

# Modelo y simulación matemática del control automático de glucosa en pacientes con diabetes tipo I

---

Rolando L. Benítez Alonso, Dra. María I. Pisarello<sup>(\*)</sup>

## RESUMEN:

Se presenta el modelado y simulación de un sistema de control multivariable bi-hormonal trabajando en bucle cerrado para conseguir un control óptimo del nivel glucémico de una persona con diabetes tipo I, regulando la concentración de glucosa con la infusión de dos hormonas, la insulina y el glucagón. El modelo matemático representa fehacientemente los procesos fisiológicos involucrados en el sistema. El esquema en bloques de las ecuaciones y la simulación computacional se realizaron utilizando el software Simulink®. Las curvas resultantes de infusión de insulina y administración de glucagón responden al fenómeno. La respuesta visible de ambas hormonas es consecuente con la ingesta de comidas si-

mulada para evaluar el comportamiento del controlador. El uso de modelos y sistemas de simulación matemático-computacional específicamente enfocados al estudio de sistemas fisiológicos abre una gran posibilidad a la investigación y a la aplicación directa de la bioinstrumentación.

**Palabras claves:** modelos fisiológicos – simulación computacional – diabetes – control

## 1. INTRODUCCIÓN.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que afecta a millones de personas en todo el mundo. Su característica principal es la hiperglucemia, como resultado de defectos en la secreción de la insulina debido, en general, a la destrucción de las células betapancreáticas de origen autoinmunitario

---

<sup>(\*)</sup> Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura (FACENA) Universidad Nacional del Nordeste (UNNE) – Av. Libertad 5460 C.P. 3400 – Corrientes. Tel. +54 0379-4473931 int. 134 – Fax +54 0379-4473930. Celular: 0379-4765232. Correo: rololeonel88@gmail.com.

en la DM tipo 1 (DM1) o bien, por una resistencia progresiva a la acción periférica de la insulina, con o sin déficit asociado en la secreción, en la DM tipo 2 (DM2) [1].

Según la OMS, el número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014. La prevalencia mundial de la diabetes en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014. Las revisiones de la OMS para el año 2030 son de 366 millones de diabéticos en todo el mundo [2]. La mayoría de ellos serán DM2; esta afección alcanzará dimensiones de auténtica epidemia en los países desarrollados. Este importante incremento se atribuye al crecimiento y el envejecimiento de la población, la mayor frecuencia de obesidad, la falta de ejercicio y la urbanización.

Resulta relevante, el control de las dosis de insulina, es decir, el desarrollo de páncreas artificial. Este control automático representa la solución tecnológica ideal para el tratamiento de esta enfermedad, liberando al paciente del permanente autocontrol. Desde 1977 se reportan sistemas de control mediante inyección intravenosa [3], sin embargo, una vez más, los desarrollos tecnológicos han puesto sobre tablas la posibilidad de la implementación de un páncreas artificial, totalmente automático que permita la monitorización continua de glucosa. Los desarrollos se refieren a un dispositivo portátil que combina una bomba de insulina y un monitor continuo de glucosa. Existe en la actualidad un gran esfuerzo internacional

en el desarrollo del páncreas artificial [4]. A este respecto, destacamos el proyecto del páncreas artificial en Argentina [5] que refiere específicamente, a un mecanismo de control que regula la cantidad de insulina externa que se administra al paciente para mantener los niveles de glucosa dentro de valores normales. Este mecanismo de control automático se basa en un algoritmo que realiza esta regulación basado en modelos matemáticos de la dinámica insulina-glucosa. El algoritmo recibe los valores de glucosa intersticial medidos por un monitor continuo de glucosa y calcula un valor de insulina que se le inyecta al paciente a través de una bomba de insulina. Este sistema de bomba, monitor y algoritmo de control se denomina PA (Páncreas Artificial). El desarrollo llevado a cabo entre 2010 y 2017 se encuentra en la etapa de realización de pruebas clínicas, con resultados altamente satisfactorios.

En este trabajo presentamos, lo que sería una etapa cero en este proceso, es decir, desde el modelo matemático y luego la simulación *in silico* del sistema de control multivariable bihormonal trabajando en bucle cerrado para conseguir un control óptimo del nivel glucémico de una persona con diabetes tipo I, regulando la concentración de glucosa con la infusión de dos hormonas, la insulina y el glucagón.

Nuestro objetivo es simular el sistema de control multivariable bihormonal del nivel de glucosa en sangre para pacientes con

Diabetes Mellitus Tipo I, complementando la infusión de insulina con la administración de glucagón, de tal forma que supervise el nivel de glucosa en forma automática tomando decisiones sobre la cantidad óptima de insulina o glucagón a administrar en cada momento, y con ello, tener un mejor tratamiento de la diabetes. Para el modelo se tiene en cuenta la ingesta de hidratos de carbono de los pacientes durante el desayuno, almuerzo y cena.

Con la simulación se pretende obtener resultados, del nivel glucémico de los pacientes, dentro de los rangos normales, para evitar una hipoglucemia o en contraposición una hiperglucemia.

#### **a. Diabetes.**

La diabetes es debida a una nula secreción de insulina o un mal aprovechamiento de ésta. En ambos casos, se produce un aumento de la glucemia (concentración de glucosa en sangre) debido a que las células del organismo no pueden utilizar la glucosa disponible en el torrente sanguíneo por la falta de insulina. La diabetes mellitus tipo I se caracteriza por la deficiencia absoluta de insulina.

La diabetes mellitus tipo 1 representa alrededor del 10% de los casos de diabetes mellitus y es donde el control de la concentración de glucosa se hace más difícil, especialmente en horario nocturno o después de las comidas.

#### **b. Ciclo metabólico Glucosa-Insulina.**

La glucosa es la mayor fuente de energía para las células del organismo y algunos órganos, como el cerebro, necesitan continuamente glucosa. El principal origen de la glucosa proviene de la ingesta de alimentos, especialmente de los hidratos de carbono. De los carbohidratos ingeridos se obtiene la glucosa tras un proceso de transformación en el hígado y esta glucosa tiene dos destinos principales: ser utilizada directamente o almacenarse en el hígado y los músculos en forma de glucógeno.

El glucógeno actúa como una reserva de glucosa de forma que el hígado puede liberar glucosa al torrente sanguíneo cuando el nivel de glucemia disminuye. El glucógeno no usado sufre una transformación molecular y se convierte en grasa, creando así una reserva energética para cuando el cuerpo no tenga suficiente glucógeno.

Es conveniente remarcar que el hígado es el único productor de glucosa ya que el glucógeno almacenado en los músculos únicamente se utiliza como fuente de energía para el propio músculo y no puede ser usado por otras partes del cuerpo.

El objetivo de la regulación glucémica natural es mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de unos márgenes aceptables, es decir, de 80 a 120 mg/dl antes de la ingesta de alimentos y niveles inferiores a 160 mg/dl dos horas después de comer.

#### **c. Concentración de Glucosa e Insulina en sangre.**

- En una persona sana: el nivel de

glucosa en ayuno o entre comidas, conocido como “glucosa basal”, es de aproximadamente 90 mg/dl y dos horas después de comer el nivel de glucosa es menor a 140 mg/dl.

- En una persona con diabetes: la concentración de glucosa basal es de unos 130 mg/dl y dos horas después de comer superior a los 200 mg/dl.

**Hiperglucemia:** se caracteriza por el

aumento anormal del nivel de glucosa. En ayunas la glucosa sanguínea de una persona no debe exceder de 126 mg/dl, y 200 mg/dl el resto del tiempo.

**Hipoglucemia:** se caracteriza por una disminución del nivel de glucosa, inferior a 60[mg/dl]. Además, si el nivel de glucosa en sangre cae hasta los 40mg/dl se puede producir coma e incluso la muerte.

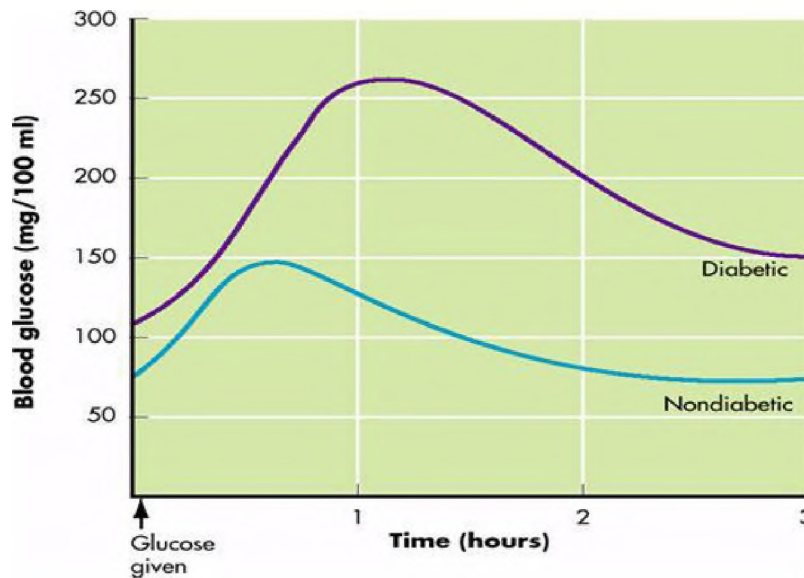


Figura 1: Respuesta de la concentración de glucosa en sangre de una persona sana y con diabetes tipo I.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS.

### a. Modelo minimalista extendido.

Se usa un modelo minimalista extendido [6]. Este modelo es una modificación del modelo minimalista propuesto por [7], añadiendo:

- Un compartimento para tener en cuenta la farmacodinámica del glucagón,
- Un modelo de absorción para incluir los efectos del glucagón subcutáneo y la in-

fusión de insulina en la concentración en plasma de glucagón e insulina [8-9], y

- Un modelo de absorción gastrointestinal para tener en cuenta la ingesta de comidas [8-9].

El modelo minimalista extendido, que incluye además un modelo de absorción de glucagón, pretende tener en cuenta la administración de glucagón y conseguir una buena estimación de la concentración de glucosa.

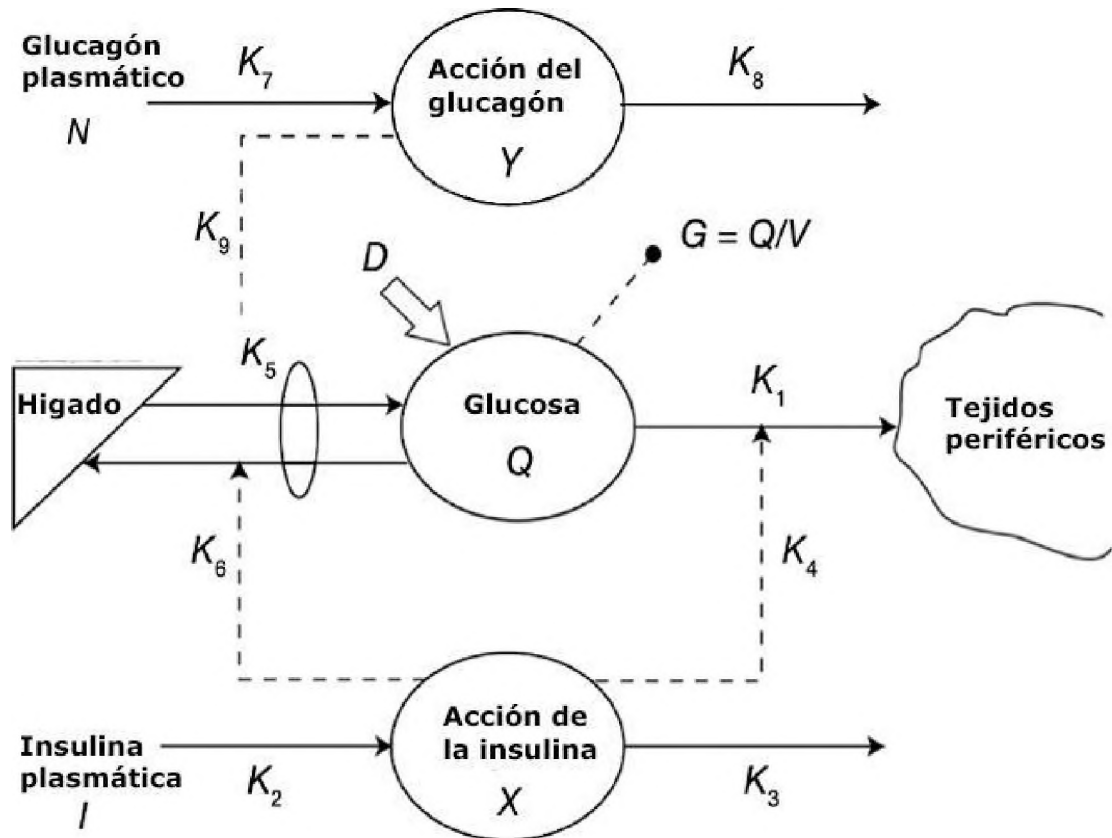


Figura 2: Modelo minimalista extendido.

### b. Ecuación que rige el modelo:

$$G(t) = -[SG + X(t) - Y(t)] * G(t) + SG * Gb + \frac{Ra}{V}$$

- ✓  $G(t)$ : respuesta de la glucosa.
- ✓  $Gb$ : glucosa basal.
- ✓  $SG$ : efectividad de la glucosa.
- ✓  $X(t)$ : respuesta de la insulina.
- ✓  $Y(t)$ : respuesta del glucagón
- ✓  $Ra$ : aparición de glucosa en plasma
- ✓  $V$ : volumen de distribución de la glucosa.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

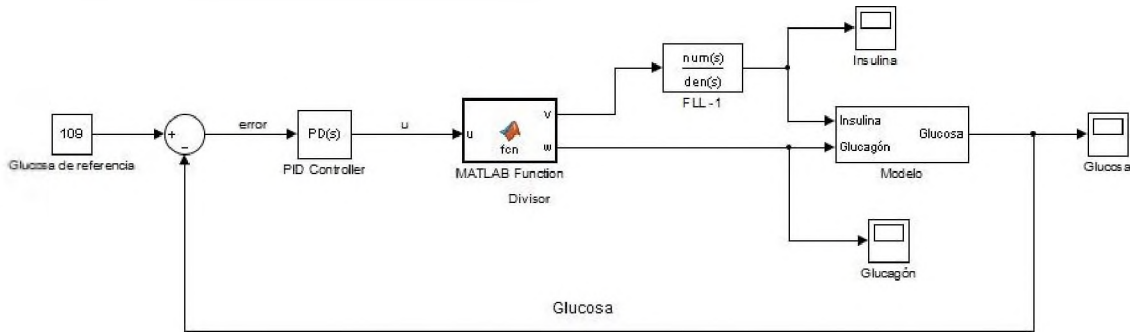


Figura 3: Controlador Multivariable Bibormal.

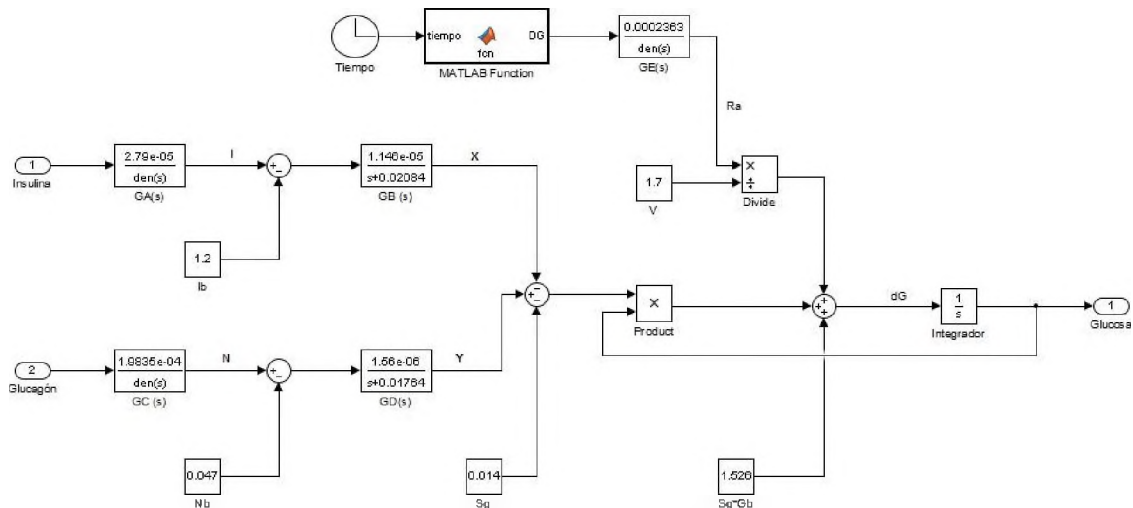


Figura 4: Subsistema que representa el modelo gastrointestinal.

Las figuras 3 y 4 exhiben el diseño del modelo realizado en Simulink. El esquema de la figura 3 representa el controlador PID utilizado para este caso.

La figura 4 modela el sistema gastrointestinal. El sistema está representado por funciones transferencias y las constantes correspondientes.

Para la simulación se tuvo en cuenta la ingesta de alimentos para las 3 comidas principales del día a lo largo de 27 horas que corresponden a 1620 minutos y el peso del paciente. Estos datos fueron: cena 108

[g], almuerzo 80 [g], desayuno 80 [g] y peso del paciente 85 [Kg].

En la figura 5, se observa que los niveles de glucosa se mantienen en un rango de valores entre 170 y 190 mg/dl, correspondientes a una persona con diabetes. El comportamiento del controlador es muy aceptable. Luego de una ingesta de alimentos se puede observar como el sistema mantiene el nivel de glucosa aproximadamente igual al valor de glucosa de referencia programado, 109 [mg/dl], que es el nivel basal.

Las curvas de infusión de insulina y ad-

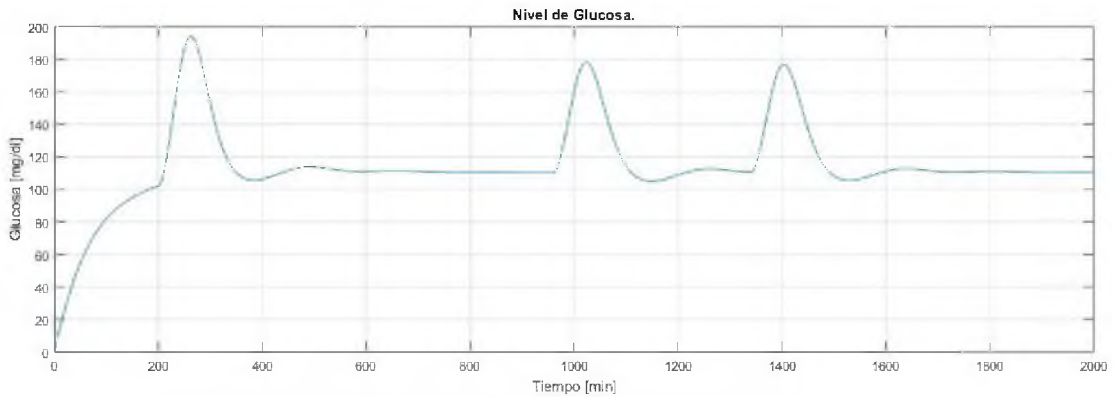


Figura 5: Resultado de la simulación. Respuesta del nivel de glucosa en sangre.

ministración de glucagón, figura 6 y figura 7 respectivamente, responden perfectamente dentro de los rangos aceptables. Se puede visualizar claramente la respuesta de ambas

hormonas a cada ingesta de comida, para lograr mantener los niveles de glucosa dentro del rango adecuado para el paciente.

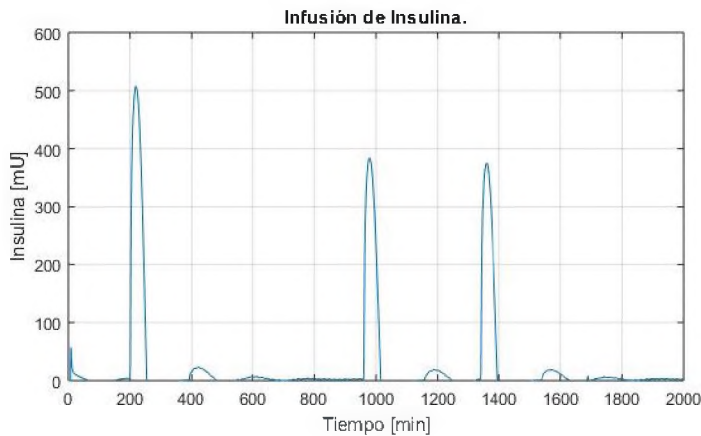


Figura 6:  
Resultado de la simulación. Respuesta del nivel de infusión de insulina

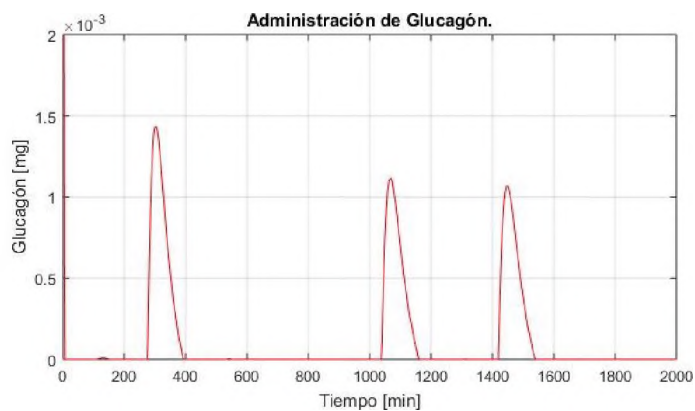


Figura 7:  
Resultado de la simulación. Respuesta del nivel de administración de glucagón.



a. Variación de la sensibilidad de la insulina.



Figura 8: Resultado de la simulación. Respuesta del nivel de glucosa en sangre.

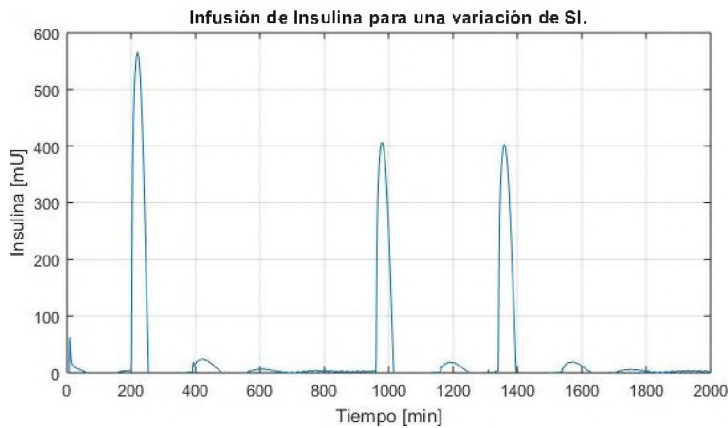


Figura 9: Resultado de la simulación. Respuesta del nivel de infusión de insulina

La figura 8 representa los niveles de concentración de glucosa. Éstos se mantienen en valores adecuados y se observa una mejor respuesta, más rápida y de mayor valor de la insulina, figura 9, debido a que se modificó en el modelo, la sensibilidad de esta hormona.

#### 4. CONCLUSIÓN.

El tratamiento de la diabetes tipo I, mediante el denominado páncreas artificial está en plena fase de desarrollo y es una in-

vestigación abierta en todo el mundo. Con el controlador bihormonal presentado en este modelo se logran resultados satisfactorios en el control de la concentración de glucosa en la sangre. Se logró probar la robustez del controlador.

Si bien no se han tenido en cuenta muchos factores como patologías, una variedad más amplia de alimentos, distintos valores de glucosa de referencia a lo largo del día, solo por mencionar algunos, este sencillo controlador logra cumplir perfectamente



con su objetivo. Se podrían haber realizado más pruebas variando distintos parámetros pero en este trabajo se optó por modificar aquellos considerados más importantes para demostrar la robustez del controlador.

Para finalizar se podría decir que este

modelo representa un gran paso hacia el control automático de los niveles de glucosa para pacientes con diabetes tipo I abriendo una gran posibilidad a la investigación y a la aplicación directa de la bioinstrumentación.

---

#### **Bibliografía.**

- [1] Ruiz-Ramos, M., Escolar-Pujolar, A., Mayorál-Sánchez, E., Corral-San Laureano, F., & Fernández-Fernández, I. (2006). La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gaceta Sanitaria*, 20, 15-24.
- [2] Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*, 3(11), e442.
- [3] Clemens, A. H., & Myers, R. W. (1977). U.S. Patent No. 4,055,175. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [4] Bondia, J., Vehí, J., Palerm, C. C., & Herroero, P. (2010). El páncreas artificial: control automático de infusión de insulina en diabetes mellitus tipo 1. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial RIAI*, 7(2), 5-20.
- [5] Sánchez-Peña, R., Colmegna, P., Garelli, F., De Battista, H., García-Violini, D., Moscoso-Vásquez, M., & Beruto, V. (2018). Artificial Pancreas: Clinical Study in Latin America Without Premeal Insulin Boluses. *Journal of diabetes science and technology*, 12(5), 914-925.
- [6] Campos Carceller, A (2015). Diseño de un sistema de control multivariable del nivel de glucosa en sangre para pacientes con diabetes tipo 1 (Doctoral dissertation)..
- [7] Bergman, R. N., Ider, Y. Z., Bowden, C. R., & Cobelli, C. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 236(6), E667.
- [8] Hovorka, Canonico, Chassin, Haueter, Massi-Benedetti, & Orsini Federici M, P.T. (2004). Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiological Measurement*.
- [9] Hovorka, R., Kumareswaran, K., Harris, J., Allen, J. M., Elleri, D., & Xing, D. (2011). Overnight closed loop insulin delivery (artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: crossover randomised controlled studies.