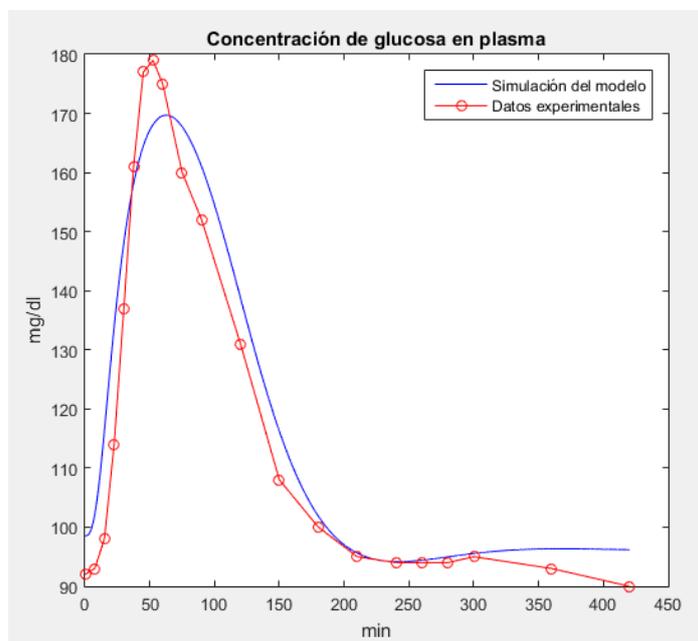


Figura 4.1: Comparativa entre la glucemia simulada para persona sana y la glucemia experimental del estudio clínico 1

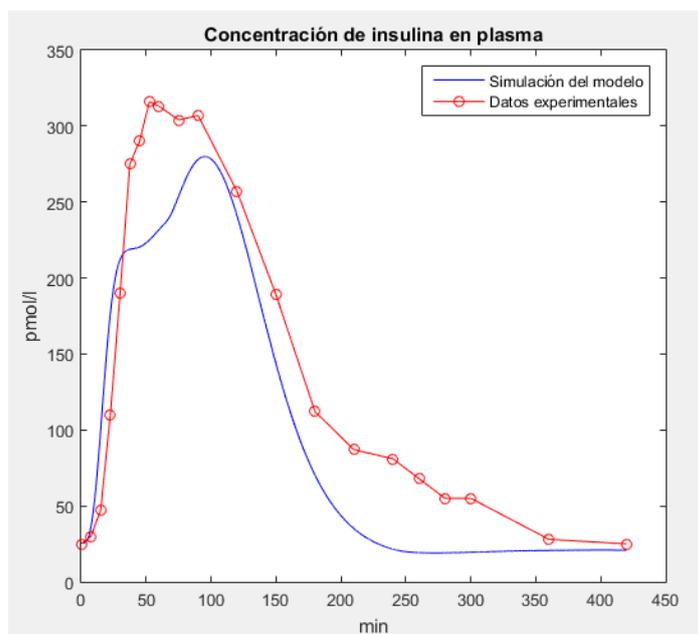


Figura 4.2: Comparativa entre la concentración de insulina simulada para persona sana y la concentración de insulina experimental del estudio clínico 1

Puede observarse que se obtiene una correlación bastante buena, sobre todo en la comparativa de la glucemia experimental con la glucemia simulada.

4.1.1.2. Paciente con diabetes tipo 2

Los detalles del estudio clínico utilizado para realizar el contraste experimental para una persona con diabetes tipo 2 se pueden observar en [1].

Este estudio clínico tiene unas características y condiciones prácticamente iguales que al anterior ensayo, con la salvedad que se ha llevado a cabo una infusión adicional de glucosa.

Consiste en un total de 14 sujetos con diabetes tipo 2 con cierto grado de obesidad.

Las variables del ensayo pueden observarse en la siguiente tabla:

VARIABLES	DESCRIPCIÓN	UNIDADES
<i>age</i>	Edad	<i>años</i>
<i>BW</i>	Peso corporal	<i>kg</i>
<i>D</i>	Bolo alimenticio de carbohidratos	<i>g/kg</i>
<i>t₀</i>	Instante de ingesta del bolo alimenticio	<i>min</i>
<i>T</i>	Tiempo de observación	<i>min</i>
<i>IN</i>	Infusión de glucosa	<i>g/kg/min</i>
<i>H</i>	Estado de salud de los sujetos	-

Tabla 4.3: Variables del ensayo clínico 2

Los valores medios poblacionales de las variables del estudio son los siguientes:

VARIABLE	VALOR
<i>age</i>	56
<i>BW</i>	78
<i>D</i>	1
<i>t₀</i>	0
<i>IN</i>	0.0025
<i>T</i>	420
<i>H</i>	Sano

Tabla 4.4: Valores de las variables del ensayo clínico 2

El contraste entre datos experimentales y la simulación se observa en las siguientes gráficas (figura 4.3 y figura 4.4):

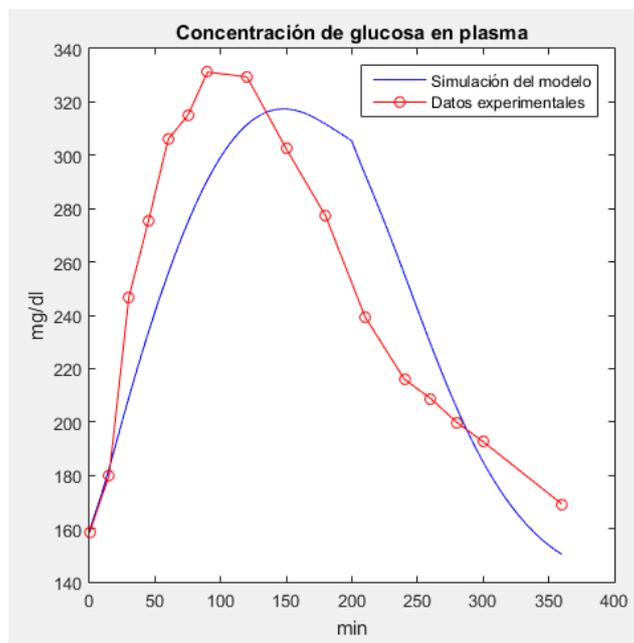


Figura 4.3: Comparativa entre la glucemia simulada para diabético tipo 2 y la glucemia experimental del estudio clínico 2

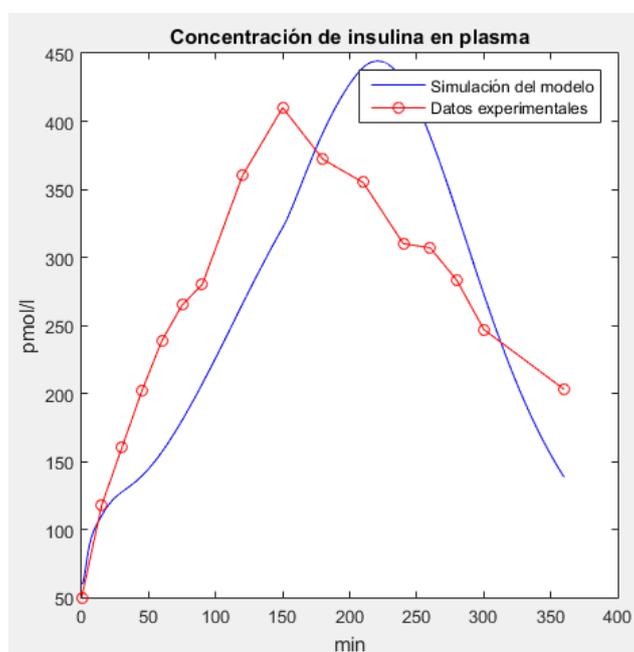


Figura 4.4: Comparativa entre la concentración de insulina simulada para diabético tipo 2 y la concentración de insulina experimental del estudio clínico 2

El contraste con datos experimentales da un resultado satisfactorio, obteniéndose niveles de predicción bastante aceptables.

4.1.2. Simulación de distintos escenarios

A continuación se procede a la simulación del nivel de glucemia en distintas situaciones cotidianas, de manera que el modelo refleje de forma satisfactoria cada una de estas situaciones.

4.1.2.1. Escenario 1: Ingesta de una comida copiosa

En este escenario se ha ingerido en el instante inicial un bolo de carbohidratos de 150 g. Se pretende observar si se obtienen elevadas concentraciones de glucosa en sangre.

Los valores de glucemia máximos para una persona sana deberían ser próximos a 200 mg/dl y descender a niveles normales alrededor de 3 horas después de la ingesta. Una persona diabética tipo 2 debería tener valores de glucemia muy elevados incluso habiendo pasado 3 horas después de la comida.

Resultados para una persona sana con un peso corporal de 78 kg:

Puede observarse el perfil glucémico simulado en la figura 4.5.

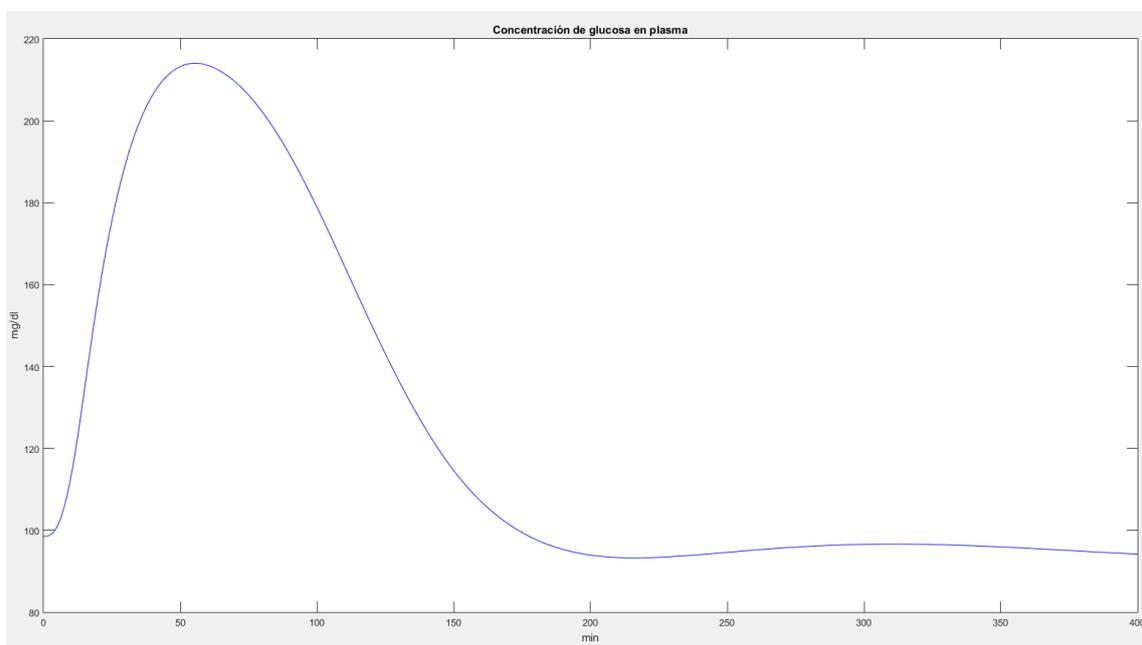


Figura 4.5: Nivel de glucemia para una persona sana tras una ingesta grande de carbohidratos

Puede observarse en la figura 4.5 que el comportamiento de la glucemia es bastante semejante al que se pretendía obtener en un primer momento.

Resultados para una persona diabética tipo 2 con un peso corporal de 90 kg:

La evolución temporal de la glucemia se puede observar en la figura 4.6.

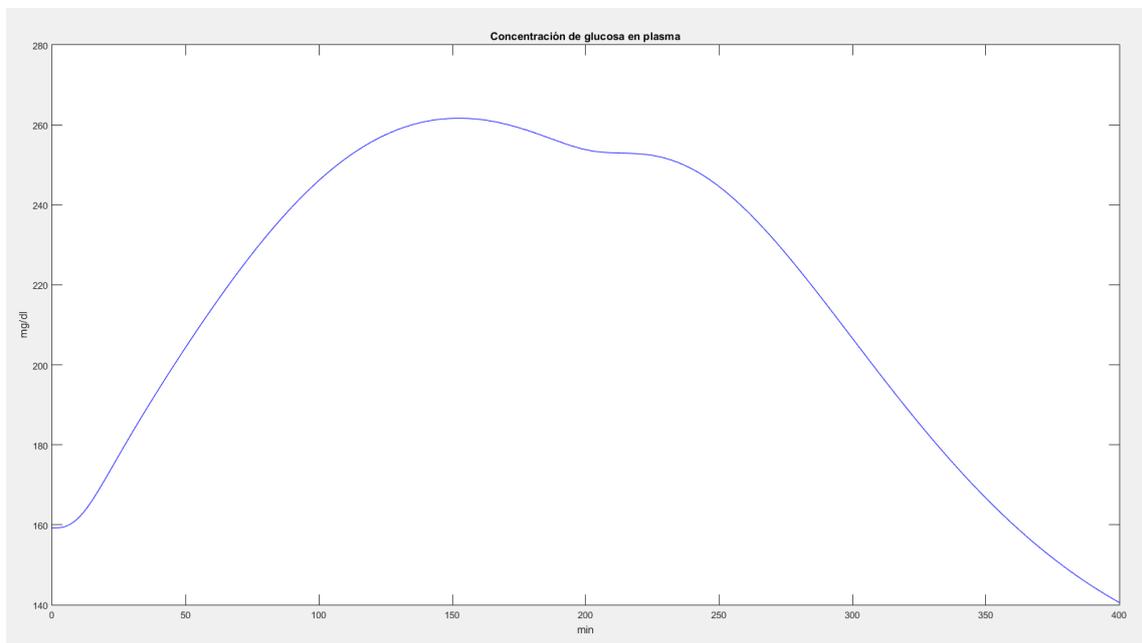


Figura 4.6: Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 tras una ingesta grande de carbohidratos

La figura 4.6 muestra unos valores de glucemia muy elevados incluso 5 horas después de la ingesta, algo característico en la diabetes tipo 2. Además, el máximo valor de glucemia es cercano a los 260 mg/dl y supone un riesgo de sufrir un episodio de hiperglucemia.

4.1.2.2. Escenario 2: Ingesta de dos comidas consecutivas

En este escenario se ha supuesto la ingesta de dos comidas de forma consecutiva, con un intervalo de tiempo de 50 minutos entre comida y comida. La primera comida se ingiere en el instante inicial, con un contenido de 70 g de carbohidratos, mientras que la segunda consiste en un bolo de 30 g de hidratos de carbono.

Una vez simulado el escenario se observará si los valores de glucemia coinciden de forma aproximada con los obtenidos en la sección 4.1.2.1. Esto sería lógico ya que el aporte de carbohidratos de una comida abundante debería ser aproximadamente el mismo que el que dos comidas más ligeras.

Resultados para una persona sana con un peso corporal de 78 kg:

La simulación de los valores de glucemia puede observarse en la siguiente figura:

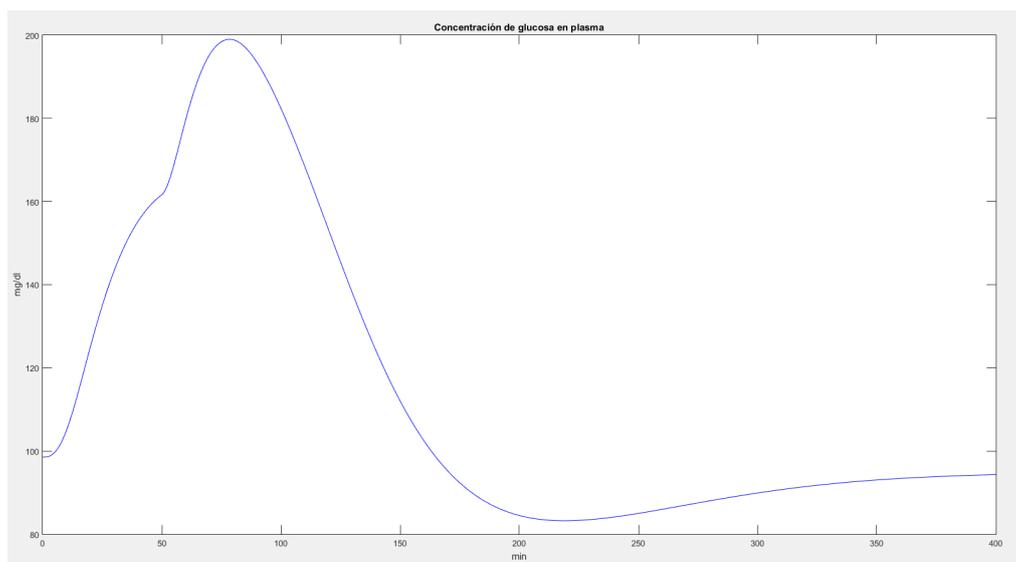


Figura 4.7: Nivel de glucemia para una persona sana tras una ingesta de dos comidas consecutivas

Puede observarse en la figura 4.7 que el perfil glucémico es bastante similar al obtenido en la sección 4.1.2.1, con un valor de glucemia máximo de aproximadamente 200 mg/dl y un valor ya sensiblemente más normalizado pasadas 3 horas después de la ingesta.

Resultados para una persona diabética tipo 2 con un peso corporal de 90 kg:

El perfil glucémico que arroja la simulación es el que se observa en la figura 4.8:

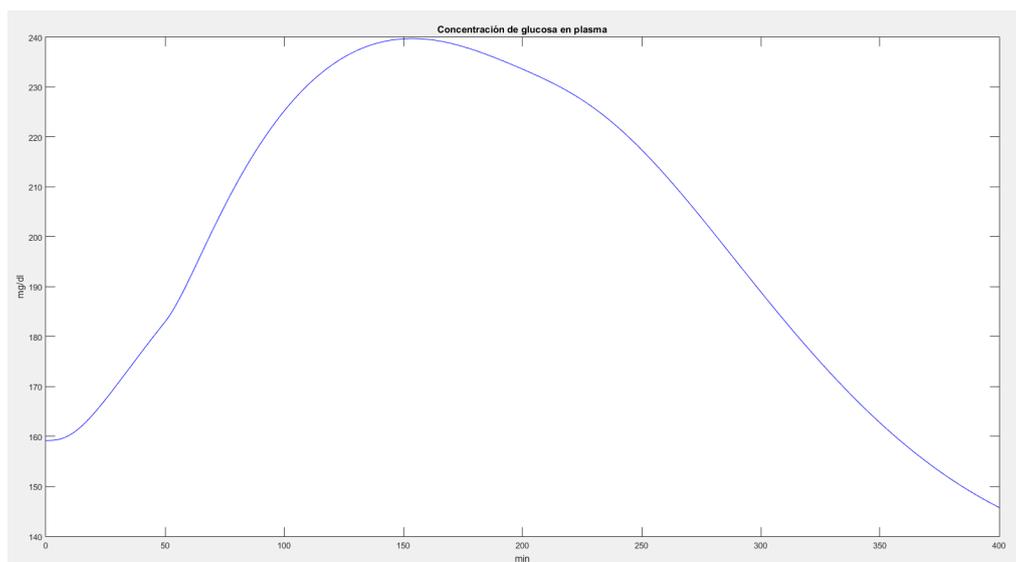


Figura 4.8: Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 tras una ingesta de dos comidas consecutivas

La figura 4.8 muestra que la forma y los niveles de glucemia son muy similares a los obtenidos en la sección 4.1.2.1.

4.1.2.3. Escenario 3: Día completo

En este escenario se contempla la simulación de un día completo de una persona con un horario de comidas europeo estándar.

Las ingestas de carbohidratos programadas en la simulación son las siguientes:

- 45 g a las 8:00 (desayuno)
- 70 g a las 12:00 (comida)
- 70 g a las 20:00 (cena)

Se pretende observar si los valores de glucemia para una persona sana se encuentran dentro de un rango normal de valores (70-170 mg/dl) a lo largo de un día, mientras que para una persona con diabetes tipo 2 los valores de glucemia deberían oscilar en el rango de 120-220 mg/dl.

Resultados para una persona sana con un peso corporal de 78 kg:

El perfil de glucemia simulado para un día entero se puede ver en la siguiente figura:

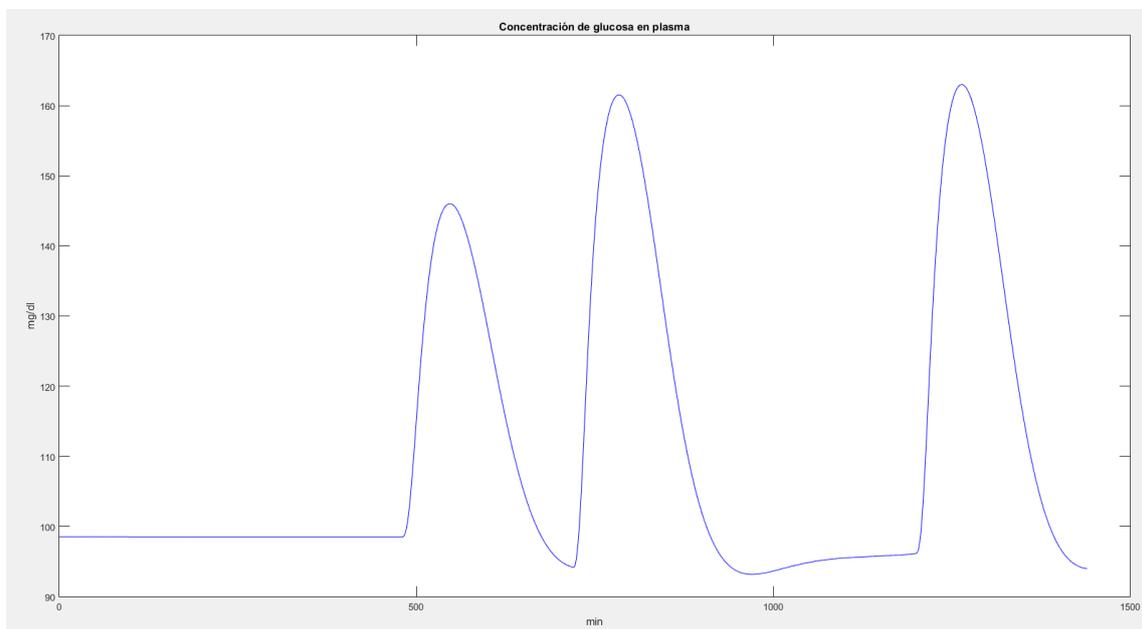


Figura 4.9: Nivel de glucemia para una persona sana a lo largo de un día completo

Se puede observar en la figura 4.9 que los niveles de glucemia no rebasan en ningún momento los 170 mg/dl después de las comidas y descienden rápidamente a valores estables en torno al valor basal, lo que significa un correcto funcionamiento del metabolismo de la persona.

Resultados para una persona diabética tipo 2 con un peso corporal de 90 kg:

Los resultados obtenidos son los que se muestran en la figura 4.10:

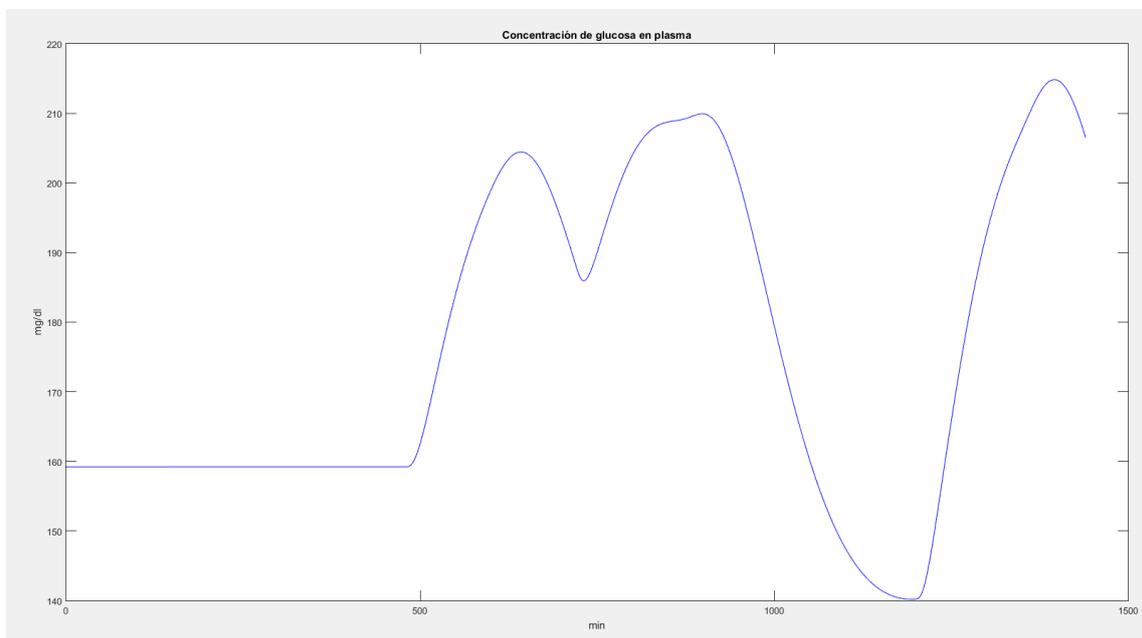


Figura 4.10: Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 a lo largo de un día completo

La figura 4.10 muestra que la glucemia se encuentra en el rango de valores esperado. Cabe mencionar que se observa cómo el valor de la glucemia no es tan estable en torno al valor basal como en una persona sana (figura 4.9).

4.2. Modelo de Cobelli ampliado

Una vez estudiados distintos escenarios en el modelo de Cobelli original y observar que el comportamiento de la glucemia es lógico a lo establecido a dichos escenarios, se procede a evaluar experimentalmente el modelo ampliado incluyendo la actividad física.

Una vez evaluado experimentalmente, se vuelven a establecer una serie de situaciones para observar el comportamiento del metabolismo de acuerdo al modelo de actividad física propuesto.

4.2.1. Comparación con datos experimentales

Los datos experimentales utilizados pueden encontrarse en [14], donde además se exponen con detalle las condiciones en las que se ha llevado a cabo el estudio experimental.

En dicho ensayo clínico se ha medido el nivel de actividad física de 10 mujeres embarazadas con diabetes tipo 1, además del nivel de glucemia. Al asemejarse más el consumo de glucosa de

una persona sana al de una diabética tipo 2 (debido a que en la diabetes tipo 1 no se produce tanta resistencia a la acción de la insulina), se han utilizado los parámetros propios de una persona sana en la simulación que pretende ser contrastada con los datos experimentales.

En el estudio clínico se ha pretendido que el valor de glucemia en el instante inicial esté situado unos 15 mg/dl por encima del valor basal, aproximadamente. Transcurridos 20 minutos se lleva a cabo una ingesta de 30 g de carbohidratos.

Todo el ensayo se ha llevado a cabo con un nivel de actividad física muy controlado a lo largo del tiempo. Así pues, los niveles de actividad física establecidos se ven reflejados en la siguiente figura en forma de energía gastada:

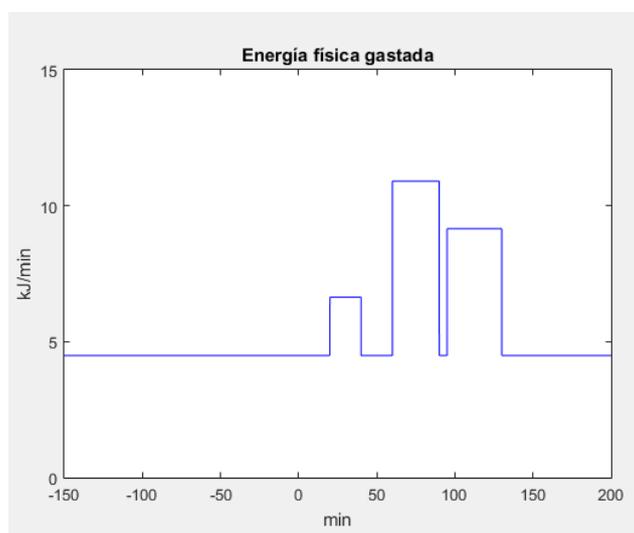


Figura 4.11: Energía empleada en la actividad física del estudio clínico

Los niveles de energía gastados que se observan en la figura 4.11 son característicos de actividades físicas correspondientes a caminar a un ritmo relativamente bajo remontando desniveles de distinta intensidad (para más detalles de la planificación de la actividad física del estudio, consultar [14]).

Ajustando la energía gastada en la actividad física a pulsaciones por minuto utilizando la correlación A.35 (expuesta en el apéndice A), se pueden establecer una serie de entradas (en forma de ingesta de carbohidratos y de nivel de pulsaciones por minuto) en el modelo que permiten simular las condiciones del ensayo clínico.

La exposición del nivel de glucemia simulado frente al obtenido experimentalmente se muestra en la siguiente figura, en forma de concentración de glucosa sobre el nivel basal:

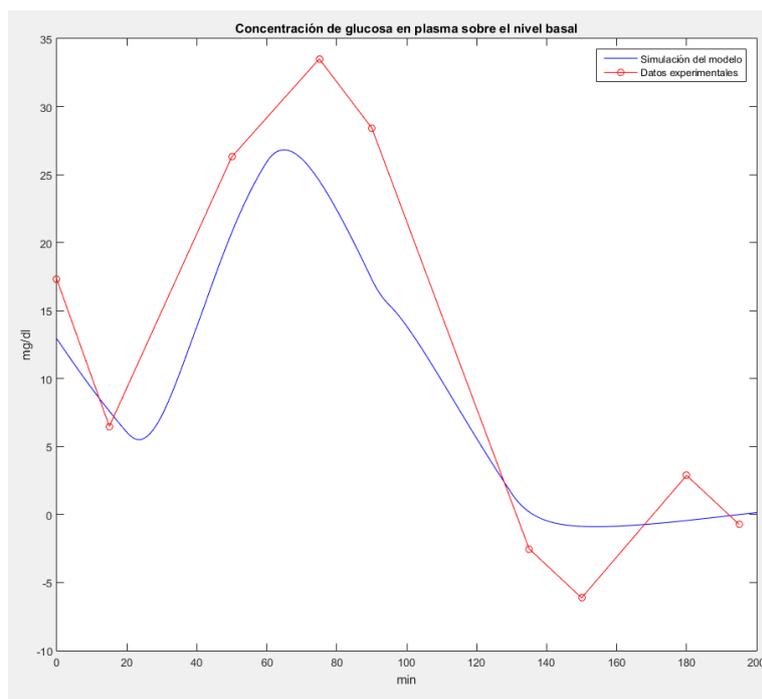


Figura 4.12: Comparativa entre la glucemia simulada y la glucemia experimental en actividad física controlada

Utilizando los datos experimentales que se muestran en la figura 4.12 se ha ajustado el valor de a en la ecuación A.37 del apéndice A, obteniéndose un valor de $\mathbf{a = 8}$; lo que proporciona una correlación razonablemente buena.

4.2.2. Simulación de distintos escenarios

A continuación se procede a la simulación del nivel de glucemia en distintas situaciones cotidianas donde la actividad física tiene una relevancia importante a la hora de obtener el perfil glucémico de una persona.

En todos los escenarios se ha distinguido entre varones y mujeres, y entre personas sanas y diabéticas.

4.2.2.1. Escenario 1: Ejercicio ligero en ayunas

En este escenario se pretende simular el perfil glucémico en condiciones de ayunas con un nivel de actividad física correspondiente a 90 bpm, iniciado en el instante inicial y con una duración de 100 minutos.

En este tipo de escenario es interesante observar si se manifiesta un descenso significativo del nivel de glucemia por debajo de su valor basal, pero que en ningún momento signifique un peligro de sufrir una hipoglucemia.

Así pues, la actividad física quedaría reflejada en la figura 4.13 en forma de pulsaciones por minuto medias:

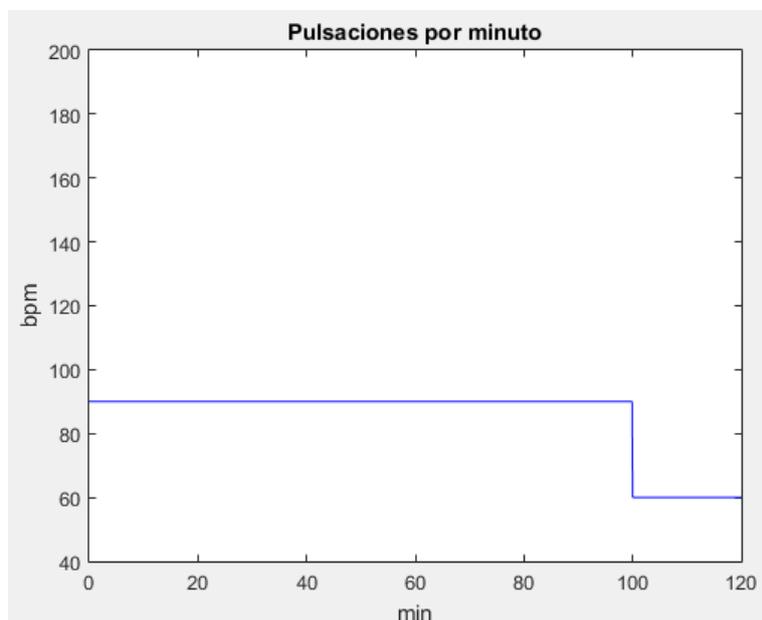


Figura 4.13: Pulsaciones por minuto medias durante una actividad física ligera en ayunas

Resultados para una persona sana con un peso corporal de 78 kg:

Pueden observarse los valores de glucemia simulados en la figura 4.14:

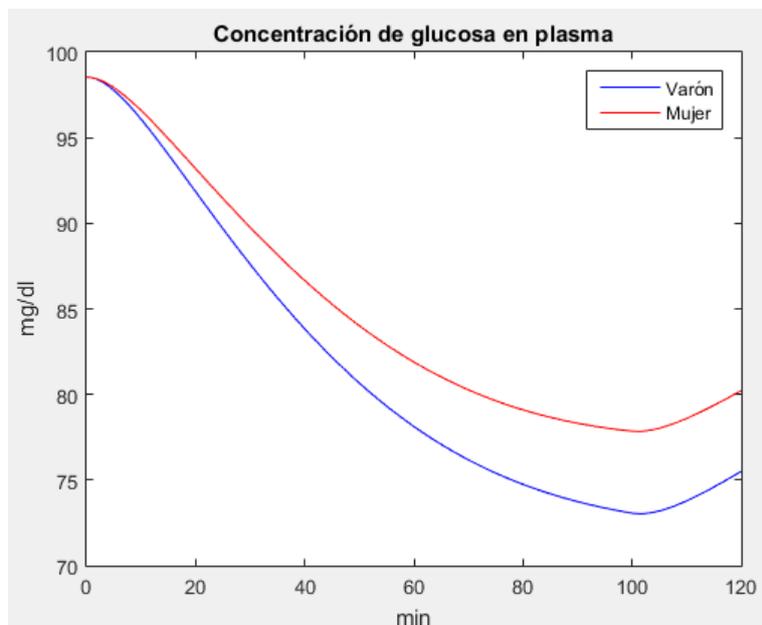


Figura 4.14: Nivel de glucemia para una persona sana durante una actividad física ligera en ayunas

Puede apreciarse que el nivel de glucemia desciende de forma significativa, pero no de forma peligrosa.

Resultados para una persona diabética tipo 2 con un peso corporal de 90 kg:

La glucemia simulada queda representada en la figura 4.15:

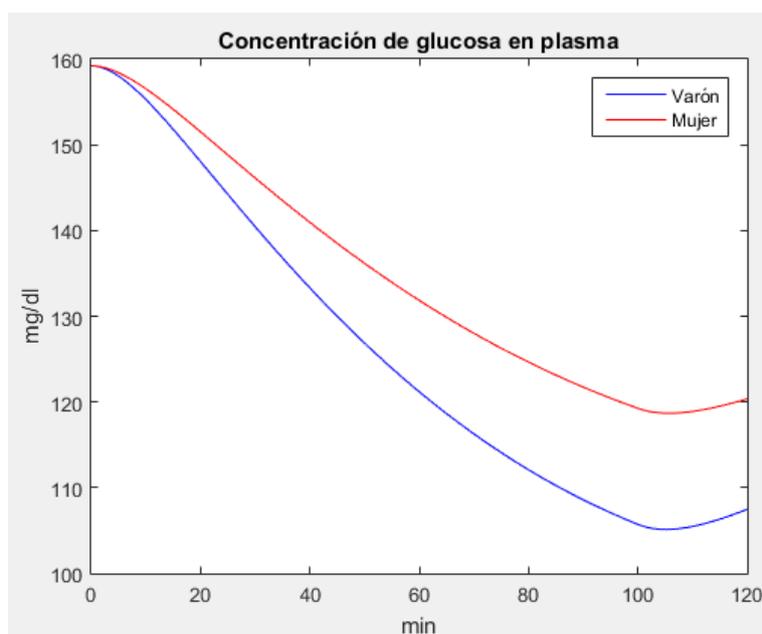


Figura 4.15: Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante una actividad física ligera en ayunas

Puede verse en la figura 4.15 que el descenso de la concentración de glucosa en sangre es más acentuado para pacientes diabéticos tipo 2, tal y como puede verse en [21] debido a un mayor consumo de glucosa en este tipo de pacientes que en las personas sanas.

4.2.2.2. Escenario 2: Ejercicio intenso en ayunas

En este escenario se pretende simular el perfil glucémico en condiciones de ayunas con un nivel de actividad física correspondiente a 150 bpm. El ejercicio físico se inicia en el instante inicial y tiene una duración de 60 minutos.

Se pretende observar si se manifiesta un descenso significativo del nivel de glucemia por debajo de su valor basal, de forma que puede ser peligroso y producirse un episodio de hipoglucemia.

El nivel de pulsaciones por minuto medio se ilustra en la siguiente figura para cada instante de tiempo:

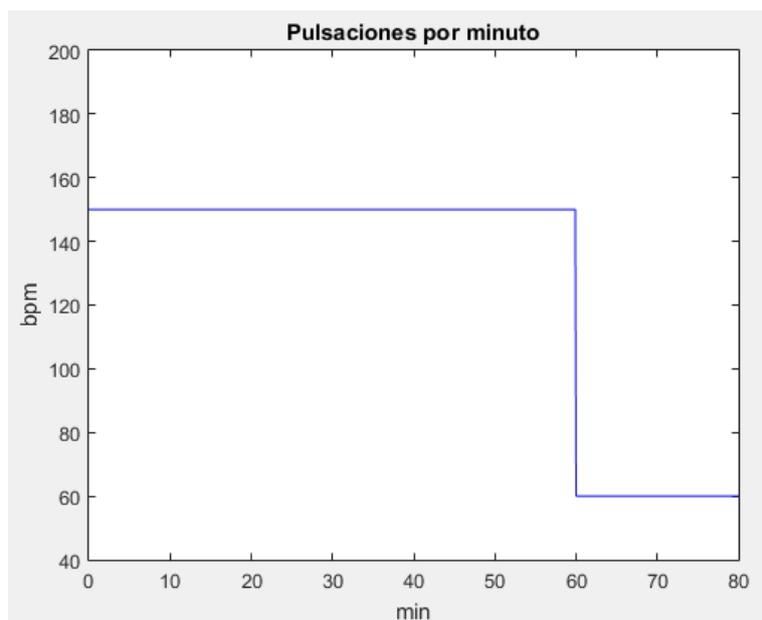


Figura 4.16: Pulsaciones por minuto durante una actividad física intensa en ayunas

Resultados para una persona sana con un peso corporal de 78 kg:

Los resultados arrojados por la simulación se ofrecen en la figura 4.17

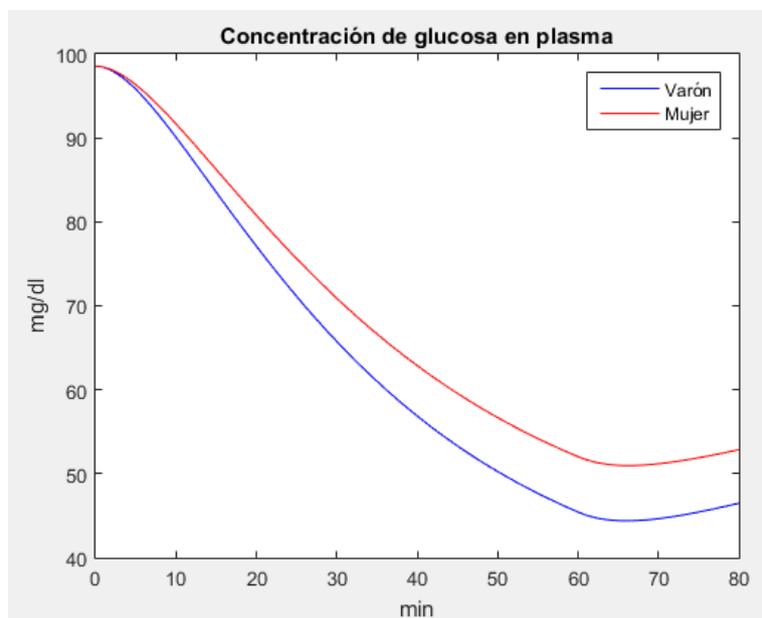


Figura 4.17: Nivel de glucemia para una persona sana durante una actividad física intensa en ayunas

El nivel de glucemia que se observa en la figura 4.17 desciende de manera que puede llegar

a ser peligroso, ya que los valores de glucemia quedan por debajo de 60 mg/dl durante un periodo de tiempo significativo.

Resultados para una persona diabética tipo 2 con un peso corporal de 90 kg:

El perfil glucémico simulado se observa en la siguiente figura:

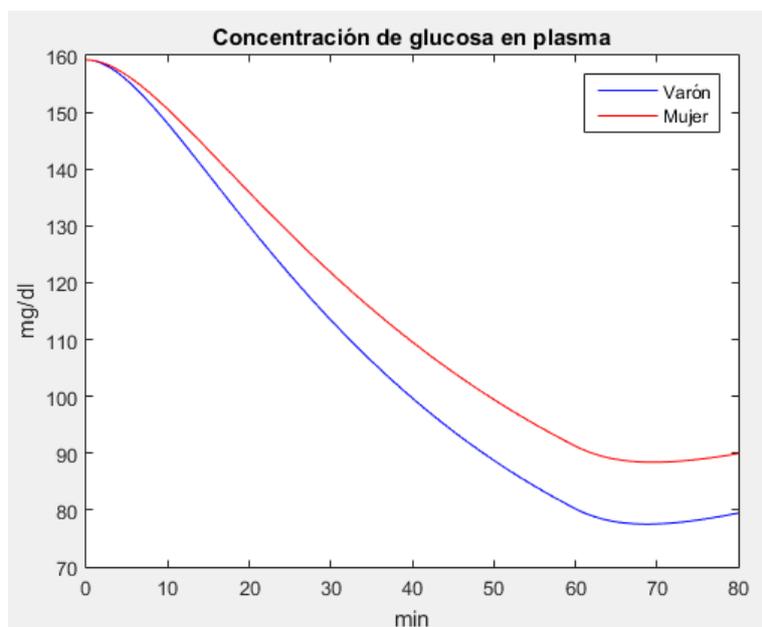


Figura 4.18: Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante una actividad física intensa en ayunas

En la figura 4.18 se advierte que el nivel de glucemia se aproxima a 80 mg/dl al final del ejercicio, de forma que se ha conseguido reducir enormemente el nivel de glucemia del torrente sanguíneo.

4.2.2.3. Escenario 3: Ejercicio intenso una hora después de comer

En este escenario se pretende simular el perfil glucémico que se obtiene a la hora de realizar un ejercicio físico de elevada intensidad una hora después de consumir un bolo alimenticio rico en carbohidratos.

En concreto, se ha simulado una ingesta de 60 g de carbohidratos en el instante inicial de simulación y un ejercicio físico correspondiente a 150 bpm iniciado 60 minutos después de la ingesta, con una duración de 40 minutos.

En este escenario es interesante observar si el nivel de glucemia queda por encima del obtenido en la sección 4.2.2.3, ya que el aporte de carbohidratos evitará a priori que la glucemia descienda a valores peligrosos.

Las pulsaciones por minuto medias se aprecian en la siguiente figura:

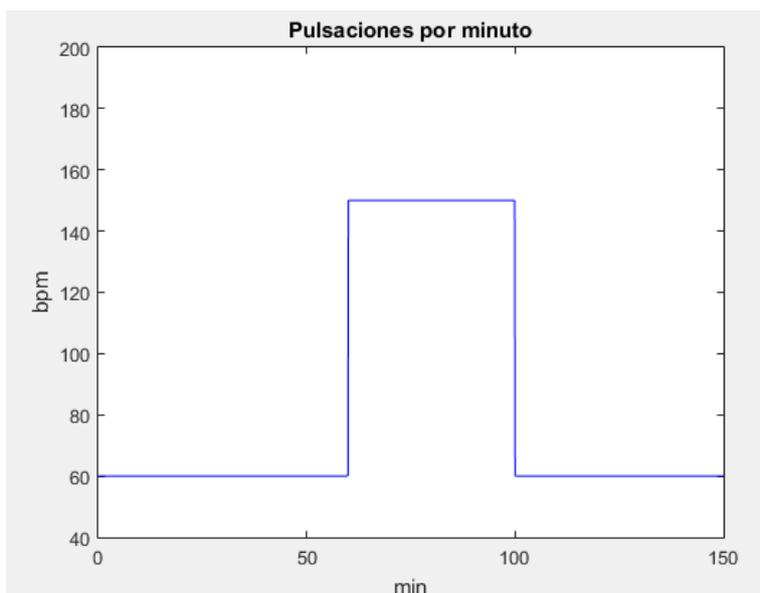


Figura 4.19: Pulsaciones por minuto durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer

Resultados para una persona sana con un peso corporal de 78 kg:

Pueden observarse los resultados de la simulación en la siguiente figura:

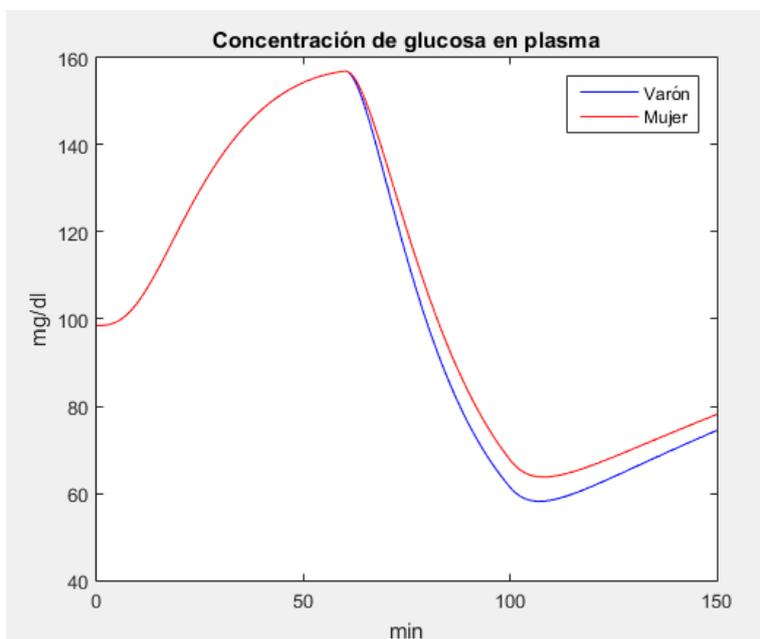


Figura 4.20: Nivel de glucemia para una persona sana durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer

La figura 4.20 ilustra como el nivel de glucemia desciende hasta 60 mg/dl, para luego ascender

al finalizar el ejercicio. Queda por encima del valor mínimo observado en la figura 4.17 de la sección 4.2.2.2 (40 mg/dl aproximadamente) y el riesgo de sufrir una hipoglucemia es mucho menor.

Resultados para una persona diabética tipo 2 con un peso corporal de 90 kg:

La simulación para este caso ofrece los siguientes resultados:

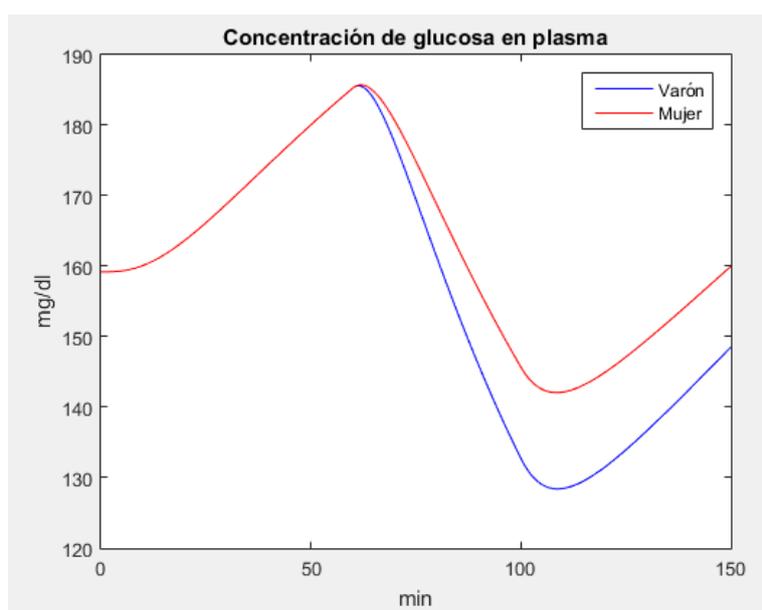


Figura 4.21: Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer

La concentración de glucosa en sangre es significativamente más alta que la simulada en la figura 4.18 de la sección 4.2.2.2 debido al aporte que realizan los carbohidratos.

4.2.2.4. Escenario 4: Ejercicio intenso con snack una hora después de comer

Este escenario es bastante similar al anterior, con la diferencia que el sujeto simulado tomará un snack consistente en 20 g de hidratos de carbono 15 minutos después de iniciar el ejercicio.

La ingesta inicial seguirá consistiendo en 60 g de carbohidratos, y el ejercicio físico seguirá teniendo una intensidad correspondiente a 150 bpm, con la diferencia que ahora durará 60 minutos en lugar de los 40 fijados anteriormente.

En este escenario es interesante observar si el valor de glucemia queda aproximadamente igual al obtenido en la sección 4.2.2.3 al finalizar el ejercicio, ya que el aporte dado por el snack debería aumentar los niveles de glucosa en sangre y compensar los 20 minutos de duración extra del ejercicio.

La figura siguiente ilustra las pulsaciones por minuto medias que se han empleado en la simulación:

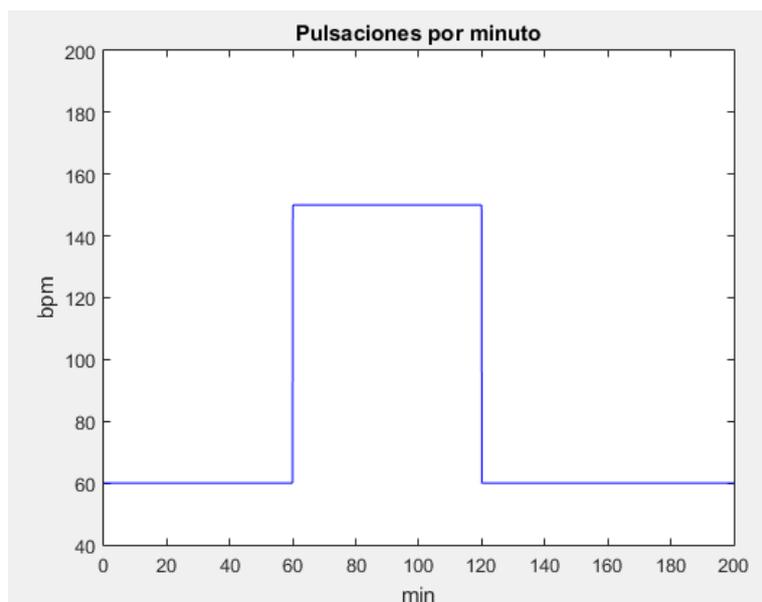


Figura 4.22: Pulsaciones por minuto durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer tomando un snack

Resultados para una persona sana con un peso corporal de 78 kg:

El perfil glucémico simulado queda recogido en la figura 4.23:

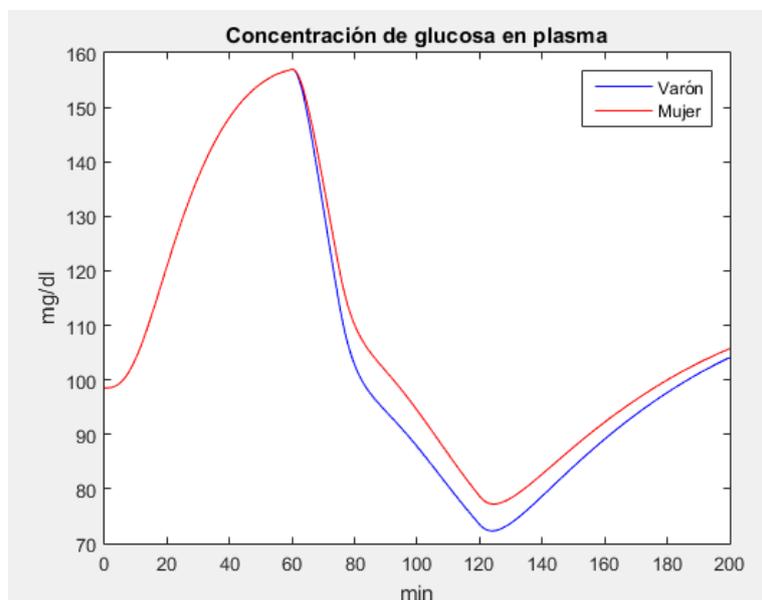


Figura 4.23: Nivel de glucemia para una persona sana durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer tomando un snack

La figura 4.23 ilustra como el valor de glucemia mínimo que se obtiene queda por encima del

obtenido la figura 4.20 de la sección 4.2.2.3, por lo que el aporte de glucosa que realiza el snack supera el mayor consumo que requiere el ejercicio por durar 20 minutos adicionales.

Resultados para una persona diabética tipo 2 con un peso corporal de 90 kg:

Los resultados de la simulación se muestran en la siguiente figura:

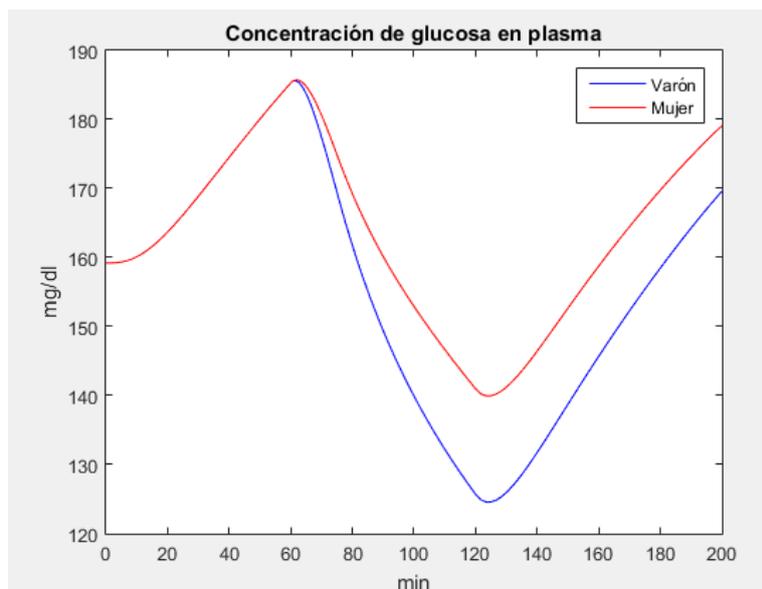


Figura 4.24: Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante una actividad física intensa iniciada una hora después de comer tomando un snack

Se ve en la figura 4.24 que los niveles de glucemia que se obtienen son bastante similares a los obtenidos en la figura 4.21 de la sección 4.2.2.3. El mayor consumo de glucosa en pacientes diabéticos tipo 2 hace que se igualen los efectos de aporte de glucosa del snack y el mayor consumo por parte del ejercicio físico.

4.2.2.5. Escenario 5: Día completo relajado

En este escenario se pretende simular un día completo de una persona con una actividad física bastante poco significativa.

Se ha simulado con las siguientes ingestas de carbohidratos:

- 40 g a las 7:00 (desayuno)
- 25 g a las 11:00 (almuerzo)
- 65 g a las 15:00 (comida)
- 55 g a las 21:00 (cena)

Aquí es interesante observar si se obtienen perfiles glucémicos con unos valores bastante similares a los obtenidos en la sección 4.1.2.3, ya que la actividad física es casi irrelevante.

Las pulsaciones por minuto medias que representan la actividad física simulada son las que aparecen en la figura 4.25:

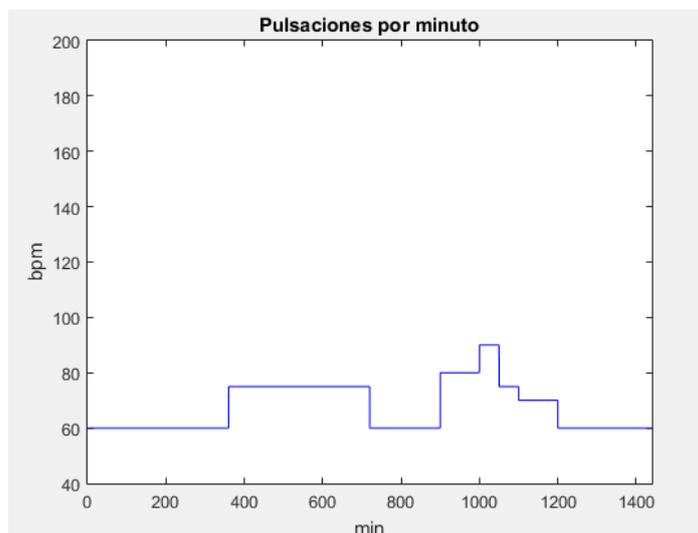


Figura 4.25: Pulsaciones por minuto durante un día sin apenas actividad física

Resultados para una persona sana con un peso corporal de 78 kg:

El perfil glucémico que se ha obtenido es el de la siguiente figura:

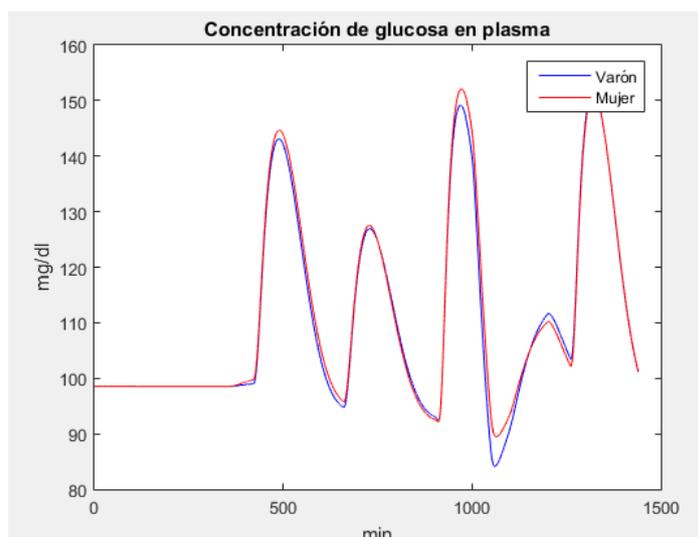


Figura 4.26: Nivel de glucemia para una persona sana durante un día sin apenas actividad física

La figura muestra claramente que los valores de glucemia están comprendidos entre 160 mg/dl y 90 mg/dl, tal y como se apreciaba en la figura 4.9 de la sección 4.1.2.3.

Resultados para una persona diabética tipo 2 con un peso corporal de 90 kg:

Pueden observarse los resultados de la simulación en la figura 4.27:

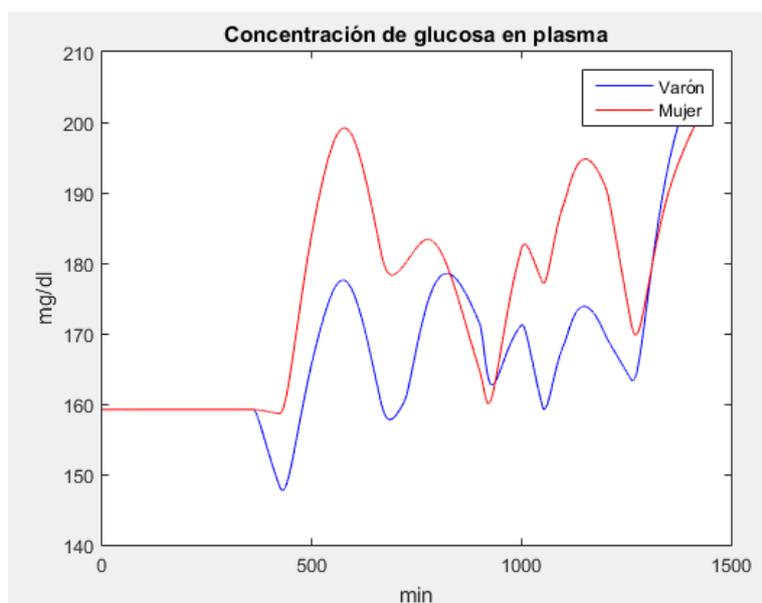


Figura 4.27: Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante un día sin apenas actividad física

Aquí puede apreciarse que los valores de glucemia son del mismo orden de magnitud que los obtenidos en la figura 4.10 de la sección 4.1.2.3. Sin embargo, es interesante apreciar una diferencia significativa entre varones y mujeres, explicada en el mayor consumo de energía por parte de los primeros. Esta diferencia parece acentuarse de forma significativa en el modelo cuando se producen varias ingestas de comidas.

4.2.2.6. Escenario 6: Día completo estresante

Aquí se ha vuelto a simular un día completo de una persona pero con la particularidad que será sometida a estrés continuo, de manera que sus pulsaciones por minuto se encuentran en un nivel medio (en torno a 85 ppm) a lo largo de todo el día.

Las ingestas de comida son idénticas a las de la sección 4.2.2.5.

Se observará si los niveles de glucemia después de las comidas tienden a caer por debajo del nivel basal más de lo normal, comparando el resultado con el obtenido en la sección 4.2.2.5.

El estrés al que será sometida la persona en la simulación viene ilustrado por el nivel medio de pulsaciones por minuto en la siguiente figura:

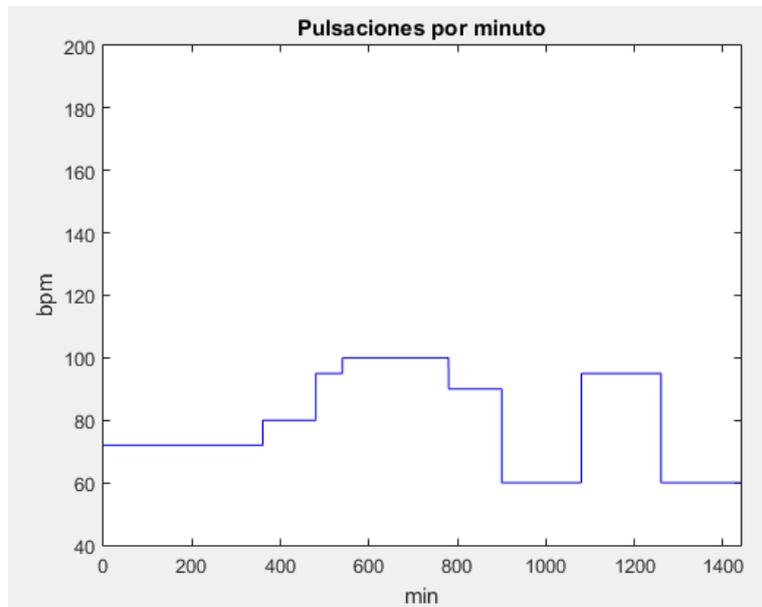


Figura 4.28: Pulsaciones por minuto durante un día estresante

Resultados para una persona sana con un peso corporal de 78 kg:

La concentración de glucosa en sangre simulada viene recogida en la figura 4.29:

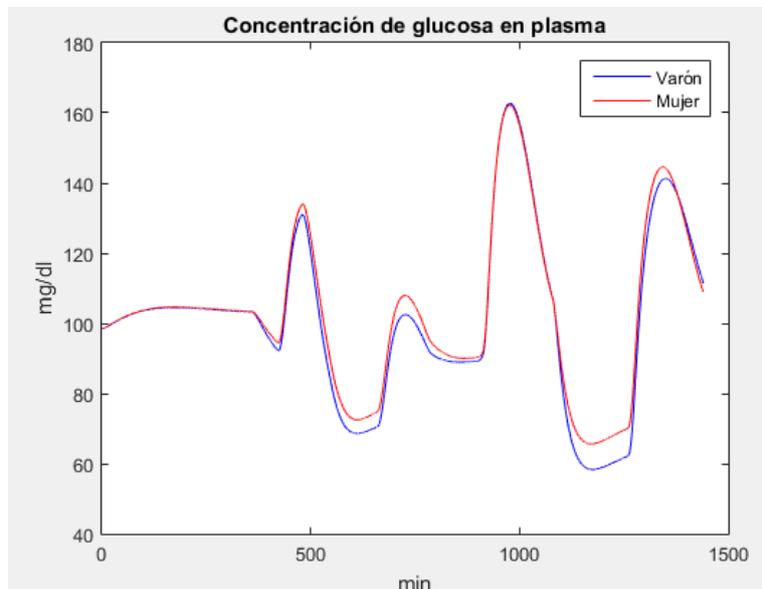


Figura 4.29: Nivel de glucemia para una persona sana durante un día estresante

Se puede ver en la figura que los niveles de glucemia descienden a niveles cercanos a 60 mg/dl pasadas unas horas después de comer, pero tienden a recuperarse de forma rápida, por lo que no existe peligro de hipoglucemia.

Resultados para una persona diabética tipo 2 con un peso corporal de 90 kg:

La siguiente figura muestra el perfil glucémico simulado:

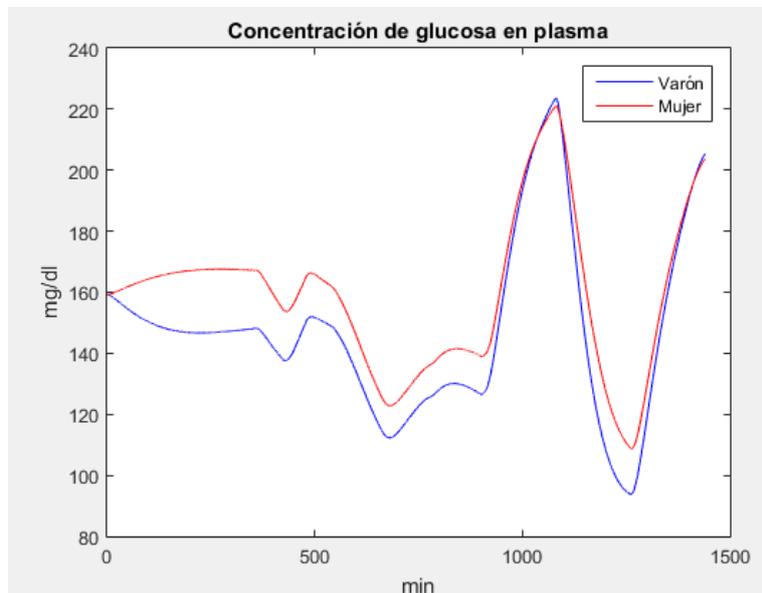


Figura 4.30: Nivel de glucemia para una persona diabética tipo 2 durante un día estresante

Puede apreciarse en la figura 4.30 que la glucemia alcanza valores mínimos de 120 - 100 mg/dl pasado un tiempo después de las ingestas de carbohidratos. En ningún momento hay peligro de hipoglucemia, pero la realización de ejercicio físico de cierta intensidad en este tipo de día puede no ser recomendable.

Conclusiones y trabajos futuros

Llegado a este capítulo y atendiendo a los resultados obtenidos en el capítulo anterior, se expondrán una serie de conclusiones y de trabajos a realizar en un futuro que, en vista a los resultados cosechados en este proyecto, pueden resultar útiles y significativos en un futuro.

5.1. Conclusiones

El poder predecir fidedignamente el efecto del ejercicio físico en el nivel de glucemia en pacientes diabéticos es algo que podría ser realmente útil en un futuro. La comunidad científica busca solventar este problema activamente hoy día, ya que actualmente la actividad física es uno de los mayores impedimentos para poder crear algoritmos precisos que permitan predecir con exactitud los niveles de glucosa en sangre.

Concretamente, el poder cuantificar de forma precisa el nivel de glucemia a través de la frecuencia cardíaca es un reto aún mayor, ya que muchos factores influyen en el metabolismo energético de una persona a la hora de realizar actividades físicas. Sin embargo, es algo que tendría innumerables ventajas. Para empezar, la actividad física del paciente diabético estaría monitorizada de forma muy sencilla y cómoda usando pulsómetros fáciles de llevar y transportar. Además, si se consigue cuantificar la actividad física con esta variable, se conseguiría reducir el número de sensores que hoy día se requieren para cuantificar eficazmente la actividad física, haciendo más sencillo el hardware y el software que gestionan el algoritmo de predicción de glucemia.

Como todos los modelos, el que se expone aquí no está exento de limitaciones. Para empezar, se ha considerado que la influencia de la actividad física a través de la frecuencia cardíaca tiene lugar en la cinética química de la glucosa al ser consumida por músculos y tejidos adiposos. Esto, a pesar de ser bioquímicamente cierto [21], constituye una simplificación del problema ya que la actividad física influye también en flujos de glucosa en el interior del organismo [21], como la producción endógena de glucosa (EGP) que se produce en el sistema hepático. Esta influencia hepática puede resultar relevante cuando el organismo se encuentra en ayunas o necesita algún aporte de glucosa urgente al torrente sanguíneo [10].

Este proyecto pretende proponer, entre otras cosas, una metodología de abordar el problema de cuantificar el impacto de la frecuencia cardíaca en los niveles de glucemia:

1. Identificar los flujos de masa y reacciones químicas del organismo que son influidos por la actividad física.
2. Establecer correlaciones lo más fidedignas posibles entre los sistemas orgánicos afectados por la actividad física y la frecuencia cardíaca.
3. Introducir y acomodar las correlaciones obtenidas a las partes de un modelo matemático predictor de glucemia de una forma lógica.
4. Contrastar el modelo predictor ampliado con una base de datos experimentales.

Los resultados obtenidos en las simulaciones de los escenarios del capítulo 4 son lógicos y coherentes por lo que, en base a eso, es factible pensar que la metodología descrita más arriba puede ser un buen método de diseño y prueba de futuros modelos matemáticos que contemplen la frecuencia cardíaca como la variable central que es capaz de cuantificar el perfil glucémico en una predicción.

La calidad del modelo matemático ampliado se ha procurado que fuese lo más alta posible a pesar de la falta a día de hoy de estudios experimentales que midan de forma conjunta el nivel de pulsaciones por minuto junto con el nivel de glucemia en cada instante. Se ha conseguido una correlación aceptable con los datos experimentales que se han utilizado en este proyecto, por lo que el modelo propuesto puede utilizarse como una base para desarrollar futuros modelos del mismo tipo más precisos y satisficados.

En lo referente a las aplicaciones inmediatas que podría tener el modelo, podría utilizarse para contrastar experimentalmente las simulaciones que realiza con datos experimentales de estudios clínicos con protocolos de medición controlados y exhaustivos; para de esta manera identificar fallos y corregirlos.

5.2. Trabajos futuros

En base a todo lo expuesto se proponen los siguientes trabajos a grupos de investigación y que valoren su realización:

- Incluir en el modelo efectos de hormonas determinantes en la dinámica de la glucosa en el torrente sanguíneo, que no se tienen en cuenta en el modelo desarrollado. Sobre todo sería interesante incluir el glucagón y la hormona del crecimiento. Esta última juega un papel decisivo a la hora de determinar el comportamiento del binomio glucosa-insulina en casos de diabetes con niños, por lo que el modelo se extendería para poder ser usado en niños y adolescentes con una mayor precisión.
- Valorar diferentes ecuaciones no lineales que relacionen $F = F(\frac{EE}{REE})$ (constante que multiplica a la velocidad máxima de reacción en la ecuación de Michaelis-Menten del consumo de glucosa A.33), y que ajusten mejor el modelo que se plantea.

- Desarrollar relaciones entre la actividad cardíaca y el valor de K_m en la ecuación A.32. K_m representa el desplazamiento de la reacción química hacia los productos o hacia los reactivos, de manera que la modificación de su valor modifica el comportamiento de la cinética química del consumo de glucosa.
- Distinguir entre carbohidratos de rápida, media y lenta absorción. En función del tipo de carbohidrato que se consume, su absorción intestinal se demorará más o menos en el tiempo. Para ello habría que modificar el subsistema gastrointestinal del modelo y desarrollar ecuaciones como las que se plantean en el modelo de Lehmann [15].
- Incluir como entrada a una red neuronal artificial que se utilice para predicción de glucemia el valor predicho por el modelo desarrollado en este proyecto. Entrenar dicha red y observar si se obtienen resultados más precisos respecto a los que se obtendrían sin la inclusión en la red del valor predicho por el modelo.
- Contemplar la posibilidad de variar, en función de la hora del día, el valor de algunos parámetros del modelo; ya que la sensibilidad a la insulina no es constante a lo largo del día, y puede variar aproximadamente en un 25 % su valor (consultar [7] para más detalles respecto a esta cuestión).

Bibliografía

- [1] A. Basu, C. D. Man, G. Toffolo, R. Basu, C. Cobelli, and R. A. Rizza. Effect of type 2 diabetes on meal glucose fluxes and insulin secretion. *Diabetes*, 53:579, 2004.
- [2] R. Basu, B. D. Camillo, G. Toffolo, A. Basu, P. Shah, A. Vella, R. Rizza, and C. Cobelli. Use of a novel triple tracer approach to asses postprandial glucose metabolism. *Amer. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284:55–69, 2003.
- [3] R. Basu, C. D. Man, M. Campioni, A. Basu, G. Klee, G. Jenkins, G. Toffolo, C. Cobelli, and R. Rizza. Mechanisms of postprandial hyperglycemia in elderly men and women: Gender specific differences in insulin secretion and action. *Diabetes*, 55:2001–2014, 2006.
- [4] M. Berger and D. Rodbard. Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes Care*, 12:725–736, 1989.
- [5] R. Bergman, Y. Ider, Z. Bowden, and C. Cobelli. Quantitative estimation of insulin sensitivity. 1979.
- [6] R. Bilous and R. Donnelly. *Handbook of diabetes*. Wiley-Blackwell, 2010.
- [7] M. Campioni, G. Toffolo, K. Spiegel, E. V. Cauter, and C. Cobelli. Morning to evening decrease in insulin sensitivity and beta-cell responsivity to identical meals. *Diabetes*, 54:333, 2005.
- [8] H. N. Christensen and G. A. Palmer. *Cinética enzimática: Curso programado para estudiantes de medicina y ciencias biológicas*. Editorial Reverté, 1980.
- [9] Organización Mundial de la Salud. Resumen de orientación. *Informe Mundial sobre la Diabetes*, 1:1–4, 2016.
- [10] Carmen Pérez Gandía. *Propuesta de algoritmos de predicción de glucosa en pacientes diabéticos*. PhD thesis, Universidad Politécnica de Madrid, 2014.
- [11] R. Hovorka. Management of diabetes using adaptative control. *Int J Adapt Control Signal Process*, 19:309–325, 2005.
- [12] R. Hovorka, V. Canonico, L. J. Chassin, U. Haueter, M. Massi-Benedetti, and M. O. Federici. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol. Meas.*, 25:905–1007, 2004.
- [13] L. R. Keytel, J. H. Goedecke, T. D. Noakes, H. Hiiloskorpi, R. Laukkanen, L. Van der Merwe, and E. V. Lambert. Prediction of energy expenditure from heart rate monitoring during submaximal exercise. *Journal of Sports Sciences*, 2005.

- [14] K. Kumareswaran, D. Elleri, J. M. Allen, K. Caldwell, K. Westgate, S. Brage, P. Raymond-Barker, M. Nodale, M. E. Wilinska, S. A. Amiel, R. Hovorka, and H. R. Murphy. Physical activity energy expenditure and glucose control in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 36:1095–1101, 2013.
- [15] E. D. Lehmann and T. Deutsch. A physiological model of glucose-insulin interaction in type 1 diabetes mellitus. *Journal of Biomedical Engineering*, 14:235–242, 1992.
- [16] P. Li, L. Yu, Q. Fang, and S. Lee. A simplification of cobelli’s glucose–insulin model for type 1 diabetes mellitus and its fpga implementation. *Medical Biological Engineering*, 1:323–330, 2015.
- [17] C. Dalla Man, M. Camilleri, and C. Cobelli. A system model of oral glucose absorption: Validation on gold standard data. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 53:1–7, 2006.
- [18] C. Dalla Man, R. A. Rizza, and C. Cobelli. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 54:1740–1749, 2007.
- [19] C. Dalla Man, R. A. Rizza, C. Cobelli, and D. M. Raimondo. Gim, simulation software of meal glucose–insulin model. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 1:323–330, 2007.
- [20] M. D. Muffin, S. T. Jeor, L. A. Hill, B. J. Scott, S. A. Daugherty, and Y. O. Koh. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 51:241–247, 1990.
- [21] Michele Schiavon. *Modeling the effect of physical activity on postprandial glucose turnover*. PhD thesis, University of Padova, 2014.

Modelo de Dalla Man y Cobelli

A.1. Ecuaciones diferenciales del modelo original

El modelo de Dalla Man y Cobelli [18], publicado en el año 2007, consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, de manera que en su conjunto trata de explicar el comportamiento del sistema glucosa-insulina. Dicho modelo propone dividir el organismo en subsistemas, de manera que cada subsistema tiene una dinámica específica y en su comportamiento influyen variables de otros subsistemas además de las propias variables internas. El esquema del modelo es el siguiente:

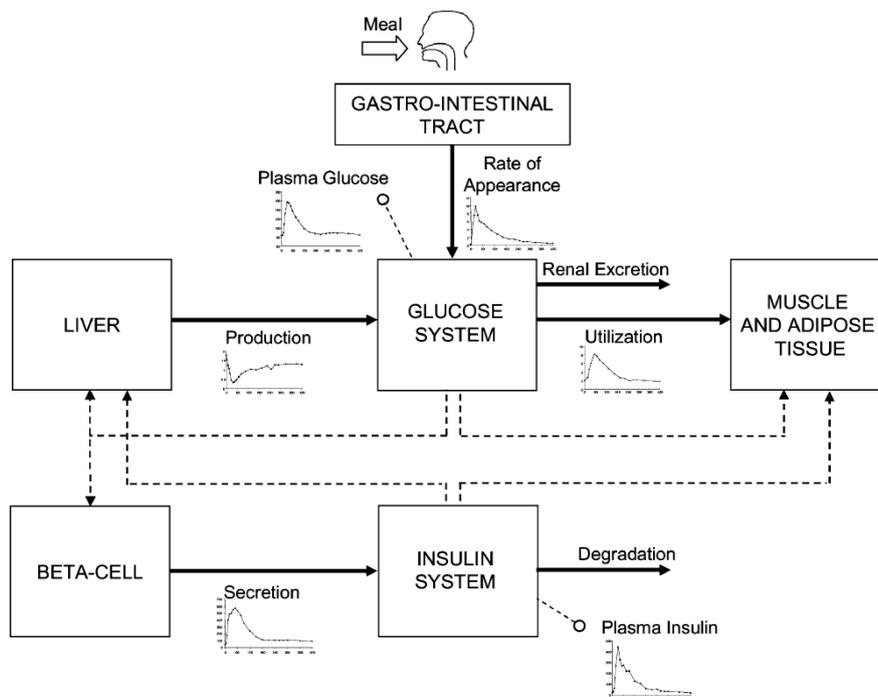


Figura A.1: Esquema conceptual del modelo de Dalla Man y Cobelli

Así, puede observarse la interacción que tienen entre sí los distintos módulos o subsistemas que conforman el modelo y que en su conjunto explican la dinámica del binomio glucosa-insulina. Las flechas gruesas de la figura indican transporte de glucosa o insulina, mientras que las flechas punteadas indican un efecto mutuo entre diferentes partes del modelo.

A.1.1. Sistema de glucosa

En el subsistema de glucosa se pretenden modelar los distintos flujos de glucosa a través del organismo. Así, en este modelo en particular, se establece un transporte de glucosa entre el plasma sanguíneo y los tejidos musculares y adiposos, además de considerar flujos de glucosa que entran o salen de otros módulos del modelo, como la glucosa producida por el hígado, la absorción intestinal de carbohidratos, etc. El esquema conceptual de lo expuesto es el siguiente:

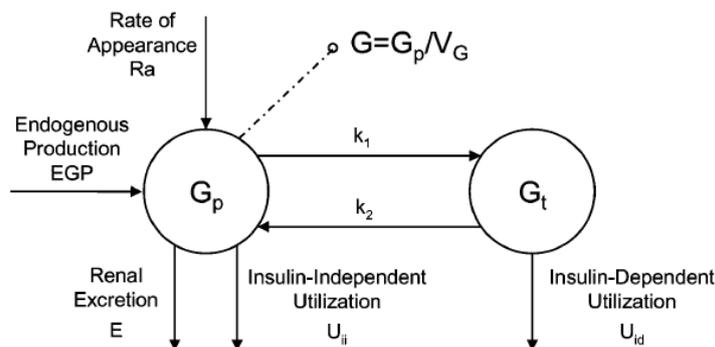


Figura A.2: Esquema del subsistema de glucosa

El significado de la notación empleada es el siguiente:

Variabes	Descripción	Unidades
G_p	Cantidad de glucosa en plasma	mg/kg
G_t	Cantidad de glucosa en músculos y tejidos adiposos	mg/kg
G	Concentración de glucosa en plasma	mg/dl
EGP	Producción endógena de glucosa en el hígado	$mg/kg/min$
R_a	Ratio de absorción de glucosa vía intestinal	$mg/kg/min$
U_{id}	Utilización de glucosa dependiente de insulina	$mg/kg/min$
U_{ii}	Utilización de glucosa independiente de insulina	$mg/kg/min$
E	Excreción renal de glucosa	$mg/kg/min$

Tabla A.1: Variables del subsistema de glucosa

Parámetro	Descripción	Unidades
k_1	Parámetro de velocidad	min^{-1}
k_2	Parámetro de velocidad	min^{-1}
V_G	Volumen de distribución de glucosa	dl/kg
k_{e1}	Tasa de filtración glomerular	min^{-1}
k_{e2}	Umbral renal de la glucosa	mg/kg

Tabla A.2: Parámetros del subsistema de glucosa

Así, el modelo matemático del sistema de glucosa es el siguiente:

$$\begin{cases} \dot{G}_p(t) = EGP(t) + Ra(t) - U_{ii}(t) - E(t) - k_1 \cdot G_p(t) + k_2 \cdot G_t(t) & G_p(0) = G_{pb} \\ \dot{G}_t(t) = -U_{id}(t) + k_1 \cdot G_p(t) - k_2 \cdot G_t(t) & G_t(0) = G_{tb} \\ G(t) = \frac{G_p}{V_G} & G(0) = G_b \end{cases} \quad (A.1)$$

$$E(t) = \begin{cases} k_{e1} \cdot [G_p(t) - k_{e2}] & \text{si } G_p(t) > k_{e2} \\ 0 & \text{si } G_p(t) \leq k_{e2} \end{cases} \quad (A.2)$$

A.1.2. Sistema de insulina

La filosofía del modelo de insulina es la misma respecto al de glucosa, con la diferencia que en este caso se establece el transporte de insulina entre el plasma sanguíneo y el hígado considerando además la utilización de insulina por parte de las células del organismo para metabolizar la glucosa y la secreción de insulina por parte las células beta del páncreas:

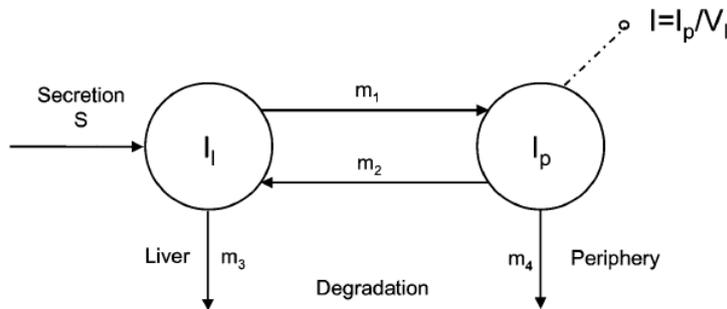


Figura A.3: Esquema del subsistema de insulina

La simbología empleada se resume a continuación:

Variabes	Descripción	Unidades
I_l	Cantidad de insulina en hígado	$pmol/kg$
I_p	Cantidad de insulina en plasma	$pmol/kg$
I	Concentración de insulina en plasma	$pmol/l$
S	Secreción de insulina	$pmol/kg/min$
m_3	Parámetro de velocidad variable en el tiempo	min^{-1}
HE	Extracción hepática de insulina	—

Tabla A.3: Variables del subsistema de insulina

Parámetros	Descripción	Unidades
m_1	Parámetro de velocidad	min^{-1}
m_2	Parámetro de velocidad	min^{-1}
m_4	Parámetro de velocidad	min^{-1}
m_5	Tasa de cambio de HE respecto a S	$min \cdot kg/pmol$
m_6	Extracción hepática de insulina a secreción nula	—
V_I	Volumen de distribución de insulina	l/kg

Tabla A.4: Parámetros del subsistema de insulina

Las ecuaciones que conforman la descripción matemática del sistema de insulina son las siguientes:

$$\begin{cases} \dot{I}_l(t) = -(m_1 + m_3(t)) \cdot I_l(t) + m_2 \cdot I_p(t) + S(t) & I_l(0) = I_{lb} \\ \dot{I}_p(t) = -(m_2 + m_4) \cdot I_p(t) + m_1 \cdot I_l(t) & I_p(0) = I_{pb} \\ I(t) = \frac{I_p}{V_I} & I(0) = I_b \end{cases} \quad (A.3)$$

$$m_3(t) = \frac{HE(t) \cdot m_1}{1 - HE(t)} \quad (A.4)$$

$$HE(t) = -m_5 \cdot S(t) + m_6 \quad HE(0) = HE_b \quad (A.5)$$

A.1.3. Hígado

El objetivo del modelo del hígado es establecer el flujo de glucosa producida de forma endógena en función de las cantidades de glucosa e insulina en plasma, de manera que el hígado sea capaz de regular dicho flujo de glucosa:

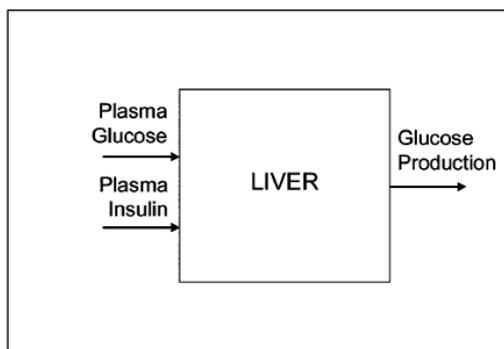


Figura A.4: Esquema del modelo del hígado

Las distintas variables y parámetros del modelo se resumen a continuación:

Variables	Descripción	Unidades
I_{po}	Cantidad de insulina en la vena porta hepática	$pmol/kg$
I_d	Señal de insulina retardada	$pmol/l$
I_1	Señal de insulina usada para calcular I_d	$pmol/l$

Tabla A.5: Variables que modelizan el comportamiento del hígado

Parámetros	Descripción	Unidades
k_{p1}	EGP extrapolada a glucosa e insulina cero	$mg/kg/min$
k_{p2}	Eficacia hepática de la glucosa	min^{-1}
k_{p3}	Amplitud de la acción de I en el hígado	$(mg/kg/min)/(pmol/l)$
k_{p4}	Amplitud de la acción de I_{po} en el hígado	$(mg/kg/min)/(pmol/l)$
k_i	Parámetro de velocidad	min^{-1}

Tabla A.6: Parámetros del modelo del hígado

La dinámica del hígado se describe matemáticamente con las siguientes ecuaciones:

$$EGP(t) = \max \{0, k_{p1} - k_{p2} \cdot G_p(t) - k_{p3} \cdot I_d(t) - k_{p4} \cdot I_{po}(t)\} \quad EGP(0) = EGP_b \quad (A.6)$$

$$\begin{cases} \dot{I}_1(t) = -k_i \cdot [I_1(t) - I(t)] & I_1(0) = I_b \\ \dot{I}_d(t) = -k_i \cdot [I_d(t) - I_1(t)] & I_d(0) = I_b \end{cases} \quad (A.7)$$

A.1.4. Tracto gastrointestinal

En lo referente al tracto gastrointestinal, el objetivo es cuantificar el transporte de glucosa al plasma sanguíneo vía absorción intestinal en función de la ingesta de carbohidratos y el tiempo transcurrido:

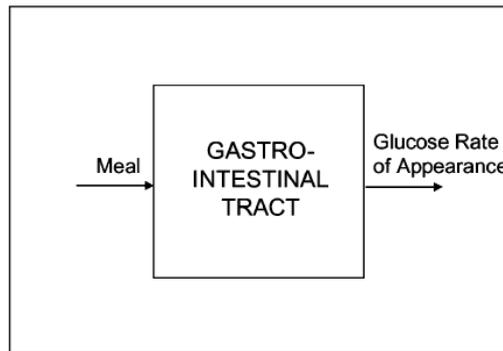


Figura A.5: Esquema del modelo del tracto gastrointestinal

Las variables y constantes del modelo correspondientes al tubo digestivo son las siguientes:

Variables	Descripción	Unidades
Q_{sto}	Cantidad de glucosa en el estómago	mg
Q_{sto1}	Cantidad de glucosa en estado sólido en el estómago	mg
Q_{sto2}	Cantidad de glucosa en estado líquido en el estómago	mg
Q_{gut}	Cantidad de glucosa en el intestino	mg
k_{empt}	Ratio de vaciado gástrico	min^{-1}

Tabla A.7: Variables que modelizan el comportamiento del tracto gastrointestinal

Parámetros	Descripción	Unidades
k_{gri}	Tasa de trituración	min^{-1}
k_{abs}	Tasa de absorción intestinal	min^{-1}
f	Fracción de absorción intestinal que aparece en el plasma	—
D	Cantidad de ingesta de glucosa	mg
BW	Masa corporal de la persona	kg
k_{max}	Máximo valor de k_{empt}	min^{-1}
k_{min}	Mínimo valor de k_{empt}	min^{-1}
a	Tasa de decrecimiento de k_{empt} hasta k_{min}	mg^{-1}
b	Tasa de crecimiento de k_{empt} hasta k_{max}	mg^{-1}
c	Parámetro de la dinámica de k_{empt}	—
d	Parámetro de la dinámica de k_{empt}	—

Tabla A.8: Parámetros del modelo del tracto gastrointestinal

Las ecuaciones correspondiente a este subsistema son las siguientes:

$$\left\{ \begin{array}{ll} Q_{sto}(t) = Q_{sto1}(t) + Q_{sto2}(t) & Q_{sto}(0) = 0 \\ \dot{Q}_{sto1}(t) = -k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) + D \cdot \delta(t) & Q_{sto1}(0) = 0 \\ \dot{Q}_{sto2}(t) = -k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) + k_{gri} \cdot Q_{sto1}(t) & Q_{sto2}(0) = 0 \\ \dot{Q}_{gut}(t) = -k_{abs} \cdot Q_{gut}(t) + k_{empt}(Q_{sto}) \cdot Q_{sto2}(t) & Q_{gut}(0) = 0 \\ Ra(t) = \frac{f \cdot k_{abs} \cdot Q_{gut}(t)}{BW} & Ra(0) = 0 \end{array} \right. \quad (A.8)$$

$$k_{empt}(Q_{sto}) = k_{min} + \frac{k_{max} - k_{min}}{2} \cdot \{ \tanh(a(Q_{sto} - c \cdot D)) - \tanh(b(Q_{sto} - d \cdot D)) + 2 \} \quad (A.9)$$

$$a = \frac{5}{2 \cdot D \cdot (1 - c)} \quad (A.10)$$

$$b = \frac{5}{2 \cdot D \cdot d} \quad (A.11)$$

A.1.5. Músculos y tejidos adiposos

Este subsistema representa el consumo de glucosa por parte de los distintos órganos, poniendo énfasis especial en los músculos y los tejidos adiposos:

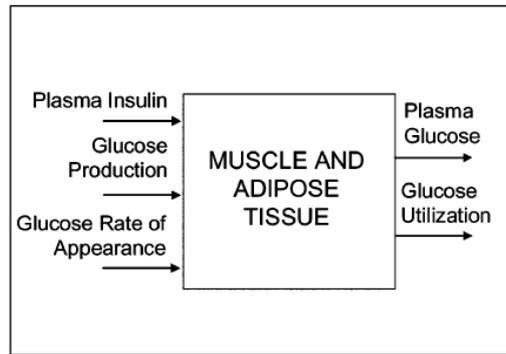


Figura A.6: Esquema del modelo de músculos y tejidos adiposos

Las variables concernientes al consumo de glucosa son las siguientes:

Variables	Descripción	Unidades
X	Cantidad de insulina en el fluido intersticial	$pmol/l$
U	Utilización total de glucosa	$mg/kg/min$
V_m	Primer parámetro de Michaelis Menten	$mg/kg/min$
K_m	Segundo parámetro de Michaelis Menten	mg/kg

Tabla A.9: Variables que modelizan el comportamiento del los músculos y los tejidos adiposos

Parámetros	Descripción	Unidades
F_{cns}	Glucosa absorbida por el cerebro y eritrocitos	$mg/kg/min$
V_{m0}	Valor de V_m a valor nulo de X	$mg/kg/min$
V_{mx}	Tasa de incremento de V_m	$(mg/kg/min)/(pmol/l)$
K_{m0}	Valor de K_m a valor nulo de X	mg/kg
K_{mx}	Tasa de incremento de K_m	mg/kg
p_{2U}	Tasa de acción de la insulina	min^{-1}

Tabla A.10: Parámetros del modelo de los músculos y los tejidos adiposos

Las ecuaciones que gobiernan el comportamiento de este subsistema son:

$$U_{ii}(t) = F_{cns} \tag{A.12}$$

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (\text{A.13})$$

$$V_m(X(t)) = V_{m0} + V_{mx} \cdot X(t) \quad (\text{A.14})$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx} \cdot X(t) \quad (\text{A.15})$$

$$\dot{X}(t) = -p_{2U} \cdot X(t) + p_{2U} \cdot [I(t) - I_b] \quad X(0) = 0 \quad (\text{A.16})$$

$$U(t) = U_{ii}(t) + U_{id}(t) \quad (\text{A.17})$$

A.1.6. Células beta del páncreas

Las células beta del páncreas son las que segregan insulina, por lo que este subsistema tiene una importancia central en el modelo. A partir del nivel de glucemia, segrega insulina en mayor o menor medida:

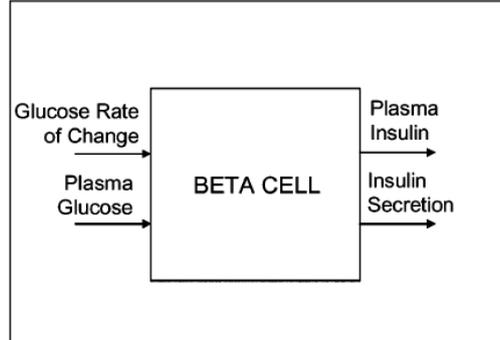


Figura A.7: Esquema del modelo de las células beta del páncreas

Estas variables y constantes son las correspondientes a este subsistema:

Variables	Descripción	Unidades
S_{po}	Cantidad de insulina en el fluido intersticial	$pmol/kg/min$
Y	Utilización total de glucosa	$pmol/kg/min$

Tabla A.11: Variables que modelizan el comportamiento de las células beta del páncreas

Parámetros	Descripción	Unidades
γ	Constante de velocidad	min^{-1}
K	Respuesta pancreática al cambio de glucosa	$(pmol/kg)/(mg/dl)$
α	Parámetro de retraso	min^{-1}
β	Respuesta pancreática a la glucosa	$(pmol/kg/min)/(mg/dl)$
h	Nivel umbral de glucosa de producción de insulina	mg/dl

Tabla A.12: Parámetros del modelo de las células beta del páncreas

Las ecuaciones que regulan la segregación de insulina son las que siguen:

$$S(t) = \gamma \cdot I_{po}(t) \quad (A.18)$$

$$\dot{I}_{po}(t) = -\gamma \cdot I_{po}(t) + S_{po}(t) \quad I_{po}(0) = I_{pob} \quad (A.19)$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} Y(t) + K \cdot \dot{G}(t) + S_b & si \dot{G}(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & si \dot{G}(t) \leq 0 \end{cases} \quad (A.20)$$

$$\dot{Y}(t) = \begin{cases} -\alpha \cdot [Y(t) - \beta \cdot (G(t) - h)] & si \beta \cdot (G(t) - h) \geq -S_b \\ -\alpha \cdot Y(t) - \alpha \cdot S_b & si \beta \cdot (G(t) - h) < -S_b \end{cases} \quad Y(0) = 0 \quad (A.21)$$

A.2. Cálculo de las condiciones iniciales

El sistema de ecuaciones diferenciales que compone el modelo de Dalla Man y Cobelli requiere de unas condiciones iniciales correspondientes al estado basal del organismo. Dicho estado se corresponde con el obtenido igualando a cero todas las derivadas del modelo. Así pues, las condiciones iniciales respetan las siguientes restricciones:

$$EGP_b = U_b + E_b \quad (A.22)$$

$$m_6 = m_5 \cdot S_b + HE_b \quad (A.23)$$

$$m_3(0) = \frac{HE_b \cdot m_1}{1 - HE_b} \quad (A.24)$$

$$S_b = m_3(0) \cdot I_{lb} + m_4 \cdot I_{pb} \quad (\text{A.25})$$

$$m_2 = \left(\frac{S_b}{I_{pb}} - \frac{m_4}{1 - HE_b} \right) \cdot \frac{1 - HE_b}{HE_b} \quad (\text{A.26})$$

$$m_4 = \frac{2}{5} \cdot \frac{S_b}{I_{pb}} \cdot (1 - HE_b) \quad (\text{A.27})$$

$$k_{p1} = EGP_b + k_{p2} \cdot G_{pb} + k_{p3} \cdot I_b + k_{p4} \cdot I_{pob} \quad (\text{A.28})$$

$$G_{tb} = \frac{F_{cns} - EGP_b + k_1 \cdot G_{pb}}{k_2} \quad (\text{A.29})$$

$$U_b = EGP_b = F_{cns} + \frac{V_{m0} \cdot G_{tb}}{K_{m0} + G_{tb}} \quad (\text{A.30})$$

$$V_{m0} = \frac{(EGP_b - F_{cns}) \cdot (K_{m0} + G_{tb})}{G_{tb}} \quad (\text{A.31})$$

Tomando algunos valores basales como independientes se pueden calcular el resto resolviendo el sistema de ecuaciones no lineal descrito más arriba.

Las variables correspondientes al tracto gastrointestinal tienen condiciones iniciales nulas ya que en el estado basal el paciente se encuentra en ayunas.

A.3. Valoración del modelo original

El modelo se obtuvo haciendo especial hincapié en la obtención fidedigna de los parámetros que se han ido indicando. Para ello los autores utilizaron un estudio clínico donde se llevaron a cabo mediciones de 204 pacientes sanos (se puede consultar en [2] y [3]) y 14 pacientes con diabetes tipo 2 (para más información, consultar [1]), de manera que calibraron el valor de las constantes que se han explicado de forma empírica.

La elección de unos valores de dichos parámetros ocasionará que el modelo simule un paciente sano o un paciente con diabetes tipo 2, ya que este tipo de diabetes se caracteriza por una disminución de la acción de la insulina y no se produce una destrucción de células beta del páncreas [10]. Esto permite que el modelo de las células beta del páncreas expuesto arriba siga siendo válido en este tipo de diabetes y solamente haya que modificar el valor numérico de las constantes del modelo para que se ajuste al metabolismo propio de la diabetes tipo 2.

Si se quiere realizar un modelo que reproduzca el metabolismo propio de la diabetes tipo 1 habría que idear un nuevo subsistema que establezca la dinámica de la insulina cuando se inyecta de forma cutánea, pasando por el espacio subcutáneo hasta llegar al torrente sanguíneo. Dicho subsistema sustituiría al que modela el comportamiento de las células beta del páncreas, de manera que globalmente el modelo tendría una entrada inicial correspondiente a las dosis externas de insulina.

A.4. Ecuaciones del modelo ampliado incorporando la actividad física como variable de entrada

A la hora de incorporar la actividad física al modelo se ha establecido como principal hipótesis que el efecto de dicha actividad tiene lugar en el subsistema que gobierna la utilización de la glucosa en los músculos y tejidos adiposos (sección A.1.5).

Conceptualmente, puede observarse esto en la siguiente figura:

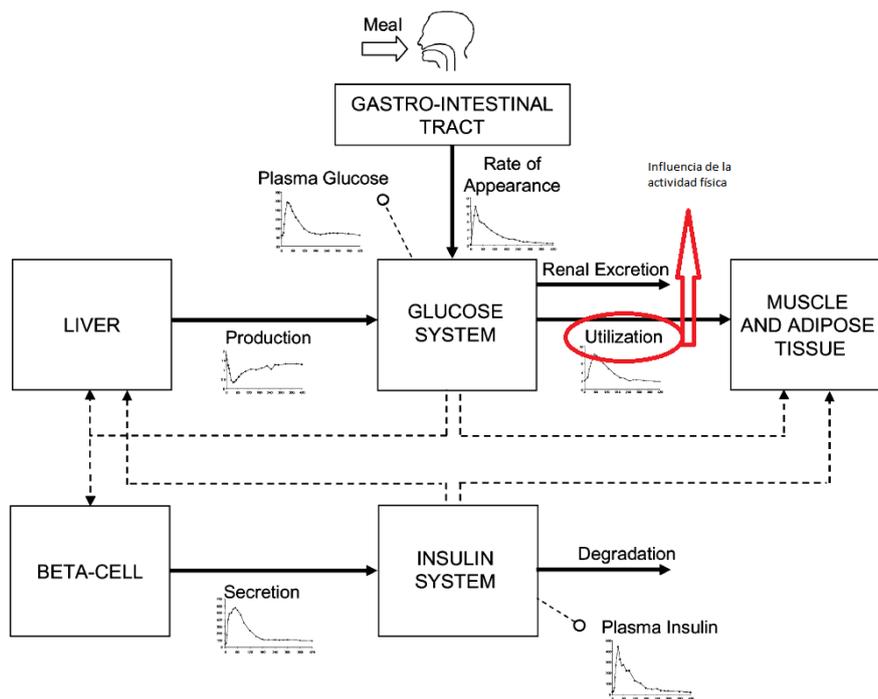


Figura A.8: Esquema conceptual del modelo de Dalla Man y Cobelli incorporando la actividad física

Una vez identificado el subsistema a modificar, se ha seleccionado dentro de ese subsistema la ecuación principal que gobierna el aporte de glucosa a los músculos:

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (\text{A.32})$$

Este consumo insulino dependiente de glucosa se ve incrementado cuando se realiza una actividad física mayor a la realizada en estado de reposo [21].

Esta ecuación sigue un tipo de cinética química denominada *cinética de Michaelis-Menten* (para más información, consultar [8]), que es característica de reacciones enzimáticas donde una enzima reacciona con un sustrato.

En dicha cinética se satisface que la constante K_m se corresponde con la máxima velocidad de reacción. Así pues, un mayor valor de esta constante ocasiona un mayor consumo de glucosa. Esta idea central es la que se ha seguido para ampliar el modelo, de manera que K_m vendrá multiplicada por un factor dependiente de la actividad física que se esté llevando a cabo. Se ha establecido lo siguiente:

$$U_{id}^*(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m^*(X(t)) + G_t(t)} \quad (\text{A.33})$$

$$K_m^*(X(t)) = K_m(X(t)) \cdot F \quad (\text{A.34})$$

Donde F es un valor que depende de la actividad física llevada a cabo.

Para poder cuantificar la actividad física, el método más preciso es cuantificar la cantidad de energía que el organismo consume. Dicha cantidad de energía es dependiente, entre otros factores, del nivel de pulsaciones por minuto de una persona (de aquí en adelante HR). Otros factores importantes son la edad, el sexo, el peso y el estado físico de la persona [13].

Se han desarrollado numerosas correlaciones empíricas que tratan de relacionar estos factores entre sí. Concretamente en [13] se han desarrollado numerosas correlaciones de este tipo, siendo la más exacta la siguiente:

$$\begin{aligned} EE = & -59,3954 + gender \cdot (-36,3781 + 0,271 \cdot age + 0,394 \cdot weight \\ & + 0,404 \cdot VO_{2max} + 0,634 \cdot HR) + (1 - gender) \cdot (0,274 \cdot age + \\ & 0,103 \cdot weight + 0,380 \cdot VO_{2max} + 0,450 \cdot HR) \end{aligned} \quad (\text{A.35})$$

Las variables que aparecen se resumen a continuación:

Variable	Descripción	Unidades
<i>EE</i>	Energía consumida en la actividad física	<i>kJ/min</i>
<i>gender</i>	Sexo de la persona (1 para varones, 0 para mujeres)	-
<i>age</i>	Edad de la persona	<i>años</i>
<i>weight</i>	Peso de la persona	<i>kg</i>
<i>VO_{2max}</i>	Volumen máximo de oxígeno en sangre	<i>ml/kg/min</i>
<i>HR</i>	Nivel de pulsaciones por minuto	<i>bpm</i>

Tabla A.13: Variables que conforman la correlación de la actividad física

En [13] los autores aseguran que esta ecuación logra conseguir un coeficiente de correlación de 0.913 para el rango de valores de HR de 90 a 150 bpm, lo que se traduce en un $R^2 = 0,83$. También se comenta que el gasto de energía en la actividad física por debajo de 70 bpm es independiente del valor de HR, siendo igual al valor de energía consumida en estado de reposo (REE, *Resting Energy Expenditure*). Así pues, se necesita una correlación que permita calcular el valor de REE. En [20] se propone una ecuación que ofrece un coeficiente de $R^2 = 0,71$:

$$REE = \frac{9,99 \cdot weight + 6,25 \cdot height - 4,92 \cdot age + 166 \cdot gender - 161}{343,87896} \quad (A.36)$$

Las variables que aparecen se resumen a continuación:

Variable	Descripción	Unidades
<i>REE</i>	Energía consumida en el estado de reposo	<i>kJ/min</i>
<i>gender</i>	Sexo de la persona (1 para varones, 0 para mujeres)	-
<i>age</i>	Edad de la persona	<i>años</i>
<i>weight</i>	Peso de la persona	<i>kg</i>
<i>height</i>	Altura de la persona	<i>cm</i>

Tabla A.14: Variables que conforman la correlación de la actividad física en estado de reposo

Así pues, se puede establecer el cociente entre EE y REE como una medida del incremento del consumo de energía respecto al estado de reposo.

Así, el parámetro F en la ecuación A.34 puede ponerse como función del cociente entre EE y REE aumentando su valor a mayor valor de dicho cociente, de manera que un aumento de la cantidad de energía gastada produce una mayor velocidad en la reacción química que ocasiona el consumo de glucosa.

Concretamente, se ha pensado en una relación lineal entre F y el cociente entre EE y REE , quedando de la siguiente manera:

$$F\left(\frac{EE}{REE}\right) = \frac{(a - 1) \cdot \frac{EE}{REE} + 10 - a}{9} \quad (\text{A.37})$$

Donde a es una constante numérica obtenida por experimentación.

Para los datos experimentales que se exponen en la sección 4.1.1.2 se ha obtenido un valor de $a = 8$:

$$F\left(\frac{EE}{REE}\right) = \frac{7 \cdot \frac{EE}{REE} + 2}{9} \quad (\text{A.38})$$

Implementación en Simulink del modelo de Dalla Man y Cobelli

En esta sección se muestran los esquemas en Simulink del modelo de Dalla Man y Cobelli que se han desarrollado para llevar a cabo todas las simulaciones que se incluyen en esta memoria.

B.1. Modelo de Dalla Man y Cobelli original

A continuación se exponen los esquemáticos de Simulink que se han utilizado para implementar el modelo original. Se ha pensado en realizar un diseño modular del esquema, de manera que cada uno de los subsistemas del modelo quedan reflejados en sendos bloques, de manera que es más sencillo modificar partes del esquema sin afectar a otras.

Dentro del subsistema gastrointestinal se puede observar una serie de entradas escalón que se suman al valor que se obtiene de la tasa de absorción intestinal (R_a). Esto es porque se ha incluido la posibilidad de realizar infusiones externas de glucosa, ya que algunos estudios clínicos (como por ejemplo, el descrito en la sección 4.1.1.2) llevan a cabo infusiones de glucosa adicionales a la ingesta de carbohidratos.

En las opciones de simulación se ha escogido un método de Runge-Kutta de orden 4 con paso fijo como método numérico de simulación.

Para poder simular los esquemas que aparecen en este apéndice se ha ejecutado un código Matlab que permite preparar el modelo para la simulación dando valor a los parámetros y ajustando las entradas.

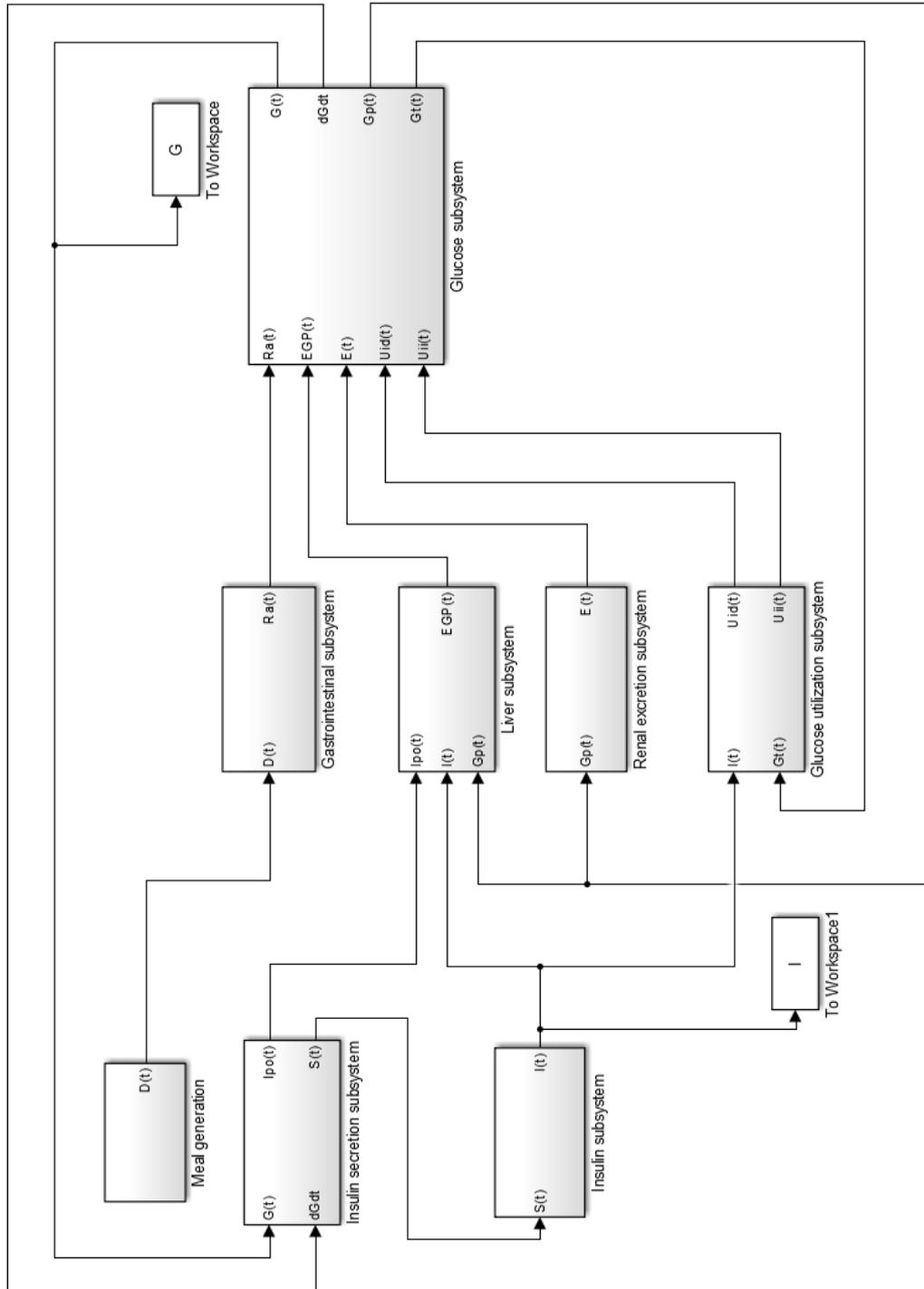


Figura B.1: Esquema global de Simulink del modelo

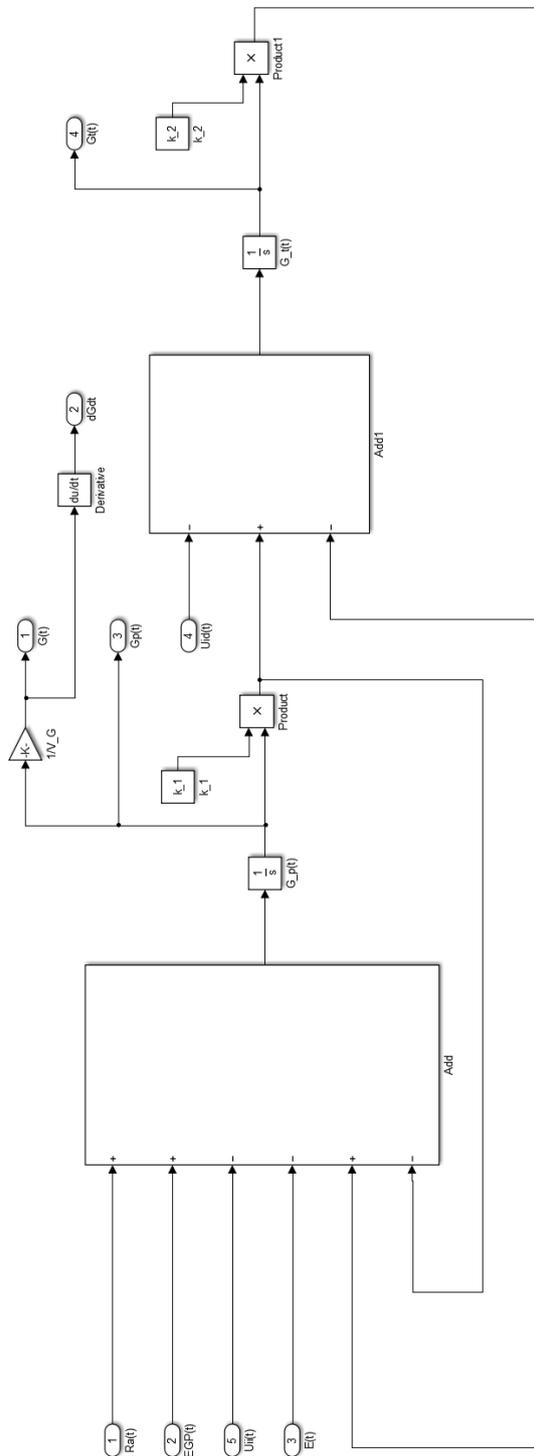


Figura B.2: Esquema de Simulink del subsistema de glucosa

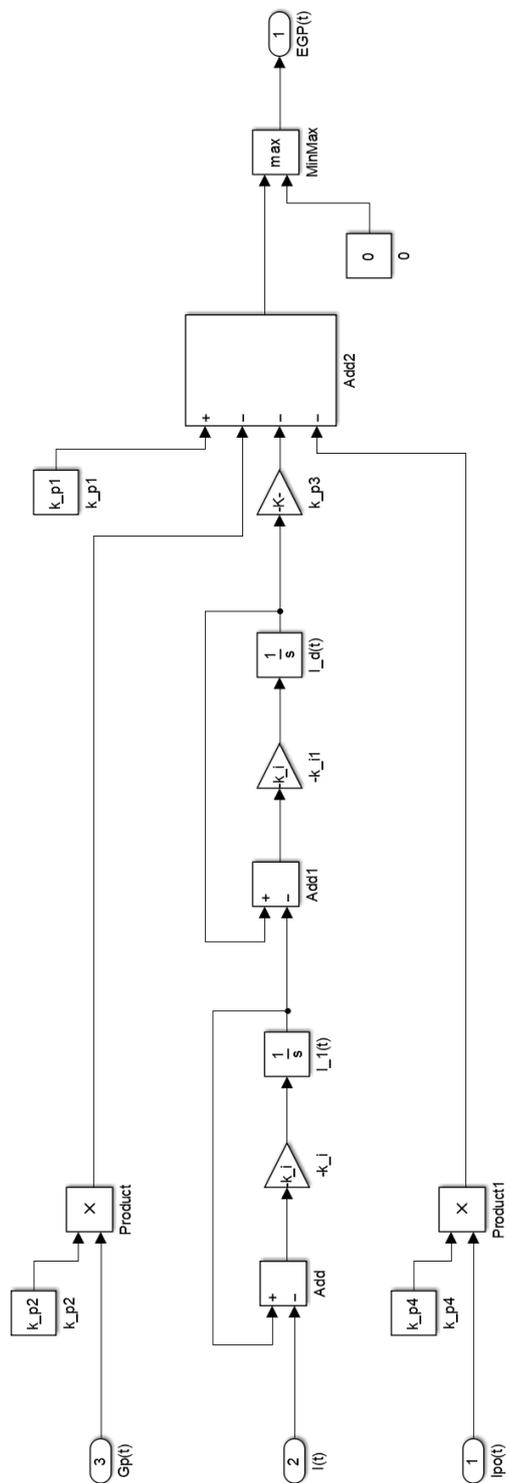


Figura B.4: Esquema de Simulink del subsistema hepático

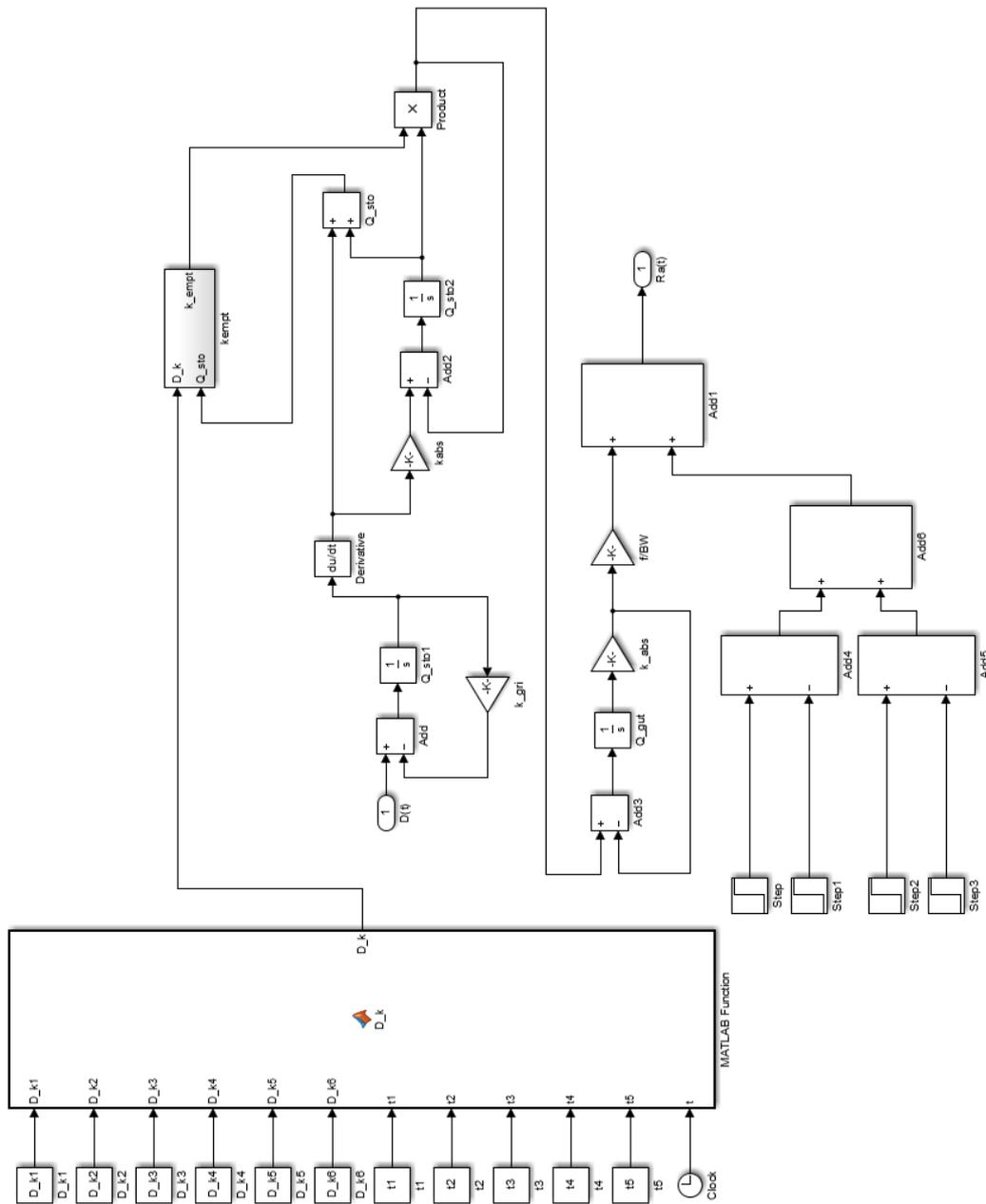


Figura B.5: Esquema de Simulink del subsistema gastrointestinal

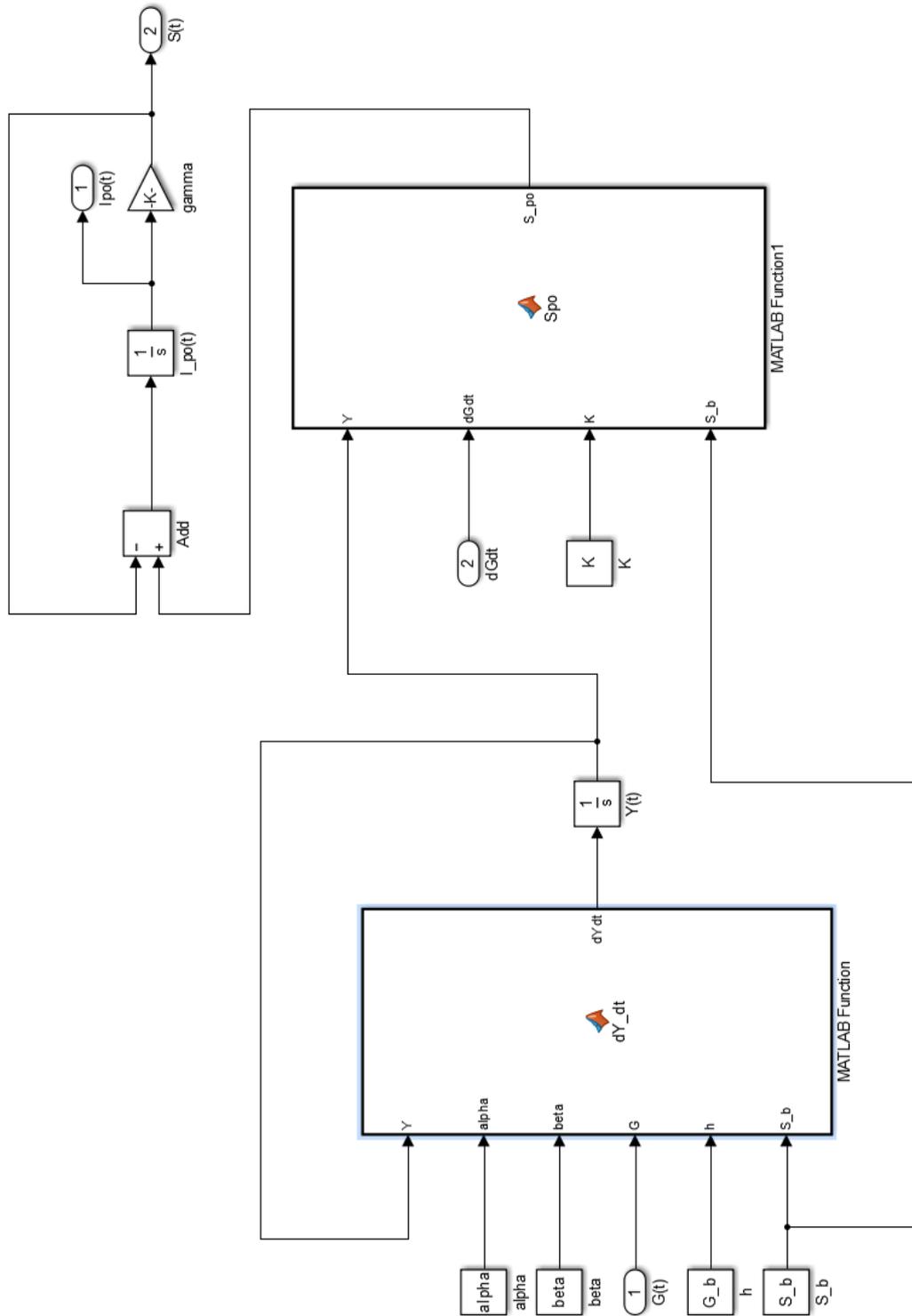


Figura B.6: Esquema de Simulink del subsistema pancreático

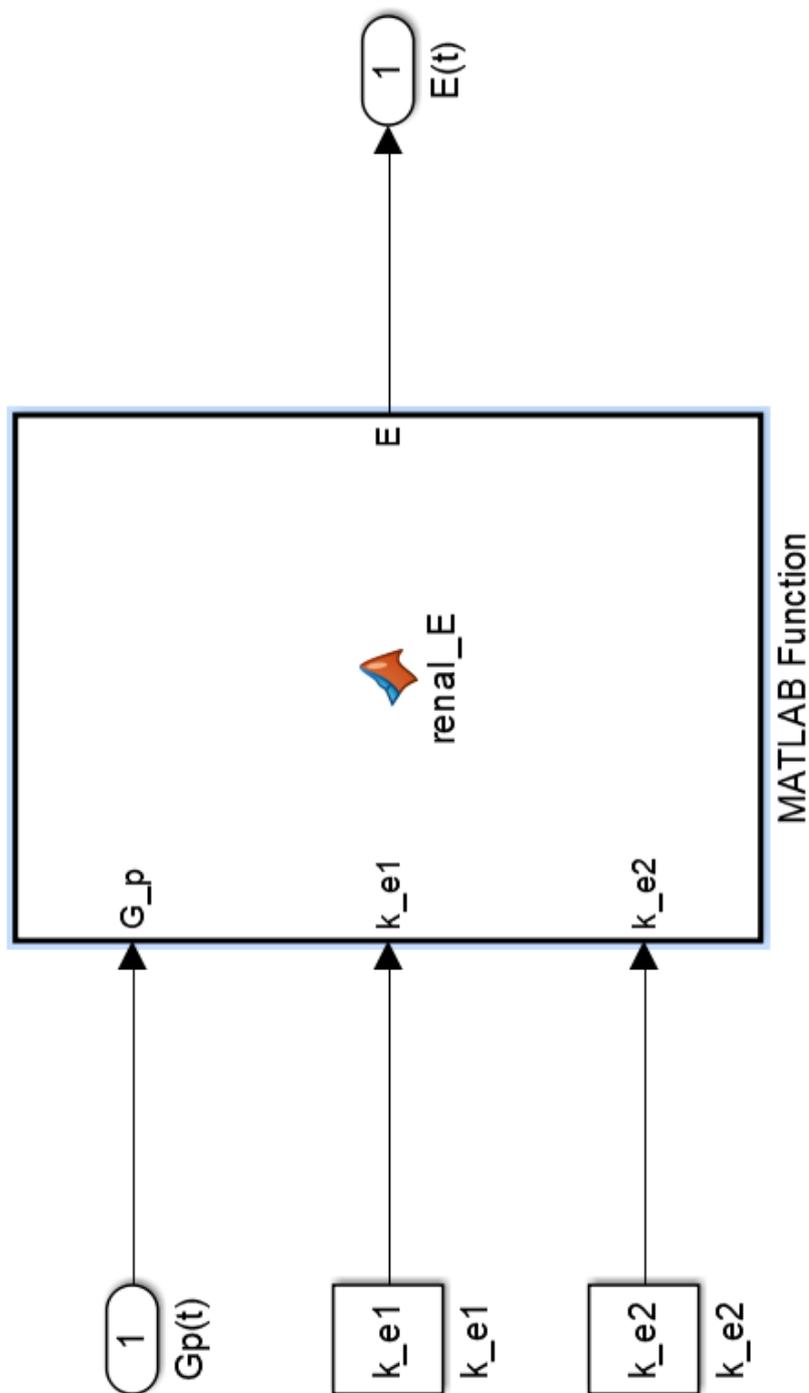


Figura B.7: Esquema de Simulink del subsistema renal

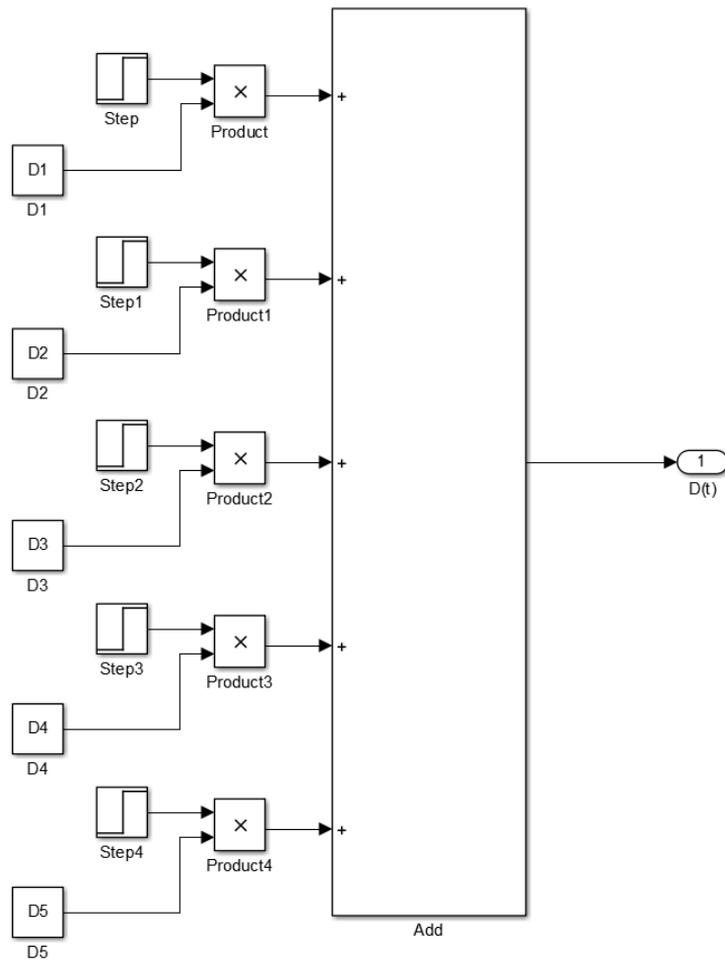


Figura B.9: Esquema de Simulink del subsistema que genera la señal de las ingestas de carbohidratos

B.2. Modelo de Dalla Man y Cobelli ampliado

Los subsistemas que conforman el modelo ampliado son los mismos que en el original salvo la modificación pertinente que se le ha hecho al subsistema de utilización de glucosa, además de incorporar un subsistema que genera la señal de pulsaciones por minuto del corazón.

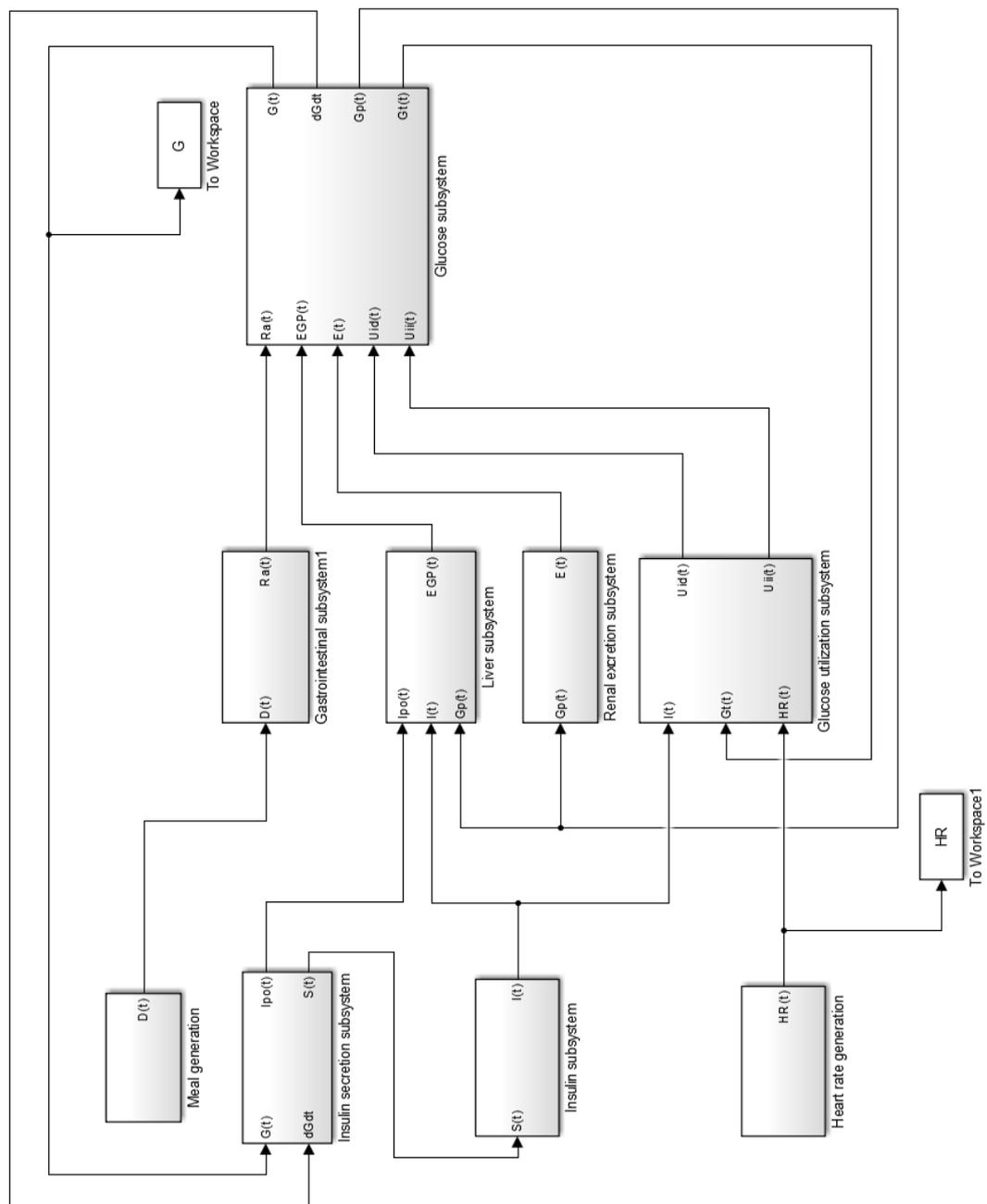


Figura B.10: Esquema global de Simulink del modelo ampliado

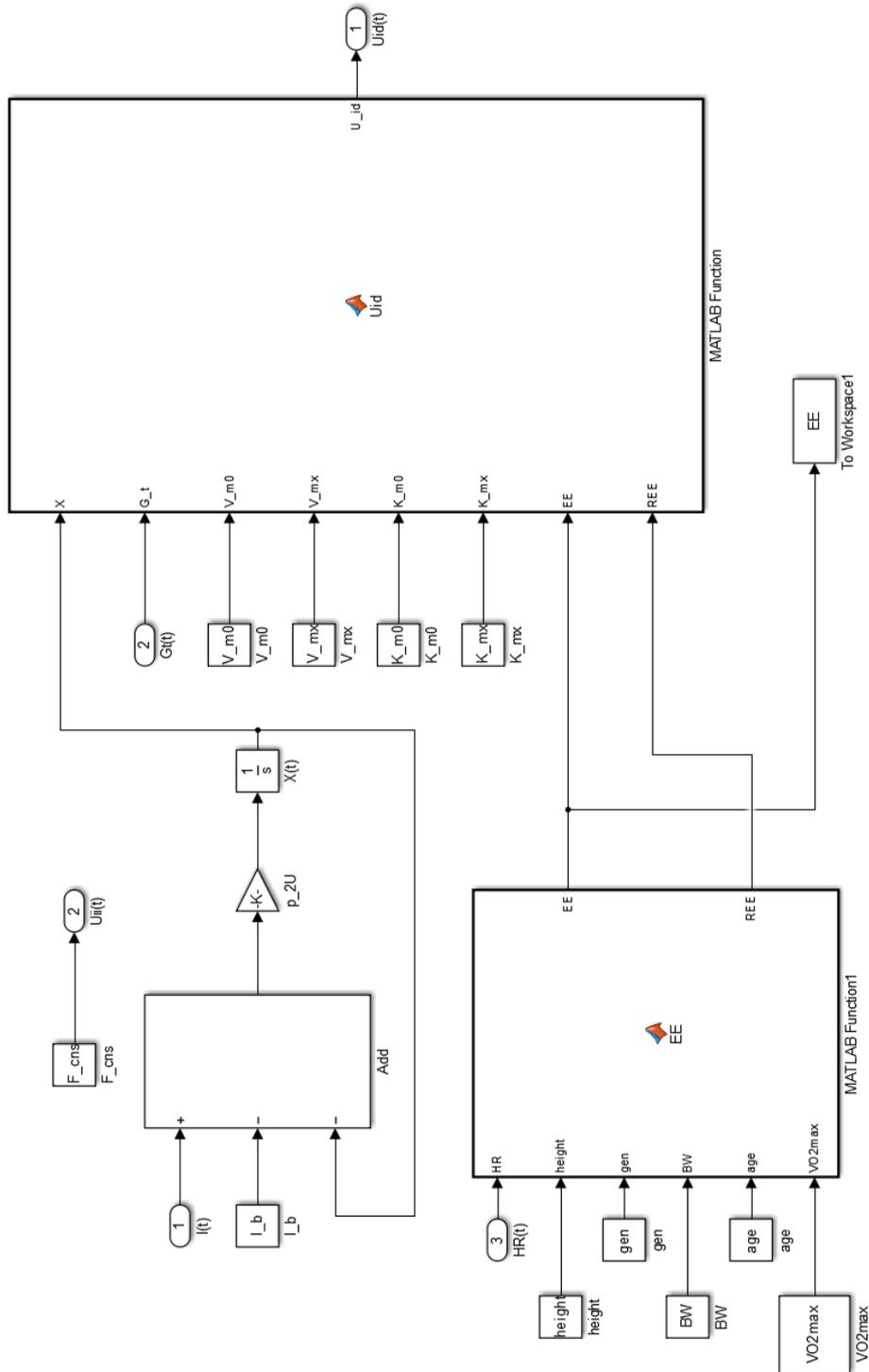


Figura B.11: Esquema de Simulink del subsistema de utilización de glucosa teniendo en cuenta la actividad física

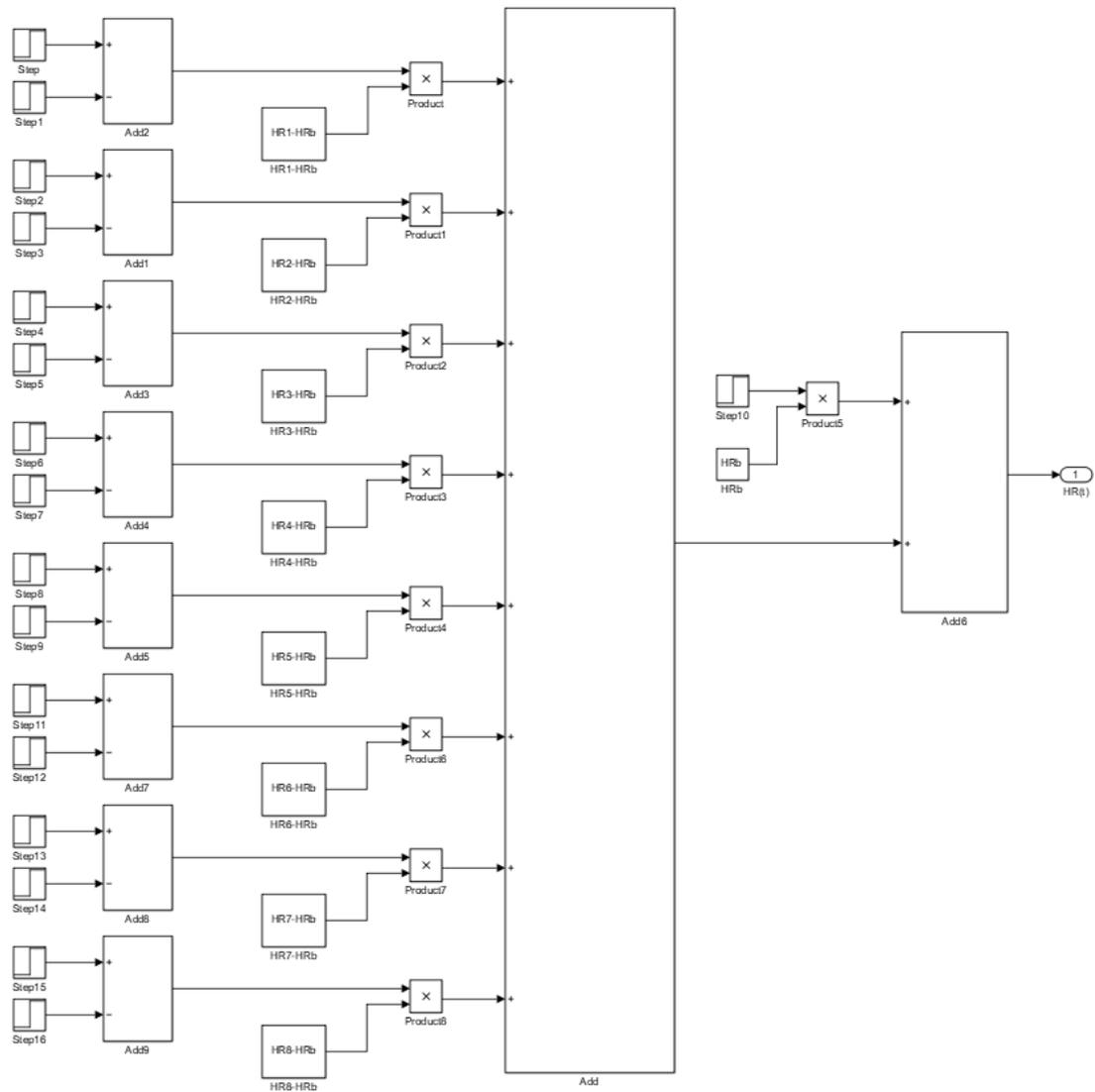


Figura B.12: Esquema de Simulink del subsistema que genera la señal del nivel de latidos por minuto del corazón