Modelos de sistema biológicos

Material y graficas tomadas de: ***N.H. McClamroch. State Models of Dynamic Systems. A case study approach. Springer Verlag. 1980***

"Case Study 6-5: A study of blood sugar and insulin levels with application to diabetes"

Variables y Unidades

G: glucosa en sangre mg/ml
I: insulina en sangre mg/ml

U_1 : tasa de entrada de alimento mg/h
U_2 : tasa de entrada de insulina mg/h

Descripción y Ecuaciones

Después de un periodo de ayuno, por ejemplo 4 horas, con entradas $U_1 = 0$ y $U_2 = 0$, se llega a un punto de equilibrio con $\bar{G} = M_1 \; e \; \bar{I} = 0$ el nivel de glucosa es constante y no hay insulina en la sangre.

Insulina en sangre

Si $G < M_1$ el páncreas no secreta insulina.

Si G excede el valor de equilibrio ($G > M_1$) el páncreas secreta insulina a una tasa proporcional a la diferencia entre ($G – M_1$), por ejemplo $a_3 x(G - M_1)$

Una vez que la insulina (I) entra al flujo sanguíneo, experimenta una reacción y se reduce a una tasa proporcional al nivel de ella misma (por ejemplo $a_4 x I$).

El nivel de insulina se puede incrementar, como en el caso de un paciente diabético, por medio de la adición de Insulina directamente al flujo sanguíneo, a una tasa proporcional a U_2 (por ejemplo $b_2 x U_2$)

Las ecuaciones que describen los dos comportamientos de la insulina son:

$$G \leq M_1 : \; \frac{dI}{dt} = -a_4 I + b_2 U_2$$

Y

$$G > M_1 : \frac{dI}{dt} = a_3(G - M_1) - a_4 I + b_2 U_2$$

Los coeficientes a y b dependen de las características de uso de la Insulina por cada persona.

a_3: velocidad de secreción de la insulina 1/h

a_4: velocidad de reducción de la insulina 1/h

b_2: 1/ml

Glucosa en sangre:

Cuando hay glucosa en la sangre, la insulina induce el metabolismo de la glucosa, la tasa de cambio de G es proporcional al producto de los niveles de Insulina y de Glucosa, por ejemplo $a_1(IxG)$

Si $G < M_1$, glucosa por debajo del punto de equilibrio, el hígado libera Glucosa a una tasa proporcional a (M_1 -G), por ejemplo $a_2(M_1 - G)$

(La hipoglucemia es una afección por la que el nivel de glucosa sanguínea está por debajo del rango normal. La glucosa es la principal fuente de energía del cuerpo.)

Si $G > M_1$ el hígado no libera glucosa.

El nivel de glucosa en sangre también se aumenta por la adición de glucosa directamente a la sangre, proporcional a la entrada de alimentos, por ejemplo b_1U_1

Las ecuaciones que describen los dos comportamientos de la glucosa son:

$$G \leq M_1: \ \frac{dG}{dt} = -a_1 IxG - a_2(G - M_1) + b_1U_1$$

Y

$$G > M_1: \frac{dG}{dt} = -a_1 IxG + b_1U_1$$

Los coeficientes a y b dependen de las características de uso de la Glucosa por cada persona.

a_1: ml/h-mg

a_2: velocidad de reducción de la glucosa 1/h

b_1: 1/ml

Resumen de ecuaciones:

$$G \leq M_1$$

$$\frac{dI}{dt} = -a_4 I + b_2 U_2$$

$$\frac{dG}{dt} = -a_1 IxG - a_2(G - M_1) + b_1 U_1$$

$$G > M_1$$

$$\frac{dI}{dt} = a_3(G - M_1) - a_4 I + b_2 U_2$$

$$\frac{dG}{dt} = -a_1 IxG + b_1 U_1$$

Modelo no lineal: cambio alrededor del punto de equilibrio M_1 y tiene el producto de I por G. Las dos ecuaciones son acopladas.

Punto de equilibrio:

Con entradas externas cero y $G \leq M_1$:

$0 = -a_4 \bar{I} \ \rightarrow \bar{I} = 0$ El páncreas no segrega Insulina

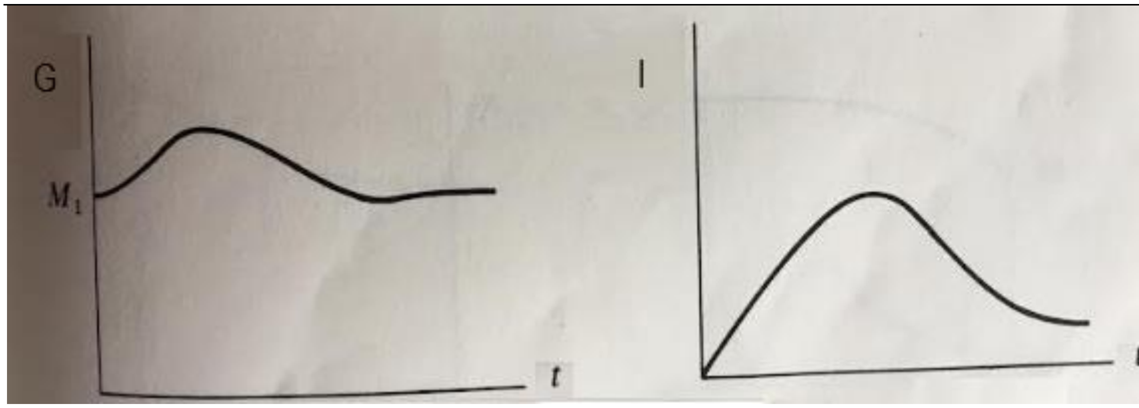
$0 = -a_1 \bar{I} x \bar{G} - a_2(\bar{G} - M_1) \rightarrow \bar{G} = M_1$ La Glucosa esta en su nivel estable

A partir de este punto de equilibrio se pueden plantear varias situaciones.

1. Respuesta a una entrada externa de alimento de forma exponencial:

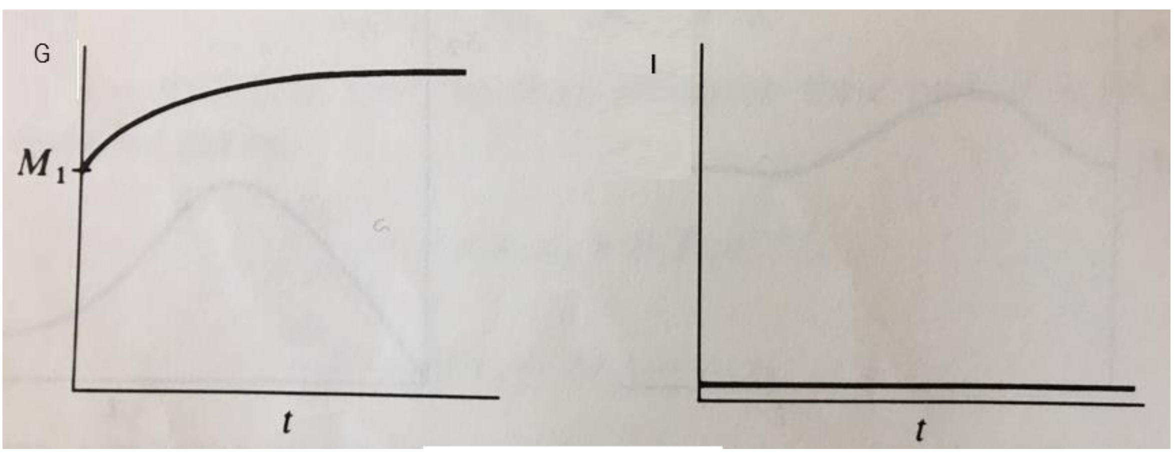
$$u_1(t) = R_1 e^{-k_1 t} \ ; \ u_2(t) = 0 \ \forall \ t \geq 0$$

Se asume paciente sin problemas de diabetes, todos los coeficientes positivos



Forma aproximada respuesta G e I paciente sano

2. En la misma situación (punto de equilibrio y entrada de alimento) un paciente con problemas de diabetes, el páncreas no secreta la cantidad adecuada de Insulina (parámetro a_3 muy pequeño). La Glucosa alcanza un valor final mayor de M_1.



Forma aproximada respuesta G e I paciente con problemas de diabetes

Al transcurrir el tiempo el valor de la entrada u_1 tiende a cero, para un análisis aproximado $\overline{U_1}$ se puede asumir pequeño pero diferente de cero, de esta forma:

$$\bar{I} \sim \frac{b_1}{a_1} x \left(\frac{\overline{U_1}}{\bar{G}} \right)$$

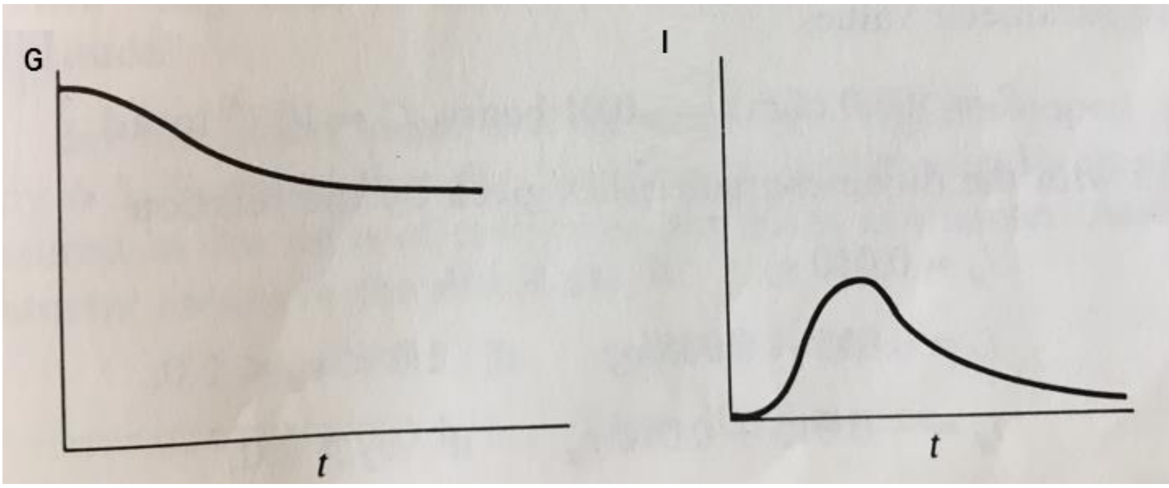
$$\bar{G} = M_1 + \frac{a_4}{a_3} \bar{I}$$

3. Paciente diabético, $a_3 = 0$ y se parte de un punto en el cual:

$$G(0) > M_1 \,; I(0) = 0$$

Las entradas externas son:

$$u_1(t) = 0 \;;\; u_2(t) = R_2 e^{-k_2 t} \;\; \forall\, t \geq 0$$



Forma aproximada respuesta G e I paciente diabético, entrada insulina

El valor final de I tiende a cero (se termina el efecto de la entrada de insulina) y la Glucosa disminuye desde su valor > M_1 , a un valor final, que a partir de una modelo linealizado se puede aproximar a:

$$G(t) \sim G(0) - \frac{a_1 M_1 b_2}{a_4}\left(\frac{R_2}{k_2}\right)$$

La dosis de insulina debe ser tal que el valor final de G debe ser M_1

$$M_1 = G(0) - \frac{a_1 M_1 b_2}{a_4}\left(\frac{R_2}{k_2}\right)$$

De donde los parámetros de la dosis de insulina son:

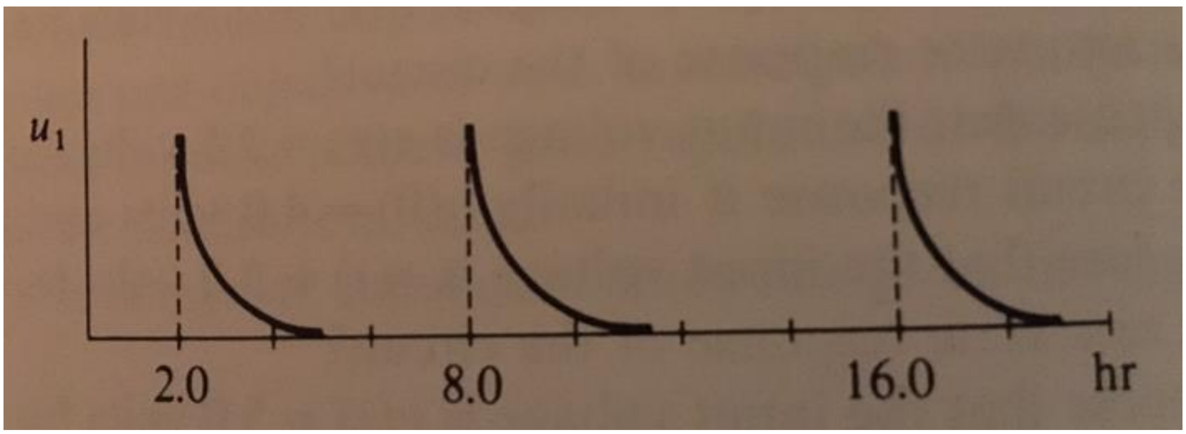
$$\left(\frac{R_2}{k_2}\right) = \frac{a_4}{a_1 b_2}\left[\frac{G(0)}{M_1} - 1\right]$$

Análisis empleando SIMULINK®

Para el modelo planteado se van a asumir los siguientes parámetros, con sus respectivas unidades:

$$\mathrm{a}_2 = 1.0\ \frac{1}{h}\ ;\ b_1 = 1.0\ \frac{1}{ml};\ a_4 = 2.0\ \frac{1}{h};\ M_1 = 100\ \frac{mg}{ml}$$

Para los dos primeros casos no hay entrada de insulina y la entrada de glucosa correspondiente a las tres comidas es una secuencia de exponenciales. Cada exponencial tiene una magnitud máxima de 100 mg/h y una constante de tiempo de 0.5 h.



Secuencia de exponenciales representando la entrada de alimento debidas a desayuno – almuerzo y comida.

Para los objetivos de esta actividad solo es necesario simular el caso cuando $G > M_1$

Las condiciones iniciales son:

G(0) = 100 mg/ml; I(0) = 0.0 mg/ml

Caso a: Individuo normal

$$a_1 = 0.05\ \frac{ml}{h - mg};\ a_3 = 0.5\ \frac{l}{h}$$

Simular el sistema de ecuaciones, graficar G(t) vs t e I(t) vs t, para todo el tiempo entre 0 y 20 h. ¿Cuáles son los valores finales de las variables?

Caso b: Paciente con problemas de diabetes

$$a_1 = 0.05\ \frac{ml}{h - mg};\ a_3 = 0.01\ \frac{l}{h}$$

Simular el sistema de ecuaciones, graficar G(t) vs t e I(t) vs t, para todo el tiempo entre 0 y 20 h. ¿Cuáles son los valores finales de las variables?

Caso c: Paciente diabético

$$a_3 = 0.00\ \frac{l}{h}$$

Además de la entrada de alimento ya descrita, necesita una secuencia de entradas de insulina

$$u_2(t) = R_2 e^{-k_2 t}\ \ \forall\, t \geq 0$$

Ajuste los parámetros de la entrada de insulina (amplitud y constante de tiempo) y verifique con la simulación si el nivel de glucosa tiende a M_1 antes de la próxima entrada de alimentación.

¿Cumplen los parámetros de la entrada de insulina esta relación?

$$\left(\frac{R_2}{k_2}\right) = \frac{a_4}{a_1 b_2}\left[\frac{G(0)}{M_1} - 1\right]$$

Notas

1. N.H. McClamroch. State Models of Dynamic Systems. A case study approach. Springer Verlag. 1980

Revisiones

Revisión 1	Noviembre 2022	CCB/CCS
Revisión 2	Mayo 2023	CCB/CCS