

# La caoticidad como Indicador de la Dinámica de la Glucosa

## Chaoticity as a Proxy of Glucose Dynamics

Presentación: 4 y 5 de Octubre de 2022

Doctorando:

**Ariel Alejandro Amadio**

Facultad Regional Pacheco, Universidad Tecnológica Nacional- Argentina.

[aamadio@docentes.frgp.utn.edu.ar](mailto:aamadio@docentes.frgp.utn.edu.ar)

Director:

**Dino Otero**

Codirector:

**Walter Legnani**

### Resumen

La diabetes mellitus es una enfermedad muy extendida que afecta a un gran número de individuos en todo el mundo. Mediante un sensor intersticial se pueden registrar y almacenar los niveles de glucosa en sangre para su posterior análisis. En este trabajo se analizó la serie temporal adquirida, reconstruyéndose el atractor del sistema dinámico, también se estableció mediante técnicas de clasterización zonas de estabilidad e inestabilidad, y se calculó el exponente de Lyapunov dando evidencia de ser un sistema caótico determinista. Por otro lado, se ha calculado la entropía (H) y la complejidad estadística (C) con el objetivo de formular indicadores para caracterizar la diabetes y su evolución dinámica. Los resultados han mostrado que el comportamiento dinámico de los pacientes normales y diabéticos se localiza en regiones claramente diferenciadas del plano  $H \times C$ .

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Entropía de Permutación, Complejidad Estadística, Comportamiento Dinámico,

### Abstract

Diabetes mellitus is a widespread disease that affects many individuals throughout the world. Through an interstitial sensor, blood glucose levels can be recorded and stored for later analysis. In this work, the acquired time series was analyzed, reconstructing the attractor of the dynamic system, stability and instability zones were also established by means of clasterization techniques, and the Lyapunov exponent was calculated, giving evidence of being a deterministic chaotic system. On the other hand, the entropy (H) and the statistical complexity (C) have been calculated with the aim of formulating indicators to characterize diabetes and its dynamic evolution. The results have shown that the dynamic behavior of normal and diabetic patients is in clearly differentiated regions of the  $H \times C$  plane.

Keywords: Diabetes Mellitus, Permutation Entropy, Statistical Complexity, Dynamical Behavior.

## Introducción

Uno de los problemas metabólicos que se ha agravado en estos últimos tiempos es la deficiencia metabólica conocida como Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), enfermedad inmunodepresora que se caracteriza por una mala regulación de la glucosa, una resistencia muy alta de los tejidos para acceder a la misma y una incorrecta dosificación de las hormonas reguladoras. Como consecuencia, en el transcurso del tiempo se produce un deterioro del estado de salud, de quien la padece, con múltiples efectos si no se controla minuciosamente. Debido a que el control suele realizarse con una combinación de medicamentos, dieta muy estricta y ejercicio físico, esta regulación debe ser además monitoreada de alguna manera por fuera del sistema fisiológico.

Existen diferentes cuantificadores de la variabilidad glucémica como los mencionados en Adana y colaboradores (de Aldana et al, 2008), entre estos están las medidas de promedios, que son las más utilizadas en el ambiente clínico,  $HAb_{1c}$ , glucemias medias, números de episodios hipoglucémicos y números de episodios hiperglucémicos. Entre las desventajas que presentan estos indicadores, se puede mencionar que no brindan información concreta del grado de variabilidad, ya que según Hirsch y Brownlee (Hirsch y Brownlee, 2014), las fluctuaciones de la glucosa pueden dar origen a más radicales libres comparado con niveles elevados de manera estable.

El control de la glucosa es extremadamente complejo dado que presenta características de un sistema dinámico caótico. El propósito de este trabajo es mostrar las evidencias encontradas de esta peculiaridad y proponer el plano  $H \times C$  como clasificador de sujetos sanos de diabéticos.

Para obtener la serie temporal de la evolución de la glucosa se adquirieron datos durante 14 días de tres sujetos sanos y cinco diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) mediante sensores intersticiales de la marca FreeStyle®.

### Reconstrucción del espacio de fases

Según el teorema de Takens (Takens, 1981; Mosekilde y Mosekilde, 2013) para la reconstrucción del espacio de fases a partir de una sola de sus variables esta debe ser diferenciable. Dicho teorema implica retrasar las coordenadas. Para una mejor visualización, el atractor, es reconstruido mediante derivadas numéricas de segundo orden evidenciándose una estructura geométrica similar en sujetos sanos y diabéticos siendo la aglomeración de puntos que conforman un elipsoide el atractor mencionado dando evidencia de ser un sistema caótico determinista, Figura 1.

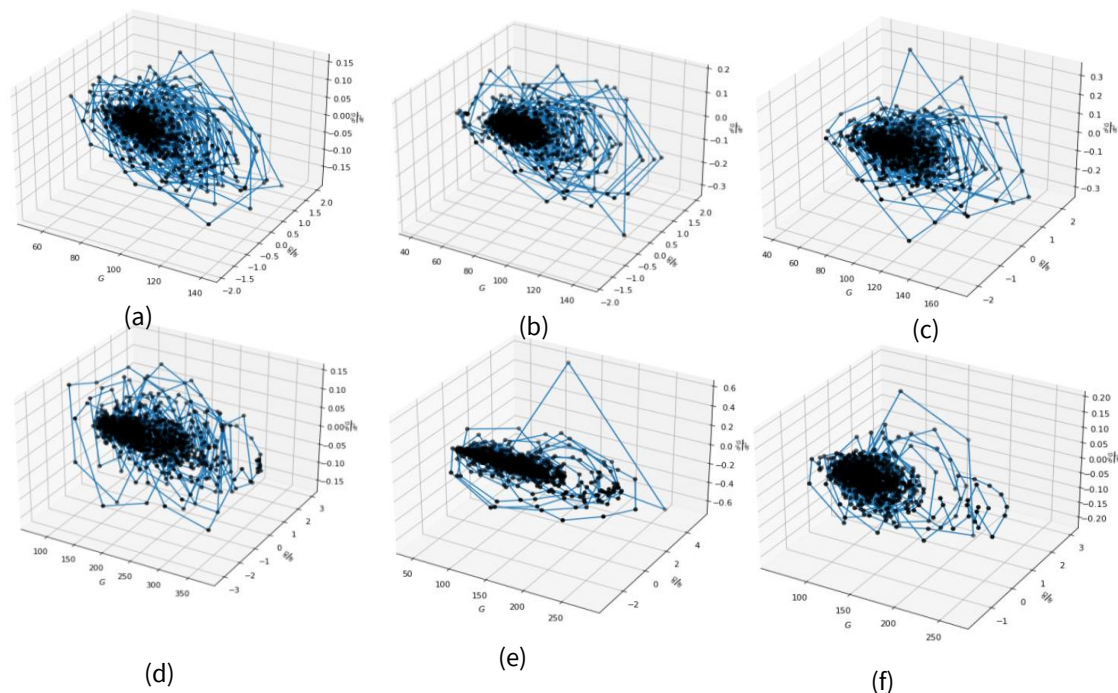


Figura 1: Representación del espacio de fases, y su atractor. (a), (b), (c): Sujetos sanos. (d), (e), (f): Sujetos diabéticos. En la misma se puede observar que las trayectorias confluyen en una zona bien definida, por la aglomeración de puntos dando evidencia de un sistema caótico determinista.

## Clustering

Sea  $G$  la concentración de la glucosa en sangre medida en  $\frac{mg}{dL}$  en función del tiempo, si tomamos el plano de fase conformado por  $G \times \frac{dG}{dt}$ , su estabilidad se ve perturbada por la ingesta de comida y la glucosa se desplaza de en dos zonas, Figura 2a.

De las técnicas de agrupamiento no supervisado disponibles se optó por el algoritmo de k-means (Arthur y Vassilvitskii, 2006), previo un análisis de la cantidad de conglomerados recomendada por Elbow Method (Bholowalia y Kumar, 2014), que consiste en graficar la variación del número de grupos y elegir el primer punto de quiebre del grupo como el número de clúster a identificar, en este caso resultó  $k = 2$ , Figura 2b. Al aplicar el algoritmo de k-means con una elección a priori de dos centroides se dividió en dos grupos como se puede observar en la Figura 2c y 2d.

Este comportamiento es similar en sujetos enfermos y diabéticos con características geométricas diferenciadas por los diámetros de las elipses de covarianza que contienen los centroides del clúster (Chojnacki et al, 2000). La elipse que presenta una mayor densidad de puntos, en azul, la llamaremos zona de estabilidad y a la que tiene menor densidad de puntos, en naranja, zona de inestabilidad, Figura 3 (a, b y c sujetos sanos, d, e, f, sujetos diabéticos). Se puede observar que las elipses de estabilidad y en la de inestabilidad el diámetro es mayor en los sujetos diabéticos que en los sanos, indicando mayor rango de amplitud de glucosa en los sujetos que padecen DMT2, Tabla 1.

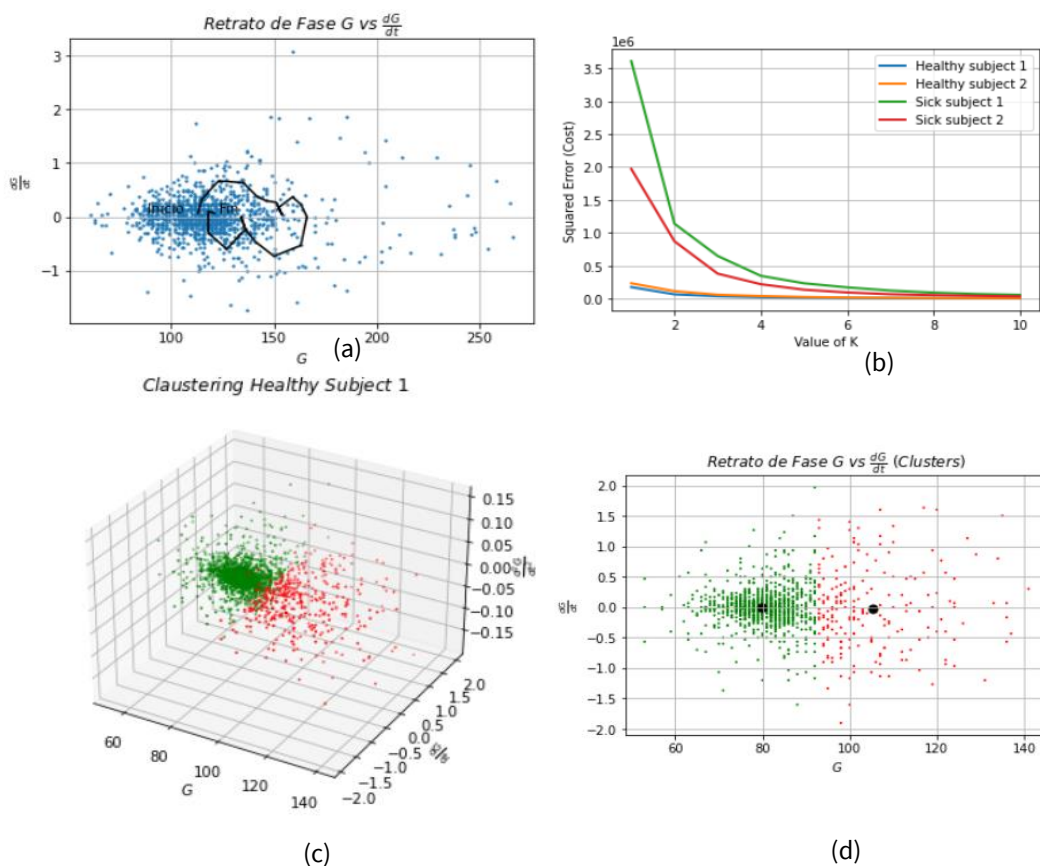


Figura 2: (a): Desplazamiento de la glucosa de una zona a otra debido a la ingesta de alimentos. (b): Diagrama de Elbow Method. (c): Clusterización del espacio de fase. (d): Plano de fase,  $G \times \frac{dG}{dt}$ , de la clusterización.

Sujeto	Centroide 1	Centroide 2	DMEL1	DMEL2	DmEL1	DmEL2
1S	(79.49 ; 0)	(103.77 ; 0)	24.55	45.29	1.13	2.64
2S	(72.45 ; 0)	(102.30 ; 0)	38.32	50.53	1.19	3.16
1E	(138.63 ; 0)	(234.14 ; 0)	102.39	156.25	1.78	3.21
2E	(96.07 ; 0)	(157.07 ; 0)	87.56	130.38	1.94	2.95
3E	(111.11 ; 0)	(159.61 ; 0)	53.73	117.07	1.31	2.57
4E	(106.62 ; 0)	(143.77 ; 0)	45.95	69.55	1.38	2.60
5E	(106.62 ; 0)	(143.77 ; 0)	46.72	69.66	1.38	2.63

Tabla 1: S-Sano, E-enfermo. Centroide 1-centro de elipse de covarianza de estabilidad, Centroide 2-centro de elipse de covarianza de inestabilidad. DMEL1- Diámetro mayor de la elipse de covarianza de estabilidad, DMEL2- Diámetro mayor de la elipse de covarianza de inestabilidad. DmEL1- Diámetro menor de la elipse de covarianza de estabilidad, DmEL2- Diámetro menor de la elipse de covarianza de inestabilidad.

### Exponente de Lyapunov, Complejidad estadística y Entropía de permutación

El exponente de Lyapunov ( $\lambda$ ), representa la velocidad con que se apartan dos trayectorias (u órbitas) en un sistema dinámico, originadas en condiciones iniciales cercanas en la cuenca de atracción. Un valor positivo da cuenta de inestabilidad local del sistema en una dirección particular, y es suficiente para determinar la presencia de caos (Barreira, 2017). La existencia de dicho valor positivo se evidencia en el pasaje de la elipse de estabilidad a la de inestabilidad dada la ingesta de alimentos.

Sea  $X(t) = \{x_t : t = 1, \dots, M; x_t \in \mathbb{R}\}$  la serie temporal finita proporcionada por el proceso fisiológico estudiado. Siguiendo la metodología propuesta por (Bandt y Pompe, 2002), para cada subsecuencia solapada de

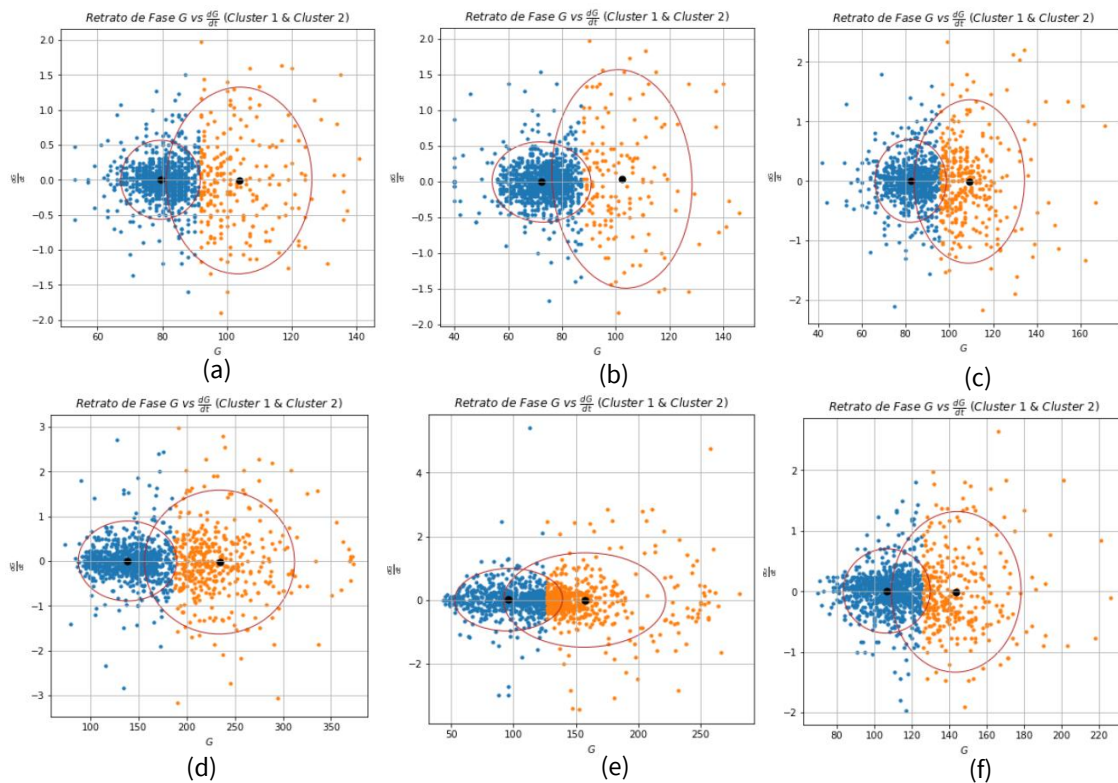


Figura 3: Plano de fase, centroides y elipses de covarianza. En azul zona de estabilidad y en amarillo zona de inestabilidad. a, b, c: Sujetos sanos. d, e, f: Sujetos diabéticos.

longitud tres, se analiza el orden de las observaciones. Notar que se obtienen seis posibles símbolos que se corresponden con las permutaciones de un alfabeto arbitrario, en este caso seleccionado como  $\{1,2,3\}$ , conforme se aprecia en la Figura 4. Sea  $P = \{p_i : i = 1, \dots, 6\}$  donde  $p_i$  es la probabilidad de ocurrencia del símbolo  $i$  en la serie temporal. La entropía de permutación de Shannon se define como:

$$S(P) = - \sum_{i=1}^6 p_i \ln(p_i). \quad (1)$$

Debido a que la entropía está acotada entre 0 y  $\ln(3!)$ , para una mejor caracterización se normaliza la entropía quedando definida en el intervalo  $[0,1]$  de la siguiente manera:

$$H(P) = \frac{-\sum_{i=1}^6 p_i \ln(p_i)}{\ln(3!)} \quad (2)$$

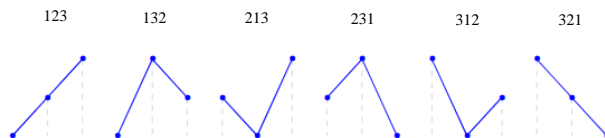


Figura 4. Posibles disposiciones de símbolos para una subsecuencia de longitud tres.

(Martin et al, 2006) proponen una medida de complejidad estadística basada en una distancia  $D$  entre la función de densidad de probabilidades y la distribución equiprobable,  $P_e$ . Explícitamente, se define la *medida de complejidad estadística* asociada al proceso descrito por  $P$ :

$$C(P) = H(P)Q_0D(P, P_e), \quad (3)$$

donde  $Q_0$  es una constante de normalización y

$$D(P, P_e) = S\left(\frac{P+P_e}{2}\right) - \frac{S(P)}{2} - \frac{S(P_e)}{2} \quad (4)$$

es la divergencia de Jensen-Shannon (Lamberti et al, 2004).

Teniendo en cuenta la entropía normalizada de Shannon ( $H$ ) y la medida de complejidad estadística ( $C$ ), se construye el plano  $H \times C$ . Martín y colaboradores (Martin et al, 2006) demuestran que los puntos en este plano quedan comprendidos en una región limitada por dos curvas, denominadas  $C_{min}$  y  $C_{max}$ .

Al calcular estos indicadores a los registros de glucosa se obtuvieron los siguientes valores, Tabla 2.

Sujeto	$\lambda$	H	C
1S	0.0035	0.9002	0.0863
2S	0.0115	0.9207	0.0697
1E	0.0938	0.8148	0.1478
2E	0.0504	0.8155	0.1464
3E	0.0092	0.8644	0.1137
4E	0.0331	0.7903	0.1624
5E	0.0313	0.7398	0.1909

Tabla 2: S-Sano, E-enfermo.  $\lambda$ - Exponente de Lyapunov. H-Entropía de permutación. C- Complejidad estadística.

Cuando se comparan los individuos sanos con los enfermos, estos últimos presentan un valor de entropía más bajo y un valor de complejidad más alto. En la Figura 5 se muestra la ubicación de los puntos en el plano  $H \times C$ , verificándose que se encuentran dentro de la región previamente descrita. Se observa una separación entre las zonas ocupadas por los puntos correspondientes a las dos clases de señales en los grupos de estudio.

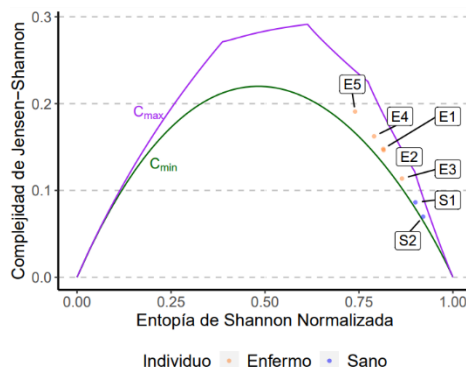


Figura 5: Ubicación de los puntos  $H \times C$ .

## Resultados

De los datos obtenidos de las series temporales de la glucosa tanto de sujetos sanos como de con DMT2, se pudo obtener evidencia de una dinámica caótica determinista. Se reconstruyó el atractor en el espacio de fases, se estudió el plano de fase y a partir de allí se establecieron dos zonas, una de estabilidad y otra de inestabilidad, dando certeza de la existencia de por lo menos un exponente de Lyapunov positivo.

Por otro lado, se calcularon las elipses de covariancias en la zona de estabilidad e inestabilidad dando indicios de diferencias de amplitud de la señal tanto en sujetos sanos como diabéticos. Los diámetros mayores correspondientes sujetos con DMT2 indicando oscilaciones de mayor amplitud hasta lograr estabilizar los valores de glucosa basal.

Al estudiar la complejidad estadística y la entropía de permutación asociadas a la serie temporal de la glucosa se puede clasificar mediante el plano  $H \times C$  sujetos sanos y diabéticos, siendo esta una posible herramienta de diagnóstico novedosa diferenciándose de las actuales del ámbito médico, la DMT2 complejiza la señal a la vez que disminuye los valores de entropía de la misma.

## Referencias

- de Adana, M. R., Domínguez-López, M., Tapia, M. J., De la Higuera, M., González, S., & Soriguer, F. (2008). ¿Cómo cuantificar la variabilidad glucémica? *Av Diabetol*, 24, 77-81
- Hirsch, I. B., y Brownlee, M. (2005). Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *Journal of Diabetes and its Complications*, 19(3), 178-181.
- Takens, F. (1981). In dynamical systems of turbulence. *Lecture notes in mathematics*, 898, 366.
- Mosekilde, E., y Mosekilde, L. (Eds.). (2013). *Complexity, chaos, and biological evolution* (Vol. 270). Springer Science & Business Media.
- Arthur, D., y Vassilvitskii, S. (2006). *k-means++: The advantages of careful seeding*. Stanford.
- Bholowalia, P., y Kumar, A. (2014). EBK-means: A clustering technique based on elbow method and k-means in WSN. *International Journal of Computer Applications*, 105(9).
- Chojnacki, W., Brooks, M. J., Van Den Hengel, A., & Gawley, D. (2000). On the fitting of surfaces to data with covariances. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 22(11), 1294-1303.
- Barreira, L. (2017). Lyapunov Exponents and Regularity. In *Lyapunov Exponents* (pp. 31-41). Birkhäuser, Cham.
- Bandt, C., y Pompe, B. (2002). Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Physical review letters*, 88(17), 174102.
- Martin, M. T., Plastino, A., & Rosso, O. A. (2006). Generalized statistical complexity measures: Geometrical and analytical properties. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 369(2), 439-462.
- Lamberti, P. W., Martin, M. T., Plastino, A., & Rosso, O. A. (2004). Intensive entropic non-triviality measure. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 334(1-2), 119-131.