

# Modelos Personalizados de Metabolismo de Glucosa para Pacientes Diabéticos Tipo 2 Mediante Algoritmos Evolutivos

A. Olay-Blanco\*, G. Quiroz-Compeán, L. Torres-Treviño

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica, Av. Universidad S/N, Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza, N.L., CP 66455 México.

\*ana.olaybl@uanl.edu.mx

**Abstract**— Since type 2 diabetes is a worldwide public health issue, new therapies should be approached. There are recent researches that prove that insulinization therapy can improve the lifestyle of diabetic patients. To have better results with this therapy, it is suggested to use personalized models of the glucose-insulin metabolism of a patient. Therefore, in this paper, the methodology to develop a model based on specific patient data and evolutionary algorithms is shown, as an approach for insulinization therapy.

**Palabras clave**— Ajuste paramétrico, algoritmo evolutivo, diabetes tipo 2, insulinización, modelos personalizados.

## I. INTRODUCCIÓN

Según las cifras más recientes de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) existen 463 millones de personas en el mundo con diabetes, de los cuales el 90% son personas con diabetes tipo 2 (DT2). En México, existen 12.8 millones de personas diabéticas y se prevé que para 2030 aumente a 17.2 millones [1]. Siendo la diabetes un problema de salud pública que requiere de una atención especial, se han realizado distintos estudios para mejorar el control de dicho padecimiento, destacando la terapia de insulinización. Ésta consiste en el suministro empírico de una dosis de insulina que se ajusta de acuerdo a las mediciones de glucosa en ayunas. Dependiendo del tiempo de la terapia y de la etapa en que se encuentre el paciente, esta terapia puede ayudar a preservar el funcionamiento de las células  $\beta$ , revertir la glucotoxicidad y lipotoxicidad a corto plazo, además de tener baja incidencia en episodios de hipoglicemia y la reducción del nivel de hemoglobina glucosilada [2], [3]. Un factor a considerar en la terapia de insulinización es la variabilidad glucémica. Este se define como un factor limitante para alcanzar el control glucémico en términos de niveles de glucosa [4], este factor es utilizado como predictor de las hipoglucemias severas, además de estar relacionado con otros riesgos de la diabetes, tales como complicaciones cardiovasculares o hipoglucemias. Existe evidencia que indica que la intensificación del tratamiento de insulinización y la medición de glucosa mejoran la variabilidad y, por ende, el control de la glucemia [5], [6]. Para poder conocer de mejor manera cómo cambia el metabolismo de cada paciente se recurre a los modelos personalizados. Dichos modelos están

generalmente basados en los datos de los pacientes utilizando alguna técnica de ajuste paramétrico [7]-[10]. Por lo anterior, en el presente artículo se presenta la metodología para ajustar un modelo matemático del metabolismo de glucosa mediante una técnica de algoritmos evolutivos. El trabajo se presenta de la siguiente forma: en la sección II se explica brevemente la adquisición y procesamiento de datos, el modelo y el algoritmo evolutivo utilizados para el ajuste paramétrico, en la sección III se discuten los resultados obtenidos para el ajuste de datos de un paciente y finalmente, la discusión y las conclusiones se describen en las secciones IV y V, respectivamente.

## II. METODOLOGÍA

### A. Adquisición y procesamiento de datos

Los datos experimentales para este trabajo corresponden a un paciente con DT2, obtenidos en un experimento clínico sobre la medición continua de glucosa en DT2. El estudio consideró como criterio de inclusión que los pacientes tuvieran al menos 2 años desde el diagnóstico. En el experimento se realizaron mediciones continuas de glucosa durante tres semanas, incluyendo el registro de ingesta alimenticia. La tasa de muestreo del sensor utilizado fue de 1 dato cada 5 minutos. Se promediaron los datos de la medición para tener una curva de glucemia promedio por día; con su promedio correspondiente de ingestas. Las curvas promedio se separaron en tres eventos: desayuno, comida y cena. En este trabajo se consideraron los datos del desayuno para realizar el ajuste paramétrico.

### B. Modelo matemático del metabolismo de glucosa

El modelo del metabolismo de glucosa que se utilizó para realizar el ajuste paramétrico es el propuesto por Sorensen en [11], el cual describe el metabolismo de glucosa en una persona sana mediante el balance de concentraciones de glucosa, insulina y glucagón en los principales órganos del cuerpo humano. Dicho modelo es no lineal y consta de 22 ecuaciones diferenciales ordinarias. Para la selección de los parámetros a ajustar se realizó un análisis de sensibilidad considerando las cuatro tasas que se ven afectadas en la DT2: la tasa de toma periférica de glucosa ( $r_{PGU}$ ), la tasa de toma

hepática de glucosa ( $r_{HGU}$ ), la tasa de producción hepática de glucosa ( $r_{HGP}$ ) y la tasa de liberación de insulina pancreática ( $r_{PIR}$ ), coincidiendo así con los análisis de patogénesis realizados en [12] y [13]. En la sección de resultados se muestra el análisis de sensibilidad para las ecuaciones de concentración de glucosa (variable medible) y de insulina.

### C. Algoritmo evolutivo y personalización de modelos

Para llevar a cabo la personalización de modelos se requieren diversas etapas, comenzando con la adquisición de datos experimentales y su procesamiento, a la par, el análisis del modelo nominal, ambas etapas entran al algoritmo de control para realizar el ajuste paramétrico. Finalmente, la etapa de ajuste y verificación del desempeño para tener el modelo personalizado. La metodología completa se presenta en la Fig. 1. El algoritmo evolutivo que se utilizó para este ajuste paramétrico es el denominado EVONORM [14], [15]. Este algoritmo utiliza un conjunto de datos, en este caso mediciones continuas de glucosa de un paciente con DT2, como referencia para ajustar el modelo en cuestión a dicha curva de medición. Basado en una población inicial ( $I$ ), la cual es evaluada, y considerando las raíces de los errores cuadráticos medios (RMSE) y la desviación estándar, se puede seleccionar la población ( $I_s$ ) con los mejores resultados de parámetros ajustados y con ello crear una nueva población para realizar una nueva búsqueda de los parámetros hasta que la condición de total de generaciones ( $TG$ ) se cumpla. En la Tabla I se muestra el pseudocódigo para dicho algoritmo.

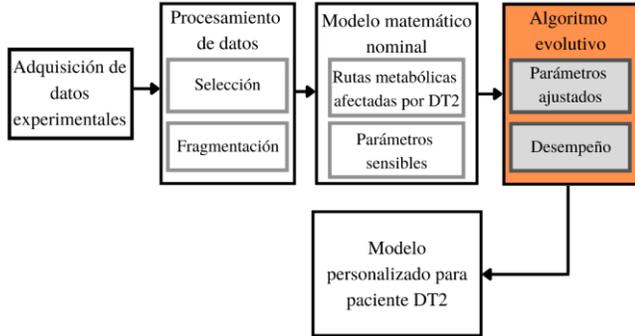


Fig. 1. Metodología usada para el ajuste paramétrico de un modelo matemático de glucosa utilizando un algoritmo evolutivo.

TABLA I  
PSEUDOCÓDIGO DEL ALGORITMO EVOLUTIVO EVONORM

- 1: **Entrada:** Condiciones iniciales del modelo:  $I$ ,  $I_s$ ,  $TG$ , datos,  $t_0$  ventana,  $t_f$  ventana,  $T_{max}$  (pico máximo), CHO g (gramos de carbohidratos)
- 2: **Para**  $k \in \{1, 2, \dots, W\}$  donde  $W$  es el número total de ventanas
- 3: Seleccionar la celda del arreglo de datos del paciente
- 4: **Para**  $cycle \in \{1, 2, \dots, TG\}$ :
- 5: Generar aleatoriamente una población total ( $I$ ) y seleccionar  $I_s$  individuos
- 6: Evaluar los parámetros generados en el modelo
- 7: Analizar el error cuadrático medio
- 8: Calcular las nuevas condiciones iniciales
- 9: Guardar el error de la corrida  $ec \in \{min, max\}$
- 10: Guardar los mejores parámetros seleccionados y resultados de la simulación
- 11: Generar una nueva población utilizando sembrado elitista al 50%

- 12: **fin**
- 13: Guardar los mejores resultados obtenidos y localizar el menor error
- 14: Calcular nuevas condiciones iniciales:
- 15: **Si** ventana actual ( $k$ ) < total de ventanas ( $u$ ):
- 16: Actualizar el tiempo inicial para la siguiente ventana  $t_0 = t_f$
- 17: **Si**  $t_f \geq T_{max}$ :
- 18:  $t_f = t_f + 25$  o  $t_f = t_f + 150$   
dependiendo del experimento  
 $TG = 50$
- 19: **de otra manera:**
- 20:  $t_f = t_f + 5$  o  $t_f = t_f + 30$   
dependiendo del experimento
- 21: **fin**
- 22: Actualizar las condiciones iniciales basadas en puntos de equilibrio del modelo respecto a la medición de glucosa
- 23: **fin**
- 24: Guardar los mejores resultados obtenidos y el menor error de la ventana de toda la corrida
- 25: **fin**
- 26: **fin**

### III. RESULTADOS

Antes de comenzar la implementación del algoritmo evolutivo, se procedió a realizar un análisis de sensibilidad, considerando las tasas afectadas en DT2 y las rutas metabólicas involucradas. Se analizaron 25 parámetros de los cuales 10 resultaron ser más sensibles en las ecuaciones de interés (concentración de glucosa y de insulina), presentados como  $\mu_n$  en (1)-(5). Dicho resultado se observa en las Figs. 2 y 3.

$$M_{PGU}^I = \mu_2 + \mu_3 \tanh \left[ \mu_4 \left( \left( \frac{I_{PF}}{I_{PF}^B} \right) - 5.82 \right) \right] \quad (1)$$

$$M_{HGU}^G = 5.66 + 5.66 \tanh \left[ 2.44 \left( \left( \frac{G_L}{G_L^B} \right) - \mu_9 \right) \right] \quad (2)$$

$$M_{HGU}^{I\infty} = 2 \tanh \left[ \mu_{11} \left( \frac{I_L}{I_L^B} \right) \right] \quad (3)$$

$$M_{HGP}^G = \mu_{19} - \mu_{20} \tanh \left[ \mu_{21} \left( \frac{G_L}{G_L^B} - \mu_{22} \right) \right] \quad (4)$$

$$r_{PIR} = \left( \frac{S}{S^B} \right) \mu_{23} \quad (5)$$

donde  $M_A^C$  (sin dimensiones) son los multiplicadores de las rutas metabólicas involucradas en las tasas de afectadas en pacientes con DT2,  $G_X$  (mg/dl) es la concentración de glucosa en algún órgano de interés,  $I_X$  (mU/l) es la concentración de insulina en algún órgano de interés.

En la Fig. 4 se observa las curvas de desayuno seleccionadas y la curva promedio. Para obtener mejores resultados, se dividió la curva promedio en ventanas de datos y se reprodujeron dos experimentos: uno con ventanas de 6 datos (5 minutos antes del pico máximo de la curva y 25 minutos después del pico máximo). Otro experimento que se realizó fue de 31 datos (30 minutos antes del pico máximo y 150 minutos después del pico máximo). Para ambos experimentos se realizaron 30 corridas del algoritmo, lo cual tomó un promedio de una hora con cuarenta minutos. En la Fig. 5 se muestra el resultado promedio de las 30 corridas para

el experimento de 5 y 25 minutos, así como su desviación estándar. En la Fig. 6 se muestra el resultado promedio con desviación estándar para el experimento de 30 y 150 minutos. Como se puede observar, el ajuste paramétrico del experimento 1 es mejor que el del experimento 2. Esto debido al tamaño de los datos a comparar en cada ventana. En las Fig. 7 y 8, respectivamente, se muestran las RMSE correspondientes a cada una de las 30 corridas. Considerando que, según la literatura, el error admisible de las mediciones de concentración de glucosa es de 20 mg/dl, se tiene que para ambos experimentos de ajuste los resultados son buenos al ser errores dato a dato menores a 20 mg/dl. Lo anterior se muestra en las Figs. 9 y 10. Finalmente, en las Figs. 11 y 12 se muestra la desviación estándar del ajuste paramétrico para los diez parámetros más sensibles. Observando que existe un patrón y los parámetros  $\mu_2$ ,  $\mu_3$  y  $\mu_{23}$  son los que más cambian. De primera instancia se podría tener la idea de que los parámetros que tienen una desviación estándar mayor son los parámetros de modulación del modelo, mientras que los de menor desviación estándar son los más ligados al paciente.

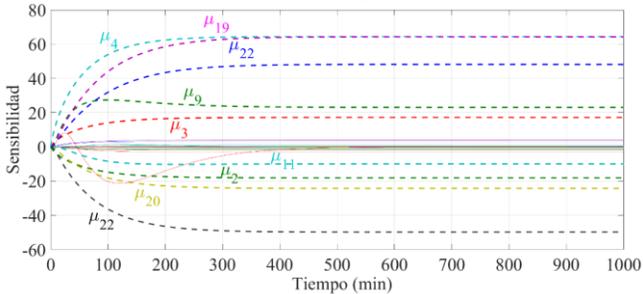


Fig. 2. Resultados del análisis de sensibilidad de los parámetros de las cuatro tasas metabólicas, para la concentración de glucosa en tejido periférico.

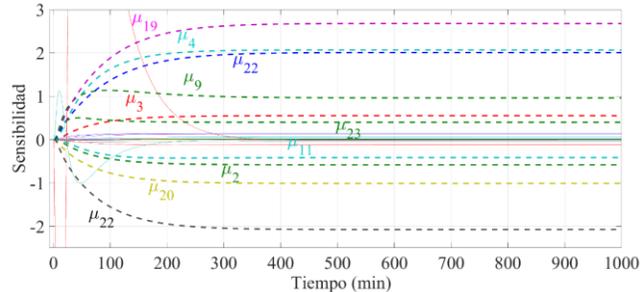


Fig. 3. Resultados del análisis de sensibilidad de los parámetros de las cuatro tasas metabólicas, para la concentración de insulina plasmática.

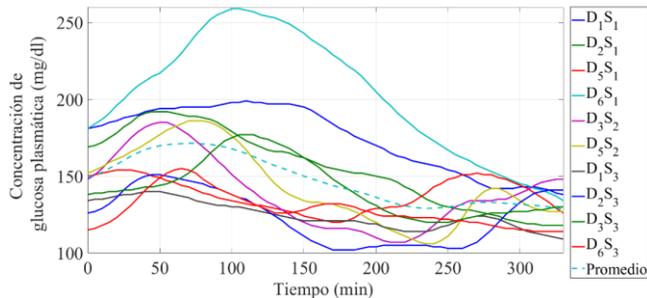


Fig. 4. Curvas de concentración de glucosa seleccionadas del desayuno y su promedio del paciente 1 utilizado para el ajuste paramétrico del modelo de metabolismo de glucosa.  $DiSj$  indica la curva del día  $i$  semana  $j$  de medición.

#### IV. DISCUSIÓN

Tras revisar los resultados obtenidos, se observó que el experimento 1 fue el que tuvo mejores resultados debido a que los errores fueron más pequeños (ver Fig. 7, donde los errores no superan 0.6) que el experimento 2 (ver Fig. 8, con errores cercanos a 15). Por lo tanto, la estimación de la curva de glucosa en el experimento 1 fue más apegada a la curva del paciente. Además, los parámetros ajustados del experimento 1 tienen menor desviación estándar que los del experimento 2. Aun así, se considera realizar más ajustes con ambos experimentos tanto como para diferentes pacientes como para los eventos de comida y cena para poder tener una mejor comparación entre experimentos.

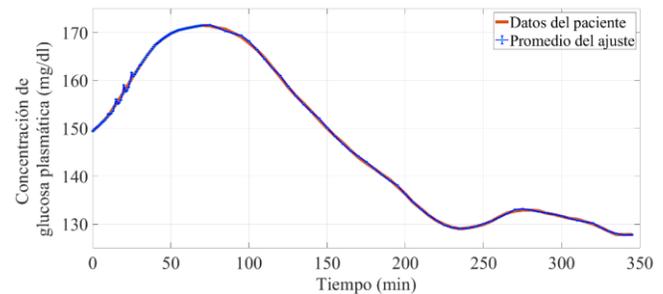


Fig. 5. Resultado promedio del ajuste paramétrico con desviación estándar para el experimento 1 (5 datos por ventana).

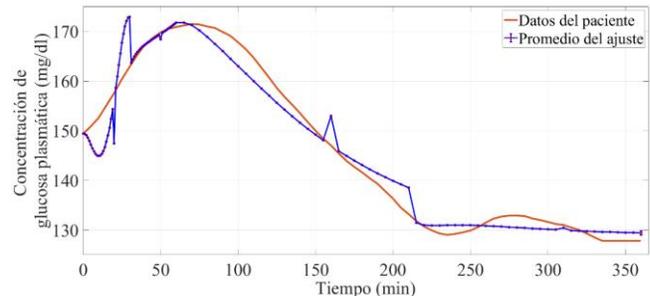


Fig. 6. Resultado promedio del ajuste paramétrico con desviación estándar para el experimento 2 (31 datos por ventana).

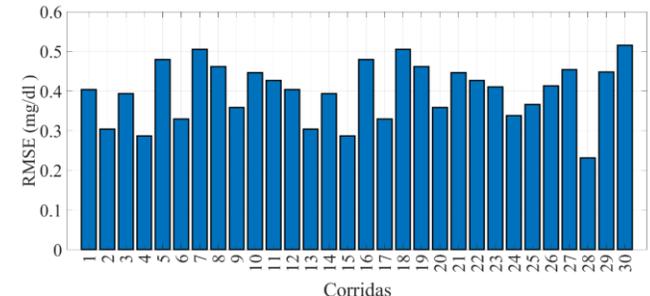


Fig. 7. Raíz cuadrática media del error (RMSE) de las 30 corridas realizadas para el ajuste paramétrico del experimento 1.

#### V. CONCLUSIONES

Se puede concluir que esta primera aproximación de un modelo personalizado puede ser utilizado posteriormente para una implementación de un esquema de control retroalimentado y de dicha manera poder obtener una aproximación para poder realizar la terapia por insulización

con apoyo de personal de salud capacitado. Sin embargo, es necesario contar con más resultados de ajustes paramétricos con más pacientes para mejorar la validación de la metodología y encontrar mejores patrones de comportamiento del padecimiento.

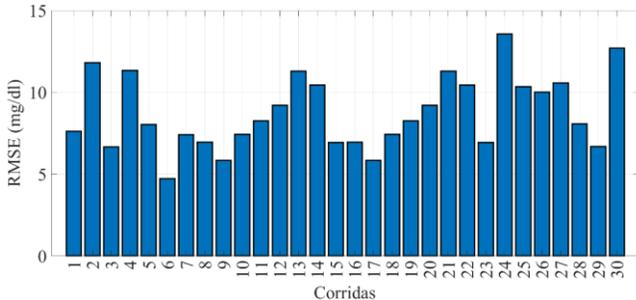


Fig. 8. Raíz cuadrática media del error (RMSE) de las 30 corridas realizadas para el ajuste paramétrico del experimento 2.

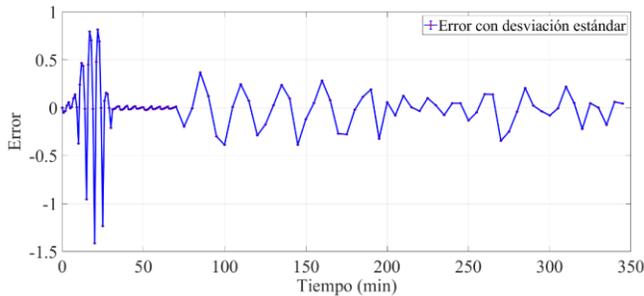


Fig. 9. Errores dato a dato promedio con desviación estándar obtenidos del ajuste paramétrico con experimento 1.

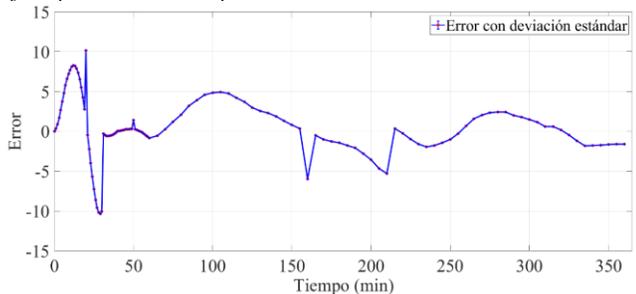


Fig. 10. Errores dato a dato promedio con desviación estándar obtenidos del ajuste paramétrico con experimento 2.

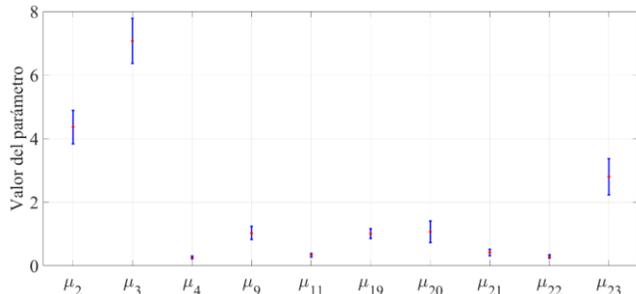


Fig. 11. Variación de los parámetros ajustados con desviación estándar para el experimento 1.

#### RECONOCIMIENTO

El autor A. Olay-Blanco agradece al CONACyT por el financiamiento de la beca no. 722354.

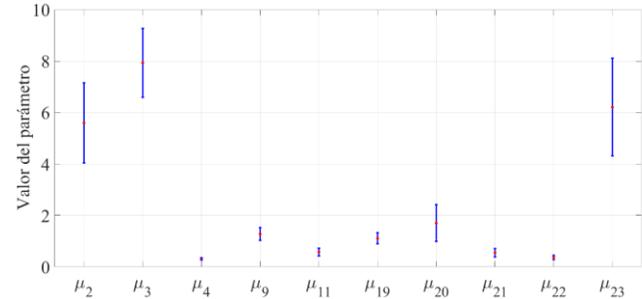


Fig. 12. Variación de los parámetros ajustados con desviación estándar para el experimento 2.

#### REFERENCIAS

- [1] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> ed.* Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
- [2] G. Lian, *et al.*, "Insulinization: A promising strategy for the treatment of type 2 diabetes mellitus," *Exp Ther Med*, vol. 6, no. 5, pp. 1300-1306, Sept, 2013, DOI. 0.3892/etm.2013.1300.
- [3] I. Raz & O. Mosenzon, "Early Insulinization to Prevent Diabetes Progression," *Diabetes Care*, vol. 36, no. 2, pp. S190-S197, Aug, 2013, DOI. 10.2337/dcS13-2014.
- [4] M. D. Gómez, "¿Qué Podemos esperar del control de la variabilidad glucémica?," *Diabetología*, vol. 30, no. 3, pp. 63-71, May, 2014, DOI. 10.1016/j.avdiab.2014.03.001.
- [5] J. J. Zhou, *et al.*, "Glycaemic variation is a predictor of all-cause mortality in the veteran affairs diabetes trial," *Diabetes Vasc. Dis. Res.*, vol. 16, no. 2, pp. 178-185, Apr, 2019, DOI. 10.1177/1479164119827598.
- [6] C. K. Kramer, H. Choi, B. Zinman, "Glycemic Variability in Patients with Early Type 2 Diabetes: The Impact of Improvement in  $\beta$ -Cell Function," *Diabetes Care*, vol. 37, no. 4, pp. 1116-1123, Apr, 2014, DOI. 10.2337/dc13-2591.
- [7] C. D. Man, *et al.*, "The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features," *JDST*, vol. 8, no. 1, pp. 26-34, Jan, 2014, DOI. 10.1177/1932296813514502.
- [8] O. Vahidi, *et al.*, "Developing a Physiological Model for Type 2 Diabetes Mellitus," in *Biochem. Eng. J.*, vol. 55, no. 1, pp. 7-16, Jun, 2011, DOI. 10.1016/j.bej.2011.02.019.
- [9] K. Choi, *et al.*, "In-Silico Trials for Glucose Control in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes," *J. Korean Med Sci*, vol. 31, no. 2, pp. 231-239, Jan, 2016, DOI. 10.3346/jkms.2016.31.2.231.
- [10] L. Vogt, *et al.*, "Model-Based Tool for Personalized Adjustment of Basal Insulin Supply in Patients with Intensified Conventional Insulin Therapy," *JDST*, vol. 13, no. 5, pp. 928-934, Jan, 2019, DOI. 10.1177/1932296818823020.
- [11] J. T. Sorensen, "A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes," Ph.D. dissertation, CH Dept., MIT. Univ., Cambridge, MA, 1985.
- [12] R. A. DeFronzo, "Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus," in *Medical Clinics*, vol. 88, no. 4, pp. 787-835, Jul, 2004, DOI. 10.1016/j.mcna.2004.04.013.
- [13] N. E. López-Palau & J. M. Olais-Govea, "Mathematical modelo f blood glucosa dynamics by emulating the pathophysiology of glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus," in *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, pp. 1-11, Jul, 2020, DOI: 10.1038/s41598-020-69629-0
- [14] L. Torres, "Evonorm: Easy and effective implementation of estimation of distribution algorithms.," in *Special Issue: Advances in Computer Science and Engineering*, 1th ed. México, D.F., Mexico: IPN, 2006, ch. 7, sec. 2, pp. 75-83. [Online]. Available <https://nlp.cic.ipn.mx/Publications/2006/Vol23.pdf#page=83>.
- [15] L. Torres. (2006, July). Evonorm, a new evolutionary algorithm to continuous optimization. presented at OBUPM-GECCO 2006 Online. Available: <http://gpbib.pmacs.upenn.edu/gecco2006etc/papers/wksp110.pdf>