

Una aproximación bio-inspirada para la personalización de un modelo de glucosa basado en parámetros terapéuticos habituales

Marta Botella⁴, Carlos Cervigón⁵, J. Manuel Colmenar², J. Carlos Cortés¹, Oscar Garnica⁵, J. Ignacio Hidalgo^{*5}, Juan Lanchares⁵, Esther Maqueda³, and Rafael Villanueva¹

¹ Instituto de Matemática Multidisciplinar, Valencia
jccortes@imm.upv.es, rj, rjvillan@imm.upv.es

² Universidad Rey Juan Carlos
josemanuel.colmenar@urjc.es

³ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hosp. Virgen de la Salud, Toledo
esthemaq@ucm.es,

⁴ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hosp. U. Príncipe de Asturias, Madrid
marta.botella@salud.madrid.org,

⁵ Adaptive and Bioinspired Systems Group, Universidad Complutense de Madrid
absys@ucm.es, hidalgo@dacya.ucm.es,

Resumen La Diabetes Mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica que se caracteriza por la elevación de la glucosa en sangre. Para un control glucémico completamente autónomo sería necesario un modelo que permita hacer estimaciones de la evolución futura de la glucemia. Uno de los principales problemas en la identificación de modelos es la alta variabilidad de los perfiles de glucosa tanto de un paciente a otro, como en un mismo paciente en condiciones no muy diferentes. En este trabajo proponemos el ajuste personalizado de un modelo minimal basado en parámetros de la terapia clínica habitual para dos horizontes temporales. En primer lugar presentamos un ajuste a corto plazo (8 horas) mediante una técnica híbrida que combina dinámica de partículas con ajuste Nelder-Mead. En segundo lugar se utiliza un algoritmo evolutivo para ajustar el modelo a largo plazo (varios días). Los resultados experimentales para corto plazo son realmente buenos, ajustando de forma muy precisa el modelo al perfil de glucosa de un paciente real en un intervalo de 8 horas. En el caso de largo plazo, como era de esperar el ajuste no es tan exacto, pero el algoritmo es capaz de mostrar la tendencia en un perfil de 5 días.

Keywords: Computación evolutiva, Diabetes, Modelos minimales.

1. Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 1 es una enfermedad crónica que se caracteriza por la elevación de la glucosa en sangre debido a una falta de insulina y que sólo

en España afecta a más de 600 mil personas. Los pacientes con esta enfermedad necesitan, de por vida, tanto medir su glucemia como inyectarse insulina subcutánea. En la práctica clínica habitual, la glucemia se puede medir mediante monitores continuos de glucosa y la insulina se inyecta ya sea manualmente o mediante un infusor subcutáneo continuo o bomba de insulina. Por otro lado, para un control glucémico completamente autónomo sería necesario un modelo predictivo que hiciera estimaciones de la evolución futura de la glucemia. Con esta información, un algoritmo de control determinaría la dosis de insulina a suministrar mediante la bomba de insulina.

Los monitores continuos de glucosa tienen problemas relacionados con la degeneración de sus sensores, la necesidad de calibraciones frecuentes (en la mayoría de los medidores) y la falta de adaptación a las características particulares de los pacientes. Por otra parte, los modelos predictivos actuales solo tienen en cuenta mediciones realizadas bajo situaciones de pacientes controlados, que en la mayoría de los casos no reflejan ni la vida real ni las características de los pacientes, además de tener limitados los parámetros de entrada al modelo.

El objetivo último de este trabajo, del cual presentamos una parte en este artículo, es tener implementadas un conjunto de herramientas software que basándose en diversas técnicas y tomando como entradas la glucemia, las ingestas, los niveles de fatiga, el estrés, etc., genere modelos del comportamiento de la glucosa en sangre.

Uno de los principales problemas en la identificación de modelos es la alta variabilidad de los perfiles de glucosa de un paciente a otro. Por lo tanto, hoy en día, la corriente principal consiste en la personalización de los tratamientos para todos los pacientes. Con este objetivo, se utiliza el modelo presentado en [1] para ser aplicado a un paciente real. Aunque [1] presenta un modelo minimal, no explica cómo se puede caracterizar para cada paciente, pero sí indica que los parámetros del modelo se pueden asociar a ciertos valores utilizados en la terapia diaria. Proponemos, por lo tanto, sacar provecho de los sistemas de monitorización de glucosa (CGMS, de sus siglas en inglés), que proporcionan medidas de glucosa (con algunos errores) cada 5 minutos, y solventar las deficiencias de la propuesta de [1].

Tendremos en cuenta que cuando se ajusta un modelo a unos datos, en ocasiones se asume que dichos parámetros son constantes. Esto puede ser suficiente en algunos casos, pero como se ha demostrado en [3], no siempre es suficiente y normalmente es poco informativo sobre lo que ocurre y el ajuste puede ser poco preciso. Los modelos, en general, y el de glucosa en particular, son volátiles, esto es, pueden contener grandes variaciones de sus valores de salida en poco tiempo y/o con grandes cambios en sus parámetros.

En este trabajo proponemos el ajuste personalizado del citado modelo para dos horizontes temporales. En primer lugar presentamos un ajuste a corto plazo (8 horas) mediante una técnica híbrida que combina dinámica de partículas con ajuste Nelder-Mead. Esta técnica es muy costosa computacionalmente hablando por lo que para caracterizar el modelo para intervalos temporales más amplios es necesario buscar otras alternativas. Por ello, ajustamos el modelo a largo

plazo (varios días) mediante de un algoritmo evolutivo. El algoritmo permite obtener los parámetros de un modelo individualizado del sistema glucoregulator, eliminando restricciones tales como la linealidad o la limitación en los parámetros de entrada. Los resultados experimentales para corto plazo son realmente buenos, ajustando de forma muy precisa el modelo al perfil de glucosa de un paciente real en un intervalo de 8 horas. En el caso de largo plazo, el ajuste no es tan exacto pero nuestra propuesta es capaz de mostrar la tendencia en un perfil de 5 días.

El resto del artículo está organizado como sigue: en la sección 2 hacemos una descripción formal de las técnicas empleadas, presentando los resultados experimentales de ambas en la sección 3. Finalmente, en la sección 4, presentamos las conclusiones y vías futuras del trabajo.

2. Materiales y Métodos

2.1. Conjunto de Datos

Se han utilizado datos de 15 pacientes reales del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, en Madrid, mediante estudio aprobado por el comité de ética del citado hospital. Se han obtenido medidas del nivel de glucosa de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, mediante un medidor continuo de glucosa y se han anotado las ingestas de carbohidratos y las inyecciones de insulina durante un periodo de al menos 15 días.

En la Figura 1 se puede ver una muestra de los valores de glucosa de uno de los paciente medidos cada 5 minutos desde las 08:06 a 16:05 en mg/dl . Para estos mismos datos. La ingesta de hidratos de carbono se ha hecho a las 08:10 y 14:22 en cantidades de 50 gramos y 60 gramos, respectivamente. Los niveles de insulina inyectada se pueden ver en la figura 2. Estos datos son los que se utilizarán en el ajuste a corto plazo. Para el ajuste a largo plazo se ha utilizado un conjunto de datos de 5 días correspondiente al mismo paciente. Para trabajos posteriores se ampliarán los resultados con la información de los 15 pacientes.

2.2. Modelos Minimales

En la literatura podemos encontrar un conjunto de modelos conocidos como minimales. Existen varias aproximaciones tanto lineales como no lineales en los que se relaciona mediante un conjunto de ecuaciones, las distintas variables implicadas en el control de la glucosa. Dentro de este tipo de modelos hemos seleccionado el modelo discreto adaptado de [1]. Este modelo tiene la ventaja de utilizar distintos parámetros que corresponden o se relacionan con parámetros utilizados y estimados en la terapia diaria. Entre estos se encuentra la sensibilidad a la insulina. La sensibilidad a la insulina se sabe variable y responsable en muchos casos de la alta variabilidad glucémica que se produce en los pacientes diabéticos. Sin embargo, la sensibilidad a la insulina, al igual que otros parámetros son difíciles de estimar o calcular para cada paciente. Entre los factores que

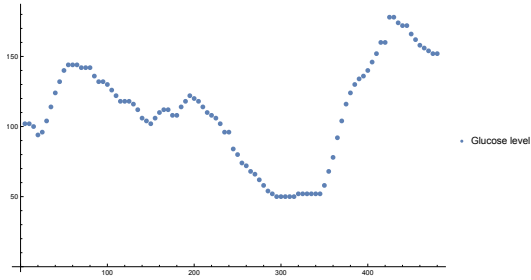


Figura 1. Niveles de glucosa de un paciente real tomados cada 5 minutos. La gráfica representa la glucosa en sangre en mg/dl frente al tiempo.

afectan a esta dificultad se encuentra la producción endógena de insulina, que varía igualmente entre los distintos momentos del día. La producción endógena también está contemplada en este modelo.

El modelo se puede expresar por el siguiente sistema de ecuaciones en diferencias

$$U_{t+1} = U_t + V_t, \quad (1)$$

$$V_{t+1} = V_t - 2a_g V_t - a_g^2 U_t + K_g a_g^2 C h_t, \quad (2)$$

$$G_{t+1} = G_t - X_t G_t - S_{g_0} G_t + U_{endo} + C \frac{U_t}{M}, \quad (3)$$

$$X_{t+1} = X_t - a_x X_t + a_x X_t^1, \quad (4)$$

$$X_{t+1}^1 = X_t^1 - a_x X_t^1 + K_x a_x \frac{I_t}{M}, \quad (5)$$

donde U_t es la absorción de glucosa en el intestino en el minuto t medido en g/min , V_t es la tasa de variación de la absorción de la glucosa en el intestino en el minuto t medido en g/min^2 , G_t es el nivel de glucosa en el minuto t medido en mg/dl , X_t es la acción de la insulina en el minuto t medido en $1/min$, X_t^1 es la acción intermedia de la insulina en el minuto t medido en $1/min$, Ch_t es el nivel de carbohidratos ingeridos en el minuto t medido en g/min (dato), I_t es el nivel de insulina inyectada en el minuto t medido en mU/min (dato), $C = 0,18 \frac{mg \times ka}{dl \times g}$, a_g es la inversa del tiempo constante de comida medido en $1/min$, K_g es la biodisponibilidad de la comida de interés y no tiene unidades, a_x es la inversa de la constante temporal de absorción/acción de la insulina, medida en $1/min$, K_x es la sensibilidad de la insulina medida en kg/mU , U_{endo} es la producción de glucosa endógena medida en $mg/(dl \times min)$, S_{g_0} es la efectividad de la glucosa

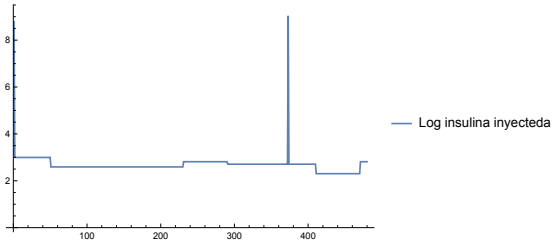


Figura 2. Logaritmo de los niveles de insulina inyectados. Se ha utilizado escala logarítmica para una mejor visualización de los valores, que toman unos valores bajos de alrededor de 10 milinidades cuando el paciente no ingiere carbohidratos hasta unos valores de 8415 milinidades en los instantes temporales en los que hay ingesta de carbohidratos.

en cero insulina medida en $1/min$ y M es el peso del paciente en kg . Para el paciente actual, $M = 70$.

2.3. Ajuste híbrido por tramos

Para poder determinar un buen ajuste de los parámetros

$$(a_x^i, K_x^i, a_g^i, K_g^i, S_{g_0}^i, U_{endo}^i), \quad i = 1, 2, \dots, 96,$$

en cada tramo i de 5 minutos, hemos usado una versión del Random Particle Swarm Optimization (rPSO) [4] con mutación. Cada *mejor partícula* devuelta por rPSO es utilizado para construir un simplex que será el punto inicial en una iteración del algoritmo de Nelder-Mead [5]. De entre todos los ajustes, nos quedaremos con el conjunto de parámetros que menor error cuadrático medio nos devuelva y pasamos al tramo siguiente. El resultado de este procedimiento de ajuste puede verse en la figura 3. Por razones de espacio remitimos al lector a las referencias para una mayor descripción de los algoritmos.

2.4. Algoritmo Evolutivo

El procedimiento anterior requiere un alto esfuerzo computacional. Por ello para intentar aproximar el modelo en horizontes temporales más amplios, proponemos hacer un ajuste mediante un algoritmo evolutivo reduciendo el número de tramos diferentes para los parámetros. En la práctica clínica habitual con bombas de insulina, el especialista puede programar en la bomba diversas pautas de inyección. El dispositivo de Medtronic, por ejemplo, permite programar hasta 6 pautas distintas de sensibilidad a la insulina. Entre las causas de la alta variabilidad glucémica se encuentra precisamente esta variación de la sensibilidad a la

insulina, que algunos trabajos incluso indican que puede variar muy bruscamente de un momento del día a otro y coincidiendo con los ciclos circadianos.

Para poder evaluar la posibilidad de utilizar distintas sensibilidades a la insulina se ha modificado el modelo anterior para recoger distintos factores. En este primer trabajo se contempla la posibilidad de tener 6 distintos tramos de sensibilidad. Los periodos temporales son fijos y corresponden con franjas horarias de 4 horas comenzando desde las 12:00.

En muchos problemas de optimización numérica se ha comprobado la utilidad de utilizar cromosomas con codificación real, en la que cada gen se representa con un valor real [6][7][8][9], la representación es más cercana al dominio del problema y permite una mayor precisión numérica [11]. En el problema que nos ocupa se ha implementado un algoritmo evolutivo elitista cuyo cromosoma utiliza genes con representación real. El cromosoma o individuo está formado por 17 genes que codifican diferentes parámetros del modelo estudiado con los valores del intervalo adecuados para cada parámetro. Los parámetros codificados y sus intervalos de referencia aparecen en la tabla 1. Los parámetros tienen la misma interpretación que la mencionada en la sección 2.2, con la salvedad de que ahora el valor de K_x^i se establece para un periodo de 1200 minutos, que corresponden con dividir el conjunto de datos de 5 días en 6 partes. Por lo tanto los cromosomas tienen la siguiente interpretación:

$$K_x^1 K_x^2 K_x^3 K_x^4 K_x^5 K_x^6 k_g^1 k_g^2 k_g^3 k_g^4 k_g^5 k_g^6 a_x a_g s_g U_{endo} m_b$$

Cuadro 1. Parámetros e intervalos de referencia

Parámetro	Intervalo
K_x^i	10-60
k_g^i	0-120
a_x	0.001-0.009
a_g	0.001-0.009
U_{endo}	0.00-0.99
s_{g0}	0.00-0.99
m_b	50-100

El fitness de un individuo se computa como el valor del error cuadrático medio resultante de comparar el resultado obtenido en el modelo con los parámetros que codifica el cromosoma de mejor fitness con el valor real obtenido con los datos de entrenamiento seleccionados (ver Sección 2.1).

De entre todos los métodos de selección utilizados, Ruleta, Torneo determinístico, Torneo probabilístico, Ranking, Estocástico universal, Restos y Truncamiento, los mejores resultados se han obtenido con Ruleta y Torneo. Se ha experimentado con diversos operadores de cruce para este tipo de representación: Cruce discreto simple de un punto, Cruce discreto uniforme, Cruce aritmético y Cruce binario simulado SBX [12]. En cuanto a la mutación, se ha probado con dos métodos de mutación: Mutación uniforme y Mutación no uniforme. Los

mejores resultados se han obtenido con el cruce discreto uniforme y la mutación no uniforme.

En el cruce discreto uniforme se decide con una determinada probabilidad si se intercambian los genes de los padres al heredarlos en cada hijo o se heredan tal y como aparecen en los padres. El método de mutación no uniforme fue propuesto por Michalewicz [10]. Este método permite que la búsqueda sea más global en las primeras etapas y más local a medida que avanzan las generaciones.

3. Resultados

3.1. Ajuste a 8 horas

La gráfica del ajuste a 8 horas puede verse en la figura 3 en donde puede apreciarse que el modelo se adapta bastante bien a los cambios de los niveles de glucosa.

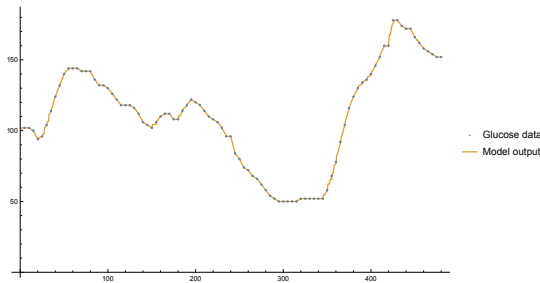


Figura 3. Resultado del ajuste por tramos a 8 horas. Los puntos azules son los niveles de glucosa y la línea corresponde a los niveles de glucosa proporcionados por el modelo.

Los errores cometidos por el ajuste en cada tramo pueden verse en la figura 4. La mayoría de ellos son menores que 5, y los que son mayores no parecen afectar demasiado al ajuste en su correspondiente tramo.

3.2. Ajuste a 5 días

En la figura 5 podemos observar la gráfica de evolución del algoritmo (el valor de fitness medio y el mejor absoluto). En la figura 6 podemos ver la gráfica real de nivel de glucosa a lo largo del tiempo (en rojo) y la gráfica estimada obtenida con los valores del modelo devueltos por el algoritmo evolutivo (en azul), que permite ver la tendencia de los valores de glucosa a lo largo del día.

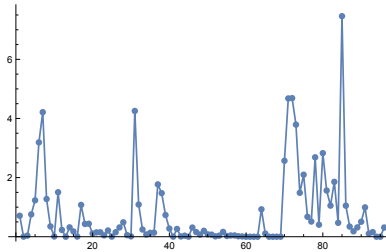


Figura 4. Error cometido por el ajuste en cada tramo.

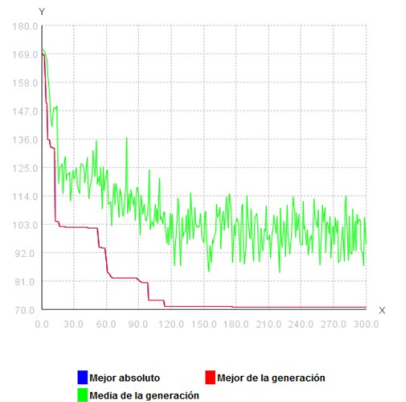


Figura 5. Convergencia del algoritmo evolutivo. Representación del fitness medio, mejor y media de la población en cada generación

3.3. Discusión

Los resultados experimentales muestran la efectividad de las técnicas propuestas para obtener los parámetros del modelo. Es necesario, sin embargo, ampliar el estudio a más pacientes para comprobar si se producen efectos de sobre-entrenamiento a los datos obtenidos.

Un aspecto muy importante a la vista de los resultados, es la constatación de que los factores de sensibilidad a la insulina no deben considerarse constantes e

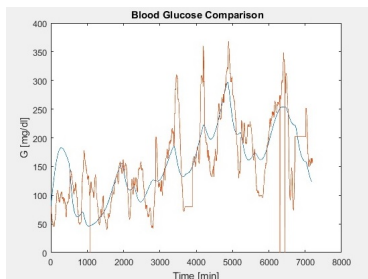


Figura 6. Resultado del modelo con los parámetros del algoritmo evolutivo. Comparación de los datos reales (rojo) con el valor resultante del modelo ajustado (azul)

incluso la bondad del ajuste a corto plazo, parece indicar que se pueden producir cambios mucho más frecuentemente de lo que habitualmente se considera.

El ajuste del algoritmo evolutivo se ha realizado suponiendo 6 tramos de sensibilidad a la insulina. Estos tramos se han definido en una primera aproximación de manera fija y de igual longitud. Si observamos los resultados de las figuras 6 podemos comprobar que este ajuste necesita de una adaptación a la dinámica del paciente. Es decir, es necesario ajustar los tramos en horas y longitud, modificando la codificación para que tenga en cuenta los horarios de comidas de cada paciente y por tanto los posibles cambios en los parámetros.

4. Conclusiones y Trabajo Futuro

En este trabajo se realizó el ajuste personalizado del modelo presentado en [1]. Este modelo ha sido seleccionado por la inclusión de parámetros que pueden ser estimados por el especialista médico, ya que los utiliza en la práctica clínica habitual. Esto permite validar de forma práctica la bondad y los resultados del ajuste. Además el análisis de los resultados proporciona una idea clara sobre la relación causa-efecto entre la variación de la sensibilidad a la insulina y la variabilidad de la glucosa en sangre.

Se ha realizado la identificación de los parámetros para dos horizontes temporales: 8 horas mediante una técnica híbrida que combina dinámica de partículas con ajuste Nelder-Mead, y varios días mediante un algoritmo evolutivo. Las técnicas presentadas permiten obtener los parámetros de un modelo individualizado del sistema glucoregulador. Es necesario trabajar en la combinación de ambas técnicas para proporcionar predicciones a largo y corto plazo de los valores de glucosa y de los factores de sensibilidad a la insulina.

Avanzaremos también en una comparativa con las soluciones propuestas en [1], aunque debemos destacar que no existen en la literatura aproximaciones que

contemplan una variación de la sensibilidad a la insulina como la aquí considerada.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos TIN2014-54806-R y TIN2015-65460-C2, por la Austrian Research Promotion Agency (FFG, K-project HOPL) y por el proyecto MTM2013-41765-P del Ministerio de Economía y Competitividad.

Referencias

1. Thierry Prud'homme, Alain Bock, Grégory François and Denis Gillet, Preclinically assessed optimal control of postprandial glucose excursions for type 1 patients with diabetes, IEEE Conference on Automation Science and Engineering (CASE), 2011, DOI: 10.1109/CASE.2011.6042510
2. Juan-Carlos Cortés, Francisco-J. Santonja, Ana-C. Tarazona, Rafael-J. Villanueva, Javier Villanueva-Oller, A probabilistic estimation and prediction technique for dynamic continuous social science models: The evolution of the attitude of the Basque Country population towards ETA as a case study, Applied Mathematics and Computation 264 (2015) 13–20.
3. L. Acedo, J.-A. Morano, F.-J. Santonja, R.-J. Villanueva, A deterministic model for highly contagious diseases: The case of varicella, Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, Volume 450, 15 May 2016, Pages 278-286, ISSN 0378-4371, <http://dx.doi.org/10.1016/j.physa.2015.12.153>.
4. Jacob C., Khemka N., Particle Swarm Optimization in *Mathematica* An Exploration Kit for Evolutionary Optimization, IMS'04, Proc. Sixth International Mathematics Symposium, Banff, Canada (2004).
5. J. A. Nelder, R. Mead, *A simplex method for function minimization*, Computer Journal 7 (1964), 308–313, doi: 10.1093/comjnl/7.2.155.
6. Herrera, F., Lozano, M., & Sánchez, A. M. (2003). *A taxonomy for the crossover operator for real coded genetic algorithms: An experimental study*. International Journal of Intelligent Systems, 18(3), 309-338.
7. Deb, K., Anand, A., Joshi, D. A computationally efficient evolutionary algorithm for real-parameter evolution. Evolutionary Computation vol. 10 (4), pág. 371-395, (2002).
8. Eshelman L.J., Schaffer J.D. Real-Coded Genetic Algorithms and Interval-Schemata. Foundations of Genetic Algorithms, 2, pág. 187-202. (1993).
9. Davis, L. Handbook on genetic algorithm. Van Nostral Reinhol New York, (1991).
10. Michalewicz, Z., Genetic algorithms + Data Structures = Evolution Programs. Springer-Verlag, 3rd edition, (1996).
11. Araujo, L., Cervigón, C. Algoritmos evolutivos: un enfoque practico. ISBN: 978-84-7897-911-0. RAMA ed (2009).
12. Deb, K., & Agarwal, R. (1995). Simulated binary crossover for continuous search space. Complex Systems, 9, 115–148, (1995).