



COMILLAS
UNIVERSIDAD PONTIFICIA

ICAI

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INGENIERÍA INDUSTRIAL

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MODELOS MATEMÁTICOS DEL SISTEMA
REGULADOR GLUCOSA-INSULINA EN
PACIENTES DIABÉTICOS CON RETRASO
DE TIEMPO**

Autora: Cristina Zamarrón Sobrinos

Director: Dr. Francisco Javier Rodríguez Gómez

Madrid

Mayo de 2021

Declaro, bajo mi responsabilidad, que el Proyecto presentado con el título
**MODELOS MATEMÁTICOS DEL SISTEMA REGULADOR GLUCOSA-INSULINA EN
PACIENTES DIABÉTICOS CON RETRASO DE TIEMPO**

en la ETS de Ingeniería - ICAI de la Universidad Pontificia Comillas en el
curso académico 2020-2021 es de mi autoría, original e inédito y
no ha sido presentado con anterioridad a otros efectos. El Proyecto no es
plagio de otro, ni total ni parcialmente y la información que ha sido tomada
de otros documentos está debidamente referenciada.

D.^a Cristina Zamarrón Sobrinos

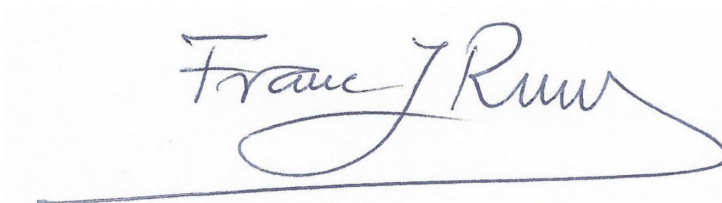


Fdo.: Fecha: 30/05/2021

Autorizada la entrega del proyecto cuya información no es de carácter confidencial

EL DIRECTOR DEL PROYECTO

D. Francisco Javier Rodríguez Gómez



Fdo.: Fecha: 30/05/2021



COMILLAS
UNIVERSIDAD PONTIFICIA

ICAI

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INGENIERÍA INDUSTRIAL

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**MODELOS MATEMÁTICOS DEL SISTEMA
REGULADOR GLUCOSA-INSULINA EN
PACIENTES DIABÉTICOS CON RETRASO
DE TIEMPO**

Autora: Cristina Zamarrón Sobrinos

Director: Dr. Francisco Javier Rodríguez Gómez

Madrid

Mayo de 2021

MODELOS MATEMÁTICOS DEL SISTEMA REGULADOR GLUCOSA-INSULINA EN PACIENTES DIABÉTICOS CON RETRASO DE TIEMPO

Autora: Zamarrón Sobrinos, Cristina.

Director: Rodríguez Gómez, Fco. Javier.

Entidad Colaboradora: ICAI – Universidad Pontificia Comillas.

RESUMEN DEL PROYECTO

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La diabetes mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas. Su característica común principal es la elevada concentración de glucosa en sangre debido a un defecto en la capacidad del organismo para producir y/o utilizar insulina, una hormona con una importante función reguladora sobre el metabolismo de diferentes sustancias, en especial de los glúcidos. Es una enfermedad muy extendida en la actualidad; además, la prevalencia de la diabetes en mayores de 18 años ha aumentado considerablemente en las últimas décadas: del 4.7% en 1980 al 8.5% en el 2014, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El estricto control del azúcar en sangre puede prevenir o demorar las complicaciones de esta enfermedad. En los últimos años se han desarrollado diferentes modelos matemáticos para describir procesos biológicos como el sistema glucosa-insulina. Asimismo, se han desarrollado dispositivos de medida de la glucosa en tiempo real, así como sistemas de infusión subcutánea continua de insulina. Se pretende evolucionar dichas tecnologías hasta lograr implementar un “páncreas artificial” en el que se integre tanto la bomba de insulina como el algoritmo de control. La disponibilidad de un modelo de simulación del sistema glucosa-insulina durante las comidas y la vida diaria es altamente deseable para el estudio de la fisiopatología de la diabetes y, en particular, para el diseño y evaluación de sensores de glucosa, algoritmos de infusión de insulina, y sistemas de apoyo a las decisiones para el tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes tipo 1.

Se proponen varios métodos para la definición del sistema glucosa-insulina que constituyen los resultados más relevantes del Proyecto. A saber:

1. Estudio de la dinámica de la diabetes en la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT) con ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE).
 - a. Estudio de un modelo lineal para la metabolización de la glucosa que se debe a Ackerman y su equipo, que surgió como método para la detección de la diabetes.
 - b. Descripción detallada del *modelo Mínimo de Bergman* con el estudio de la cinética de la glucosa, o cómo la concentración de glucosa en sangre reacciona a la acción de la insulina, y la cinética de la insulina: reacción de la insulina a la concentración de glucosa en sangre.
 - c. Ampliación del *modelo Mínimo de Bergman* en el denominado *modelo Modificado de Bergman*, con la adición de la ingesta de comida y el nivel de glucosa en el tejido subcutáneo.
 - d. Simulación del *Modelo Modificado de Bergman* analizando los resultados para comprobar la eficacia a la hora de predecir la concentración de glucosa en sangre.

2. Propuesta y análisis de modelos matemáticos en forma de ecuaciones diferenciales de retardo (DDE) para el estudio de la interacción de la glucosa e insulina en el cuerpo humano que sean fisiológicamente consistentes.
 - a. Análisis numéricos de modelos que analicen el sistema regulador glucosa-insulina basados en ecuaciones diferenciales con un retraso de tiempo, indicativo del tiempo que tarda la insulina en hacer efecto, y modelos con dos tiempos de retraso: el que tiene lugar en la producción de insulina y en la generación de la glucosa.
3. Realización práctica de simulaciones numéricas que respalden las predicciones teóricas con el lenguaje *Mathematica*®.

Keywords: Diabetes, sistema glucosa-insulina, azúcar en sangre, páncreas artificial, ecuaciones diferenciales ordinarias, retraso de tiempo, simulación.

II. METODOLOGÍA

Las actividades realizadas son las indicadas a continuación:

- **A)** Estudio del estado del arte, realizando una revisión bibliográfica de los métodos y modelos matemáticos utilizados por los diferentes investigadores.
- **B)** Modelado y simulación con el software *Mathematica*® de los sistemas Glucosa-Insulina de Ackerman, el modelo Mínimo de Bergman (Glucosa e Insulina), el modelo Mínimo de Bergman para pacientes tipo 2, modelo Mínimo de Bergman Modificado (pacientes tipos 1, ingesta de comida, inyecciones de insulina).
- **C)** Modelado y simulación con el software *Mathematica*® de los sistemas de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (ODE) y Ecuaciones Diferenciales con Retraso (DDE) que modelan los distintos sistemas Glucosa-Insulina.
- **D)** Presentación de los resultados y su posterior discusión.
- **E)** Conclusiones con los resultados obtenidos y futuras líneas de investigación.

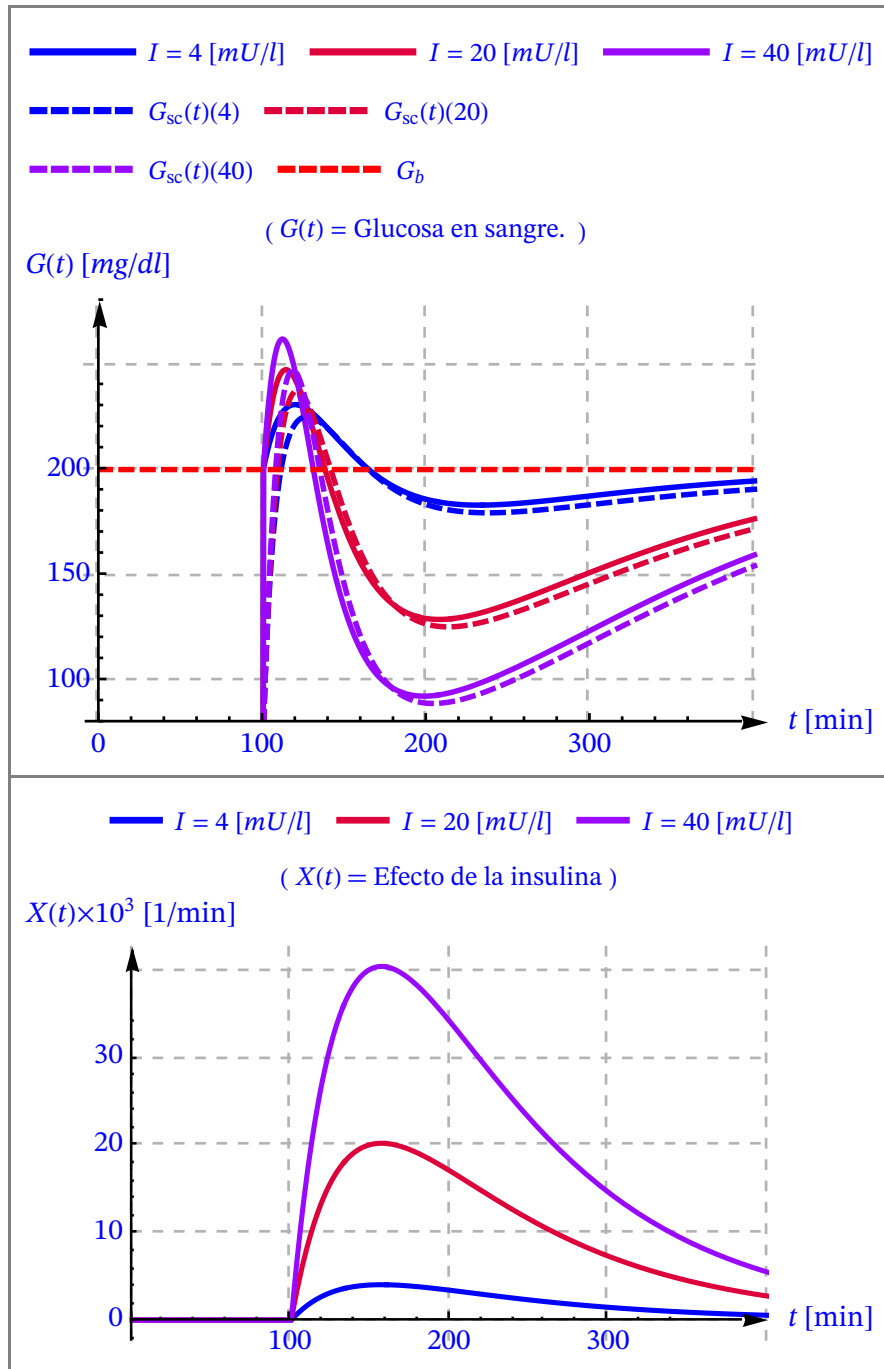
III. RESULTADOS

Se presentan a continuación los resultados de la simulación de los principales modelos matemáticos estudiados para la dinámica glucosa-insulina. Los resultados numéricos y gráficos de los diferentes modelos han sido ejecutados en el lenguaje técnico-científico *Mathematica*®.

1. Modelo Mínimo de Bergman Modificado.

Se modela para pacientes diabéticos tipo 1 durante el ayuno. En el caso de estos pacientes, el cuerpo es incapaz de producir la insulina necesaria para el correcto funcionamiento del sistema glucosa-insulina.

- a. Al realizar una ingesta de comida, sin inyección de insulina, se observa un incremento importante en los niveles de glucosa en sangre, muy por encima del nivel basal G_b (para este ejemplo, 200 mg/dl).
- b. Al añadir una inyección de insulina junto con la ingesta de comida, los niveles de glucosa suben tras la ingesta, pero la insulina provoca que se sitúen rápidamente por debajo del nivel basal y se regulen de forma gradual. Sin embargo, esta simulación es relativamente simple, ya que no tiene en cuenta los distintos tipos de insulina.



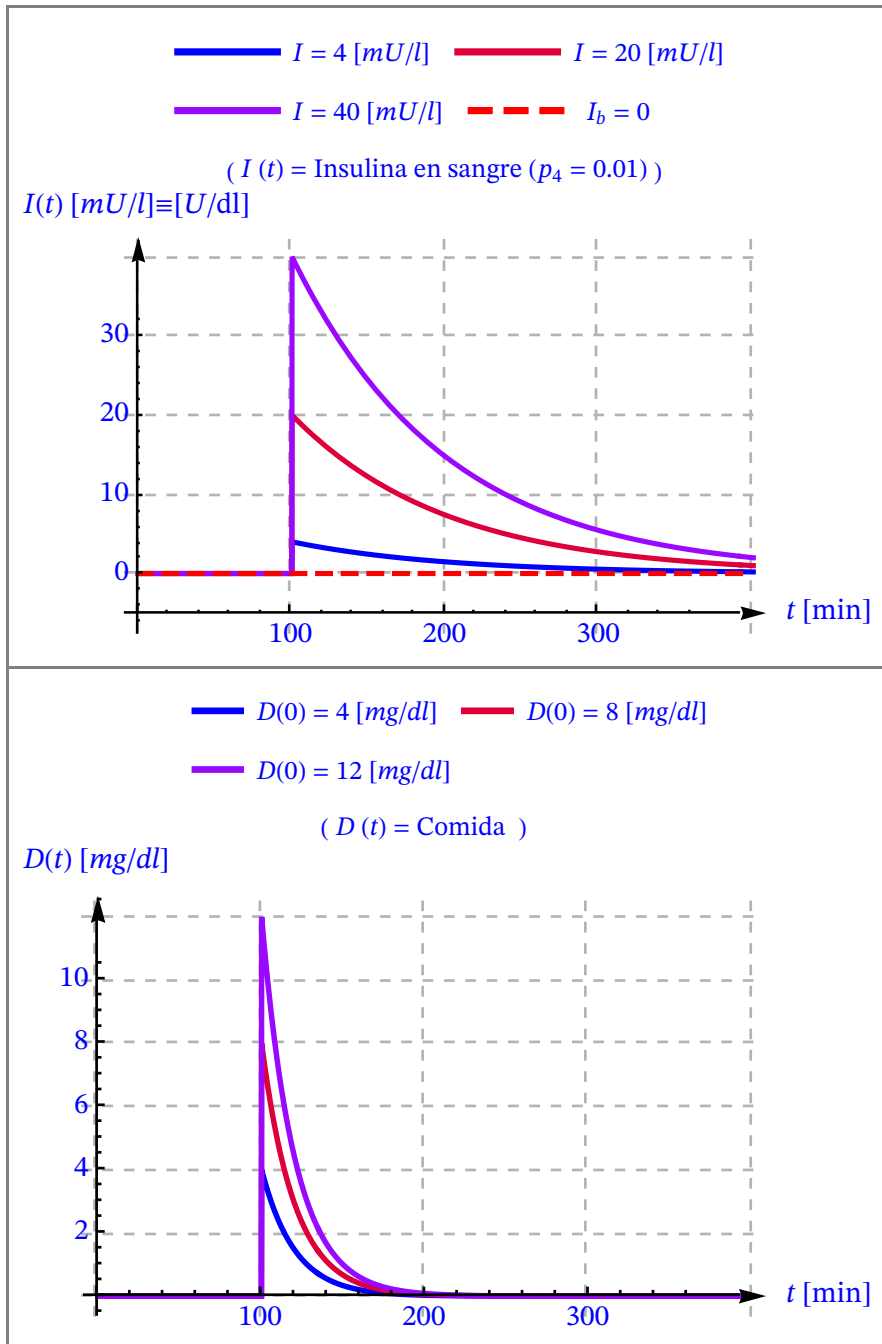


Figura 1. Modelo Modificado para pacientes DT1. Ingesta de comida e inyección de insulina.

- c. Se simula un paciente sin ingesta de comida y con una función de administración de insulina constante, produciendo unos resultados satisfactorios. Se deduce que es posible cambiar la concentración basal de glucosa administrando insulina con una bomba externa, también denominada páncreas artificial.
2. Modelo DDE de retardo único de Drozdov y Khanina.
 Se introduce un modelo de ecuaciones diferenciales con retraso (DDE) con retardo único que describe las oscilaciones ultradianas en la secreción de insulina humana, introduciendo un retraso explícito en la tasa de producción de glucosa. Se representa la línea temporal de la concentración de glucosa e insulina en sangre, evidenciando la interacción entre ellas.

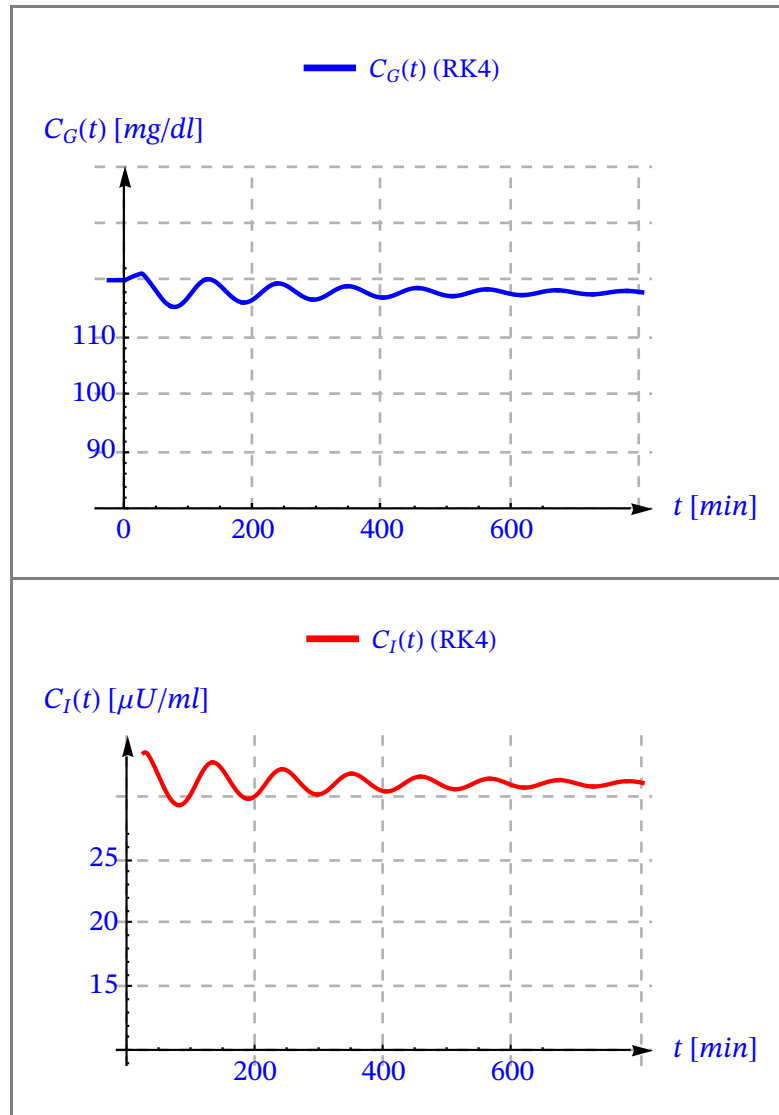


Figura 2. Concentración de Glucosa e Insulina. Modelo DDE de Drozdov y Khanina.

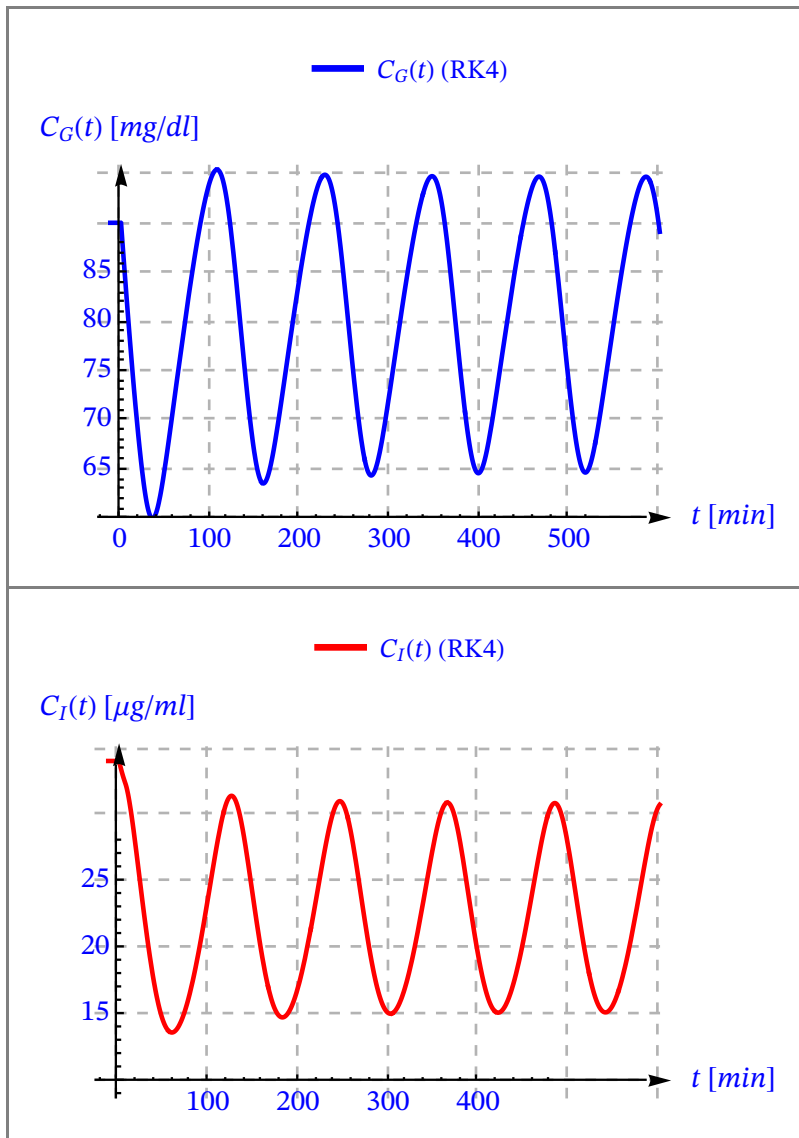
Asimismo, se realiza un análisis de sensibilidad de los parámetros L (tasa de infusión de glucosa) y T_1 (retardo en la degradación de insulina).

- a. Para valores de L muy pequeños (pacientes sanos) y muy grandes (pacientes con diabetes) la solución es estable en estado estacionario y no surgen oscilaciones ultradianas. Para valores de L moderados, por el contrario, las soluciones en estado estacionario se vuelven inestables y se producen oscilaciones periódicas en los niveles de insulina y glucosa.
- b. Con el crecimiento de T_1 , la región donde surgen las oscilaciones ultradianas se reduce. Para los valores de este parámetro correspondientes a sujetos sanos, las oscilaciones ultradianas ocurren prácticamente para todo el rango de tasas de liberación de glucosa fisiológicamente normales.

3. Modelo DDE de dos retardos de Li, Kuang y Mason.

Se representa la evolución temporal de las variables del modelo con una infusión de glucosa G_{in} constante (proveniente de la ingesta oral).

- Se comprueba que las oscilaciones del modelo del sistema regulador de glucosa–insulina de Li son autosostenidas.
- Cuando aumenta la concentración de glucosa $C_G(t)$, aumenta a su vez la tasa de secreción de insulina (ISR). Los efectos de la insulina $C_I(t)$ quedan retrasados con respecto a $C_G(t)$.
- Por otro lado, el aclaramiento de glucosa dependiente de insulina $d_i I(t)$ está casi sincronizado con la ISR(t) y $C_I(t)$.
- Cuando ISR(t) aumenta, el hígado recibe una señal y detiene su producción de glucosa rápidamente. Esto baja la producción de glucosa hepática.



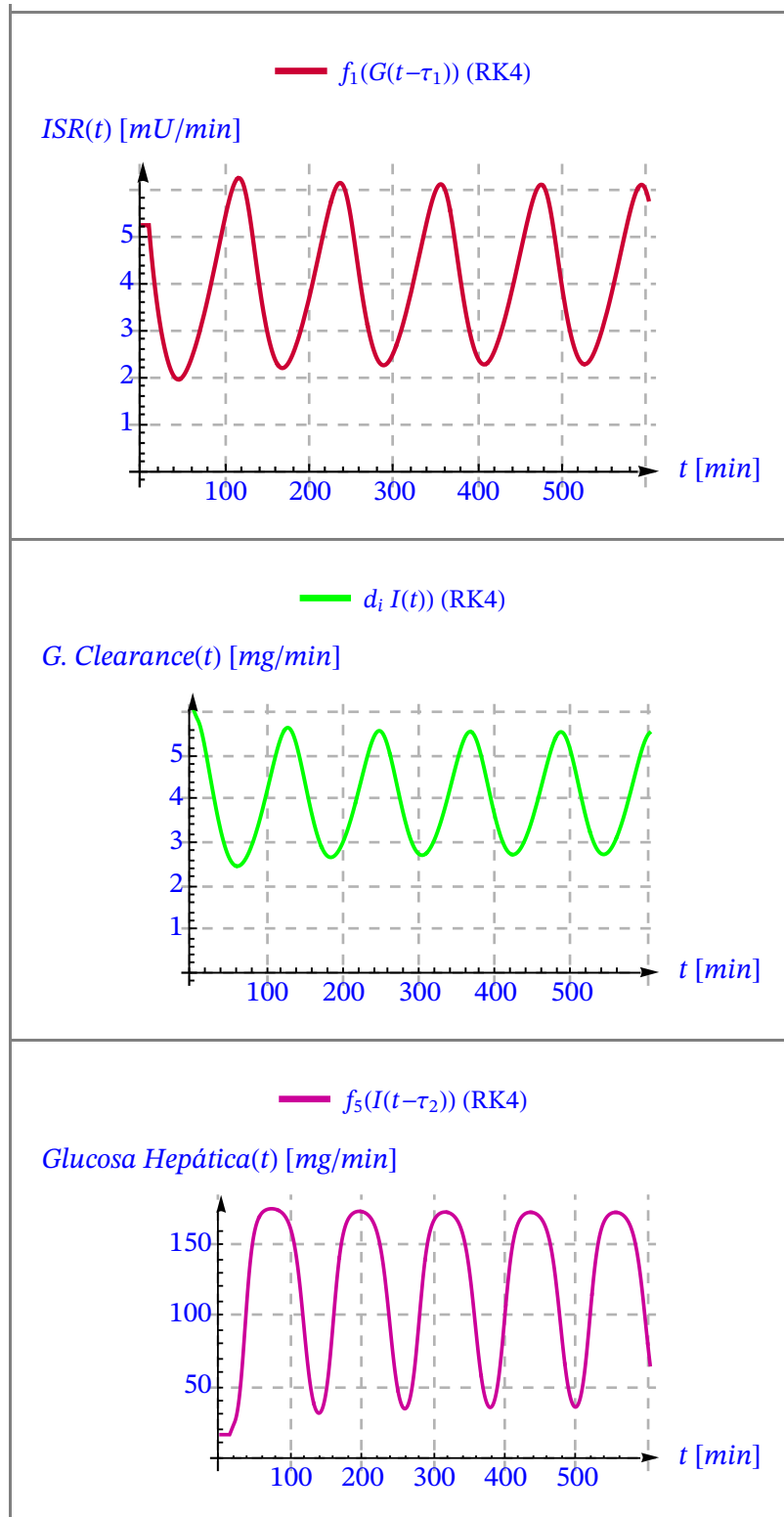


Figura 3. Concentración de Glucosa e Insulina, tasa de secreción de insulina (ISR), producción de glucosa hepática y aclaramiento de glucosa insulín dependiente.

4. Modelo DDE de dos retardos de Chen y Tsai.

Se modifica el modelo de Li, Kuang y Mason: (a) se toma la infusión de glucosa como variable $G_{in}(t)$, (b) se toman en cuenta los efectos de la hiperglucemia añadiendo dos funciones adicionales f_6 y f_7 , (c) se introducen dos parámetros adicionales α , β con el propósito de “estimar la condición de disfunción mayor de la diabetes”, y (d) se realizan estimaciones de los parámetros del modelo mediante mínimos cuadrados.

Se realiza la simulación del modelo utilizando varios conjuntos de datos clínicos con ingesta de comida.

- a. En el caso del paciente sano, los valores más altos tanto de glucosa como de insulina se dan tras el comienzo de la ingesta de comida, aunque siempre permaneciendo dentro de los valores normales.

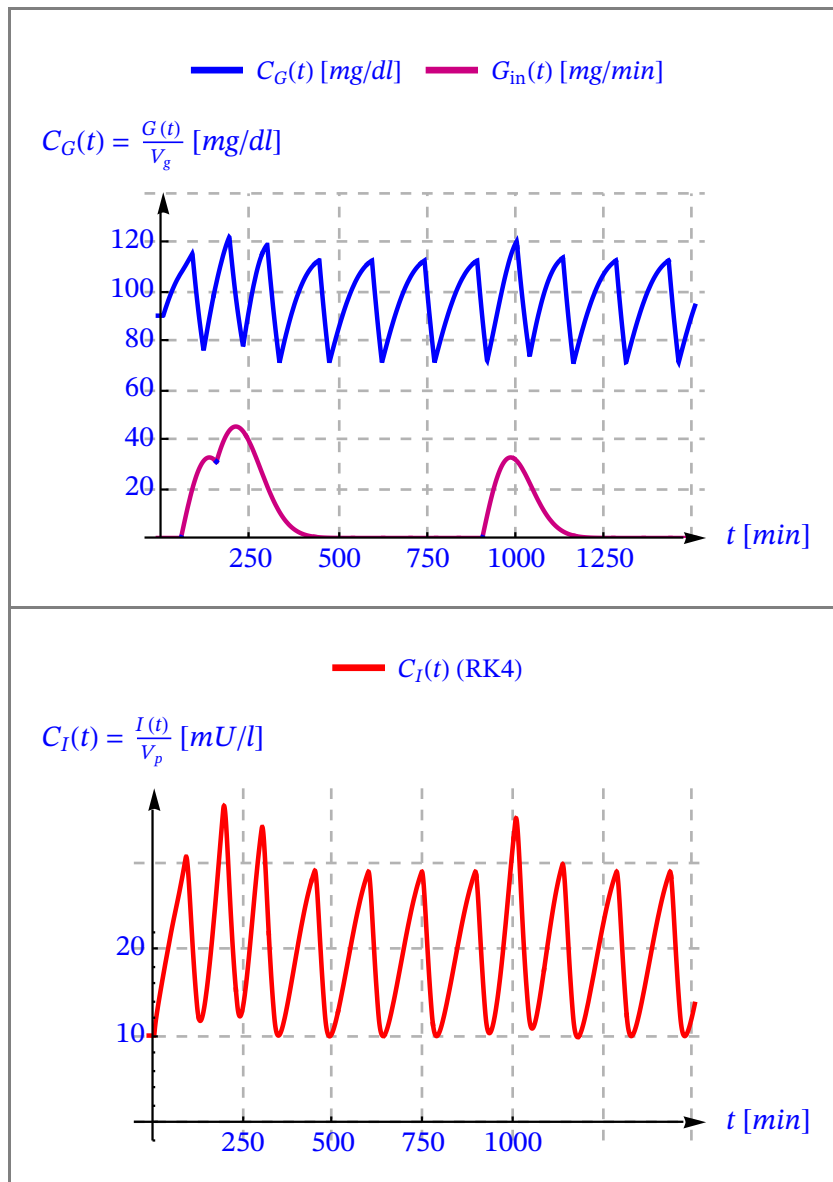


Figura 4. Modelo DDE de Chen y Tsai. Concentración de Glucosa e Insulina (paciente normal).

- b. Para el paciente con diabetes tipo 1 (DT1), desde el instante en el que se inicia la ingesta de comida, los niveles de glucosa se incrementan, llegando a picos muy altos. Se observa cómo a estos picos de glucosa le acompañan picos de insulina, aunque la insulina se mantiene en todo momento por debajo de los niveles normales. El periodo de recuperación de los niveles de glucosa e insulina son mucho mayores que en el caso del paciente sano.

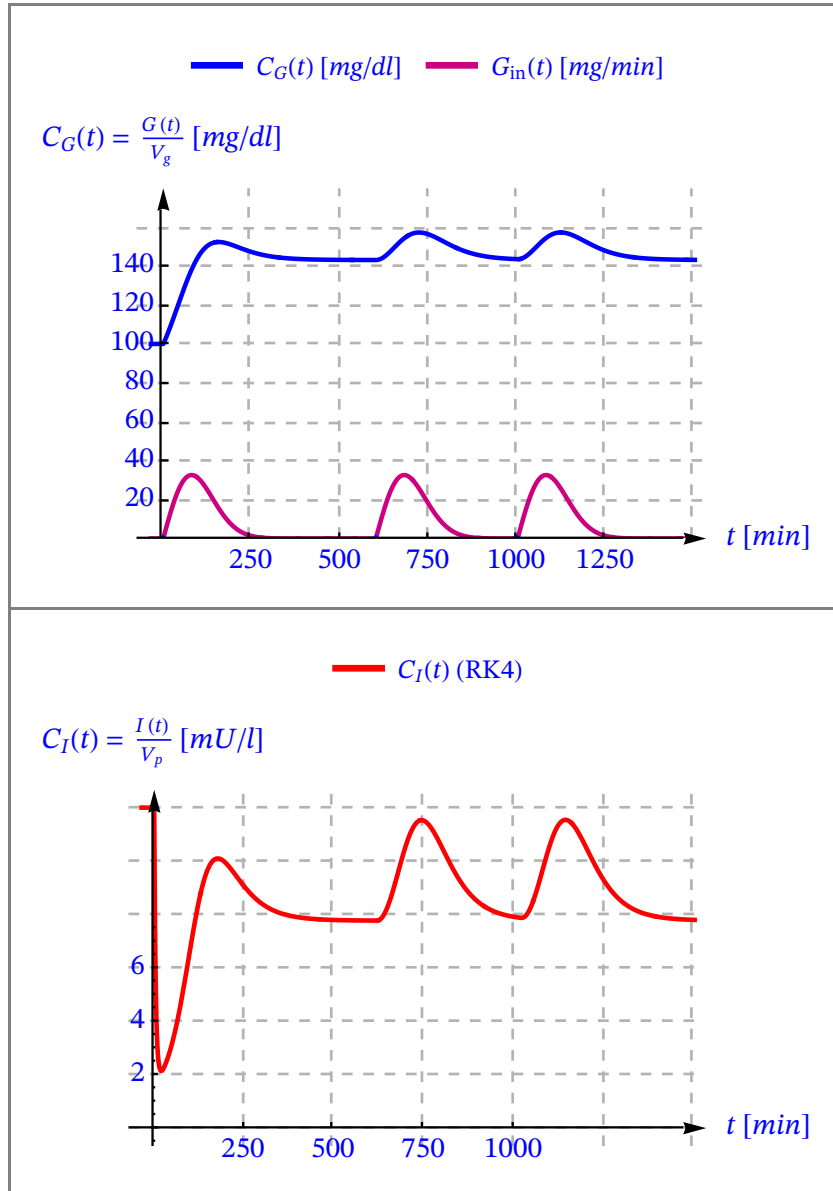


Figura 5. Modelo DDE de Chen y Tsai. Concentración de Glucosa e Insulina (paciente DT1).

- c. Para el paciente con diabetes tipo 2 (DT2), los niveles de glucosa se mantienen elevados en el tiempo, con diferencias apenas apreciables durante la ingesta de glucosa. Sin embargo, sí pueden apreciarse importantes picos de insulina durante la ingesta.

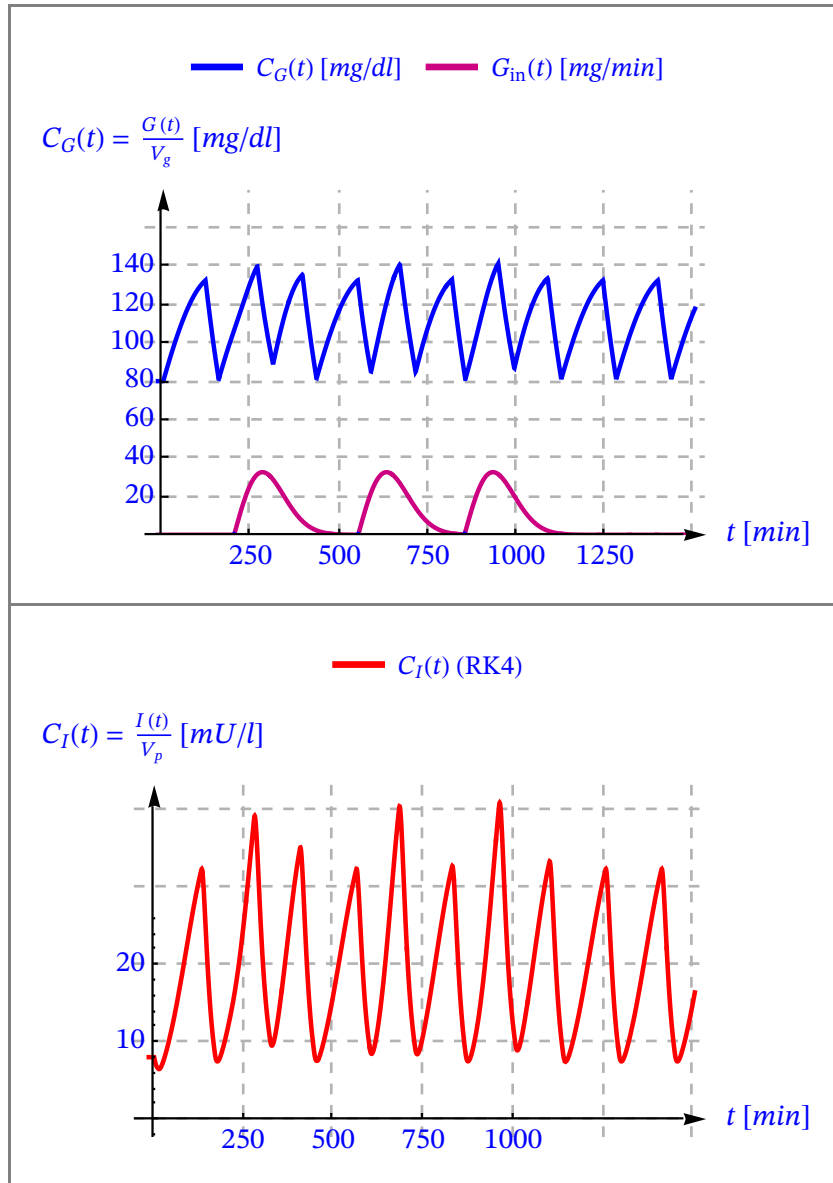


Figura 6. Modelo DDE de Chen y Tsai. Concentración de Glucosa e Insulina (paciente DT2).

5. Modelo DDE de un retardo de Wang.

Se representa el comportamiento periódico del modelo de Wang con serie temporal de insulina, glucosa y células β , con ingesta de comida y terapia de insulina.

- El modelo de Wang es un modelo más realista que los propuestos anteriormente, ya que define con una mayor precisión el comportamiento del sistema glucosa-insulina.
- Las curvas de insulina, glucosa y células β para un paciente con diabetes sometido a terapia de insulina se asemejan a las curvas típicas de un paciente sano.

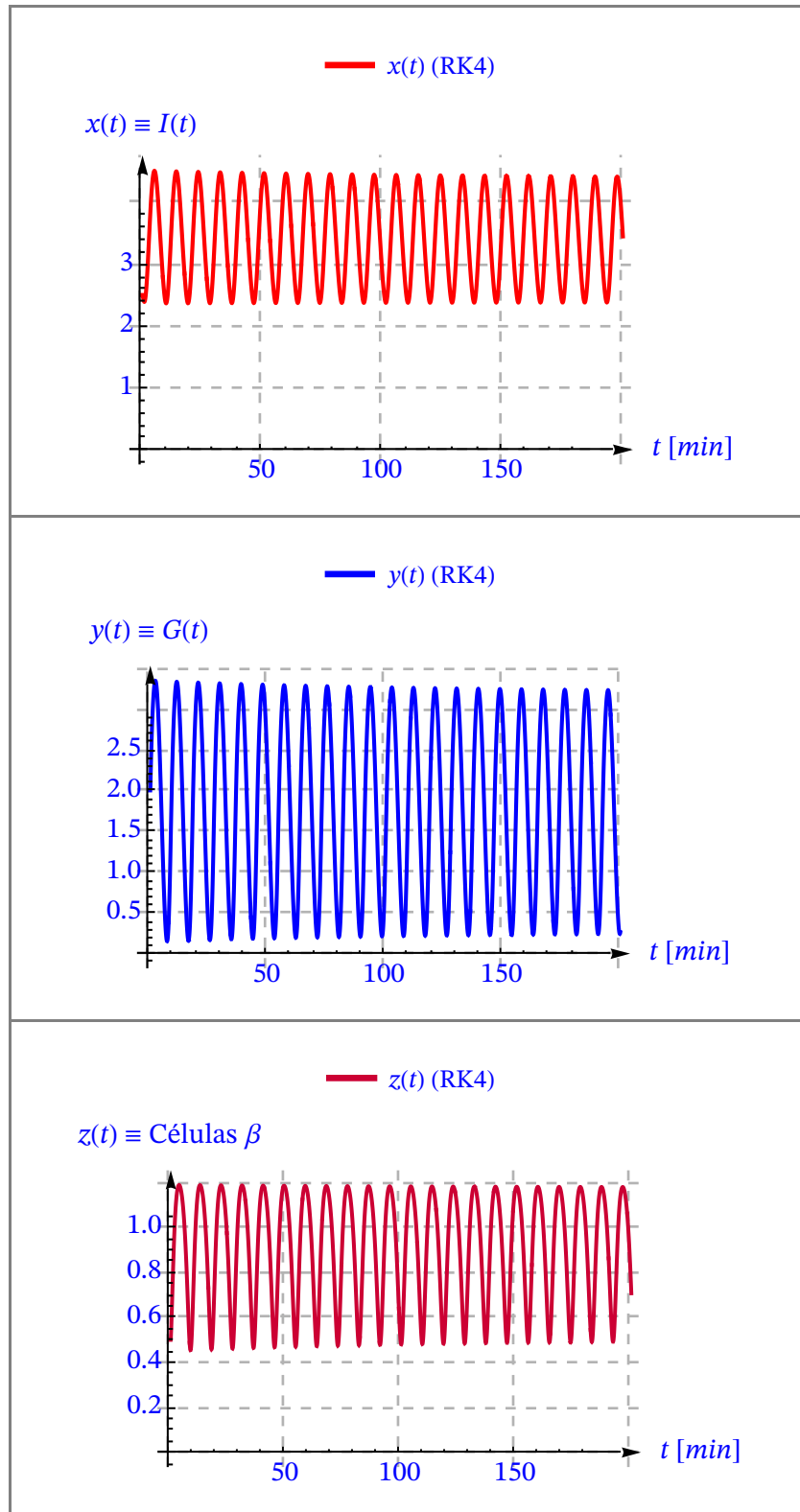


Figura 7. Comportamiento periódico del modelo de Wang. Serie temporal de insulina, glucosa y células β , respectivamente.

6. Modelo DDE de Retroalimentación Reguladora.

Este modelo introduce la tasa de degradación de insulina como variable en lugar de tomar un valor promedio como constante, tal y como se adopta en otros modelos.

- a. Se representa la serie temporal de insulina, glucosa y células β tomando unos retardos de $\tau_i = 0.05 \text{ min}$ y $\tau_g = 0.46 \text{ min}$ (valores razonables para un paciente normal). Se obtiene un comportamiento periódico.

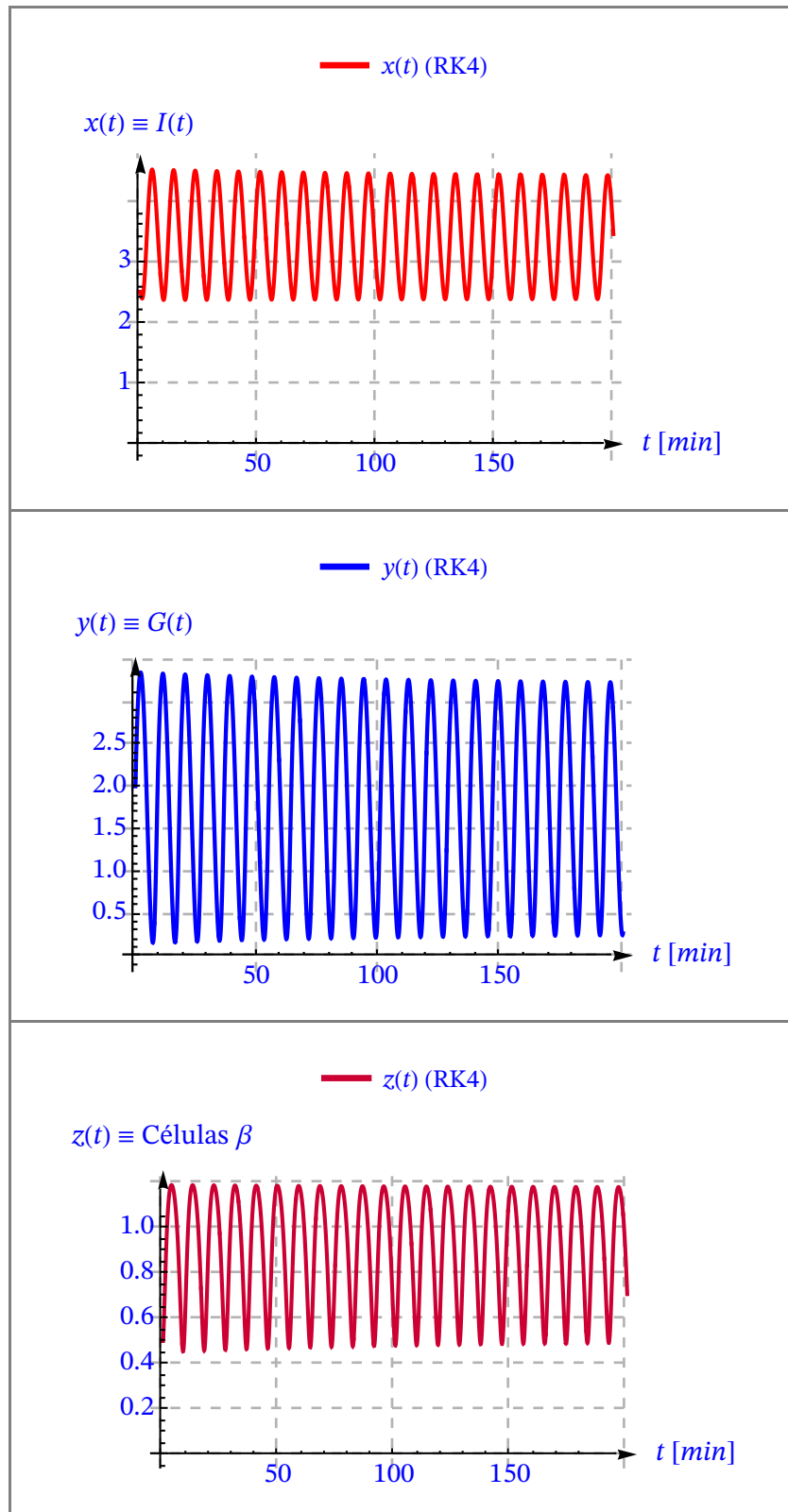


Figura 8. Comportamiento periódico del modelo de Retroalimentación. Serie temporal de insulina, glucosa y células β , respectivamente.

- b. Al tomar retardos de $\tau_i = 3.5 \text{ min}$ y $\tau_g = 3.5 \text{ min}$, indicadores de un defecto en el sistema glucosa-insulina, se obtiene un comportamiento caótico.

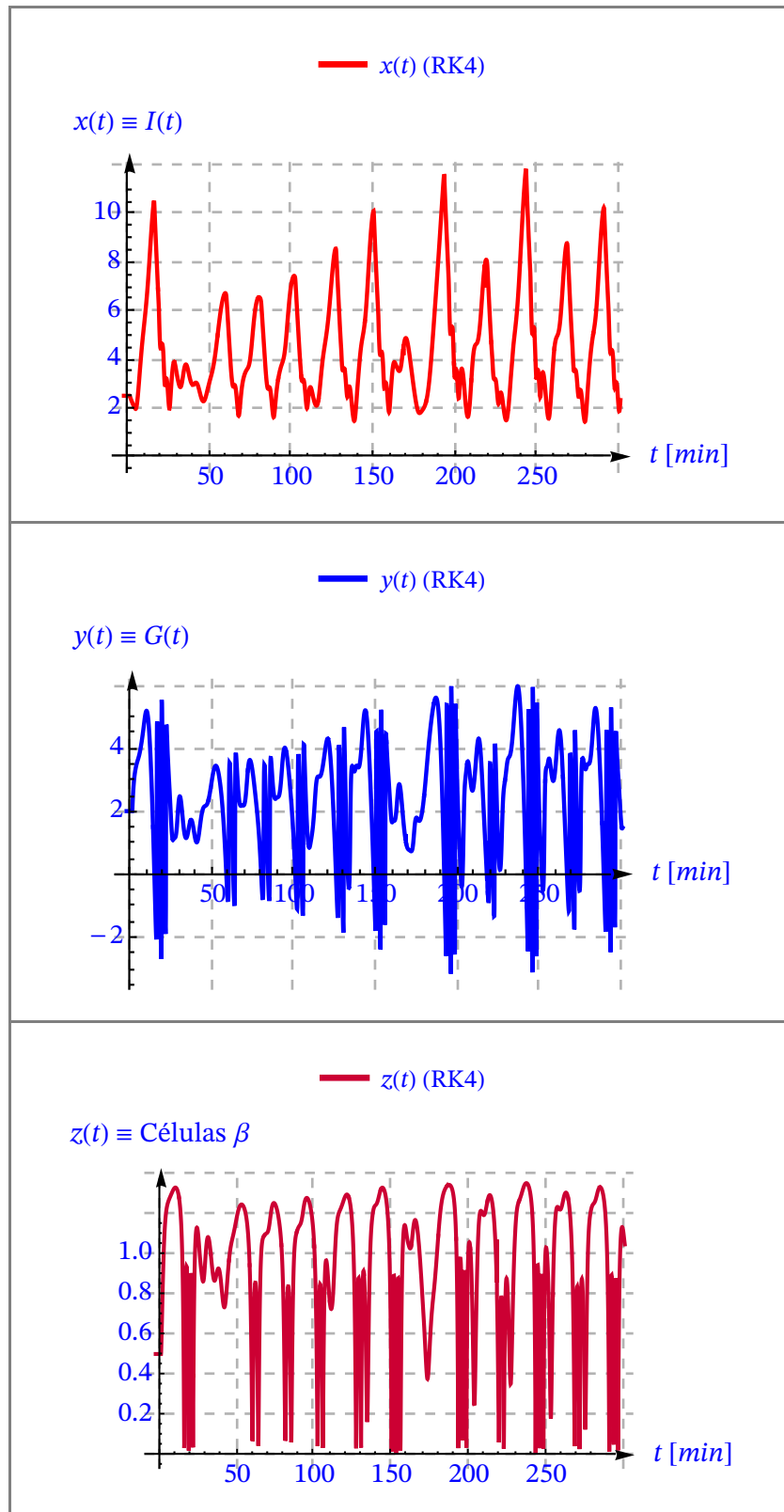


Figura 9. Comportamiento caótico del modelo de Retroalimentación. Serie temporal de insulina, glucosa y células β , respectivamente.

IV. CONCLUSIONES

1. Los modelos de Bergman, el *modelo Mínimo* y el *modelo Modificado* se utilizan fundamentalmente para interpretar un test IVGTT. Ambos modelos de Bergman, sin embargo, resultan relativamente simples.
2. El *modelo Modificado de Bergman* da la posibilidad de simular la respuesta en un paciente que haya realizado una ingesta de comida así como la inyección de ciertas insulinas rápidas, o bien la respuesta a un cambio de la insulina basal. Se deduce que es posible cambiar la concentración basal de glucosa administrando insulina con una bomba externa, también denominada páncreas artificial.
3. El *modelo DDE de retardo único de Drozdov y Khanina* ilustra la necesidad de estimar la región de estabilidad para predecir bajo qué condiciones surge el régimen oscilatorio.
4. El *modelo DDE de dos retardos de Li, Kuang y Mason* es adecuado para simular el caso de nutrición continua e infusión constante de glucosa. Para regular los niveles de azúcar en sangre, sería interesante añadir un control predictivo que asegure la precisión de su desempeño en diferentes condiciones.
5. El *modelo DDE de dos retardos de Chen y Tsai* resulta práctico para abordar los datos clínicos de sujetos normales, pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2.
6. El *modelo de Wang* es adecuado para el estudio de la eficacia de las terapias clínicas con insulina, al ser un modelo más realista. Se obtienen resultados satisfactorios en la simulación de terapia de insulina.
7. En la simulación del *modelo de Retroalimentación* se demuestra que el nivel de evolución de la glucosa en sangre de los sujetos diabéticos puede predecirse con un rango de confianza aceptable. Fuera de este rango el proceso es caótico.

V. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Se reseñan algunas futuras y posibles líneas de investigación:

1. Creación de un software de simulación en Simulink/MATLAB® que permita simular los esquemas y prepare el modelo glucosa–insulina dando valores a los parámetros y ajustando las entradas.
2. Estudio e investigación de la precisión de los sistemas de monitorización continua de la glucosa (*Continuous glucose monitoring–MCG*).
3. Desarrollo del conocido páncreas artificial como un control en bucle cerrado de la concentración de la glucosa en sangre.
4. Diseño de algoritmos con simulaciones computacionales con controles PID, PID no lineal y SMC Dinámico con retroalimentación.
5. Diseño e implementación integrable de modelos de control predictivo (*Model predictive control–MPC*) en sistemas de páncreas artificial para personas con Diabetes tipo 1.
6. Derivación de modelos de ecuaciones fraccionarias con retardo (*Systems of Fractional Delay Differential Equations–SFDDE*) en el sentido de la derivada fraccionaria de Caputo con órdenes inconmensurables.

MATHEMATICAL MODELS OF THE GLUCOSE-INSULIN REGULATORY SYSTEM IN DIABETIC PATIENTS WITH TIME DELAY

ABSTRACT

I. INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Diabetes mellitus is a group of metabolic diseases. Its main common characteristic is the high concentration of glucose in the blood due to a defect in the body's ability to produce and / or use insulin, a hormone with an important regulatory function on the metabolism of different substances, especially carbohydrates. It is a very widespread disease today; Furthermore, the prevalence of diabetes in people over 18 years of age has increased considerably in recent decades: from 4.7% in 1980 to 8.5% in 2014, according to the World Health Organization (WHO).

Tight control of blood sugar can prevent or delay complications from this disease. In recent years, different mathematical models have been developed to describe biological processes such as the glucose-insulin system. Likewise, devices have been developed to measure glucose in real time, as well as systems for continuous subcutaneous insulin infusion. It is intended to evolve these technologies until it is possible to implement an "artificial pancreas" in which both the insulin pump and the control algorithm are integrated. The availability of a simulation model of the glucose-insulin system during meals and daily life is highly desirable for the study of the pathophysiology of diabetes and, in particular, for the design and evaluation of glucose sensors, infusion algorithms of insulin, and decision support systems for the treatment of diabetes, particularly type 1 diabetes.

Several methods are proposed for the definition of the glucose-insulin system that constitute the most relevant results of the Project:

1. Study of the dynamics of diabetes in the intravenous glucose tolerance test (IVGTT) with ordinary differential equations (ODE).
 - a. Study of a linear model for glucose metabolism that is due to Ackerman and his team, which emerged as a method for the detection of diabetes.
 - b. Detailed description of the *Bergman Minimum model* with the study of glucose kinetics, or how the concentration of glucose in the blood reacts to the action of insulin, and the kinetics of insulin: reaction of insulin to the concentration of glucose in blood.
 - c. Extension of the *Minimal Bergman model* in the so-called *Modified Bergman model*, with the addition of food intake and glucose level in the subcutaneous tissue.
 - d. Simulation of the *Modified Bergman Model* analyzing the results to verify the effectiveness in predicting the concentration of glucose in blood.
2. Proposal and analysis of mathematical models in the form of differential delay equations (DDE) for the study of the interaction of glucose and insulin in the human body that are physiologically consistent.
 - a. Numerical analysis of models that analyze the glucose-insulin regulatory system based on differential equations with a time delay, indicative of the time it takes for insulin to take effect, and models with two delay times: the one that takes place in the production of insulin and in the generation of glucose.

3. Practical realization of numerical simulations that support theoretical predictions using *Mathematica*®.

Keywords: Diabetes, glucose-insulin system, blood sugar, artificial pancreas, ordinary differential equations, time delay, simulation.

II. METHODOLOGY

The activities carried out are as follows:

- **A)** Study of the state of the art, conducting a bibliographic review of the mathematical methods and models used by the different researchers.
- **B)** Modeling and simulation with *Mathematica*® software of Ackerman's Glucose-Insulin systems, Bergman's Minimum model (Glucose and Insulin), Bergman's Minimum model for Type 2 patients, Modified Bergman's Minimum model (type 1 patients, food intake, insulin injections).
- **C)** Modeling and simulation with *Mathematica*® software of the Ordinary Differential Equations (ODE) and Delay Differential Equations (EDR) systems that model the different Glucose-Insulin systems.
- **D)** Presentation of the results and their subsequent discussion.
- **E)** Conclusions with the results obtained and future lines of research.

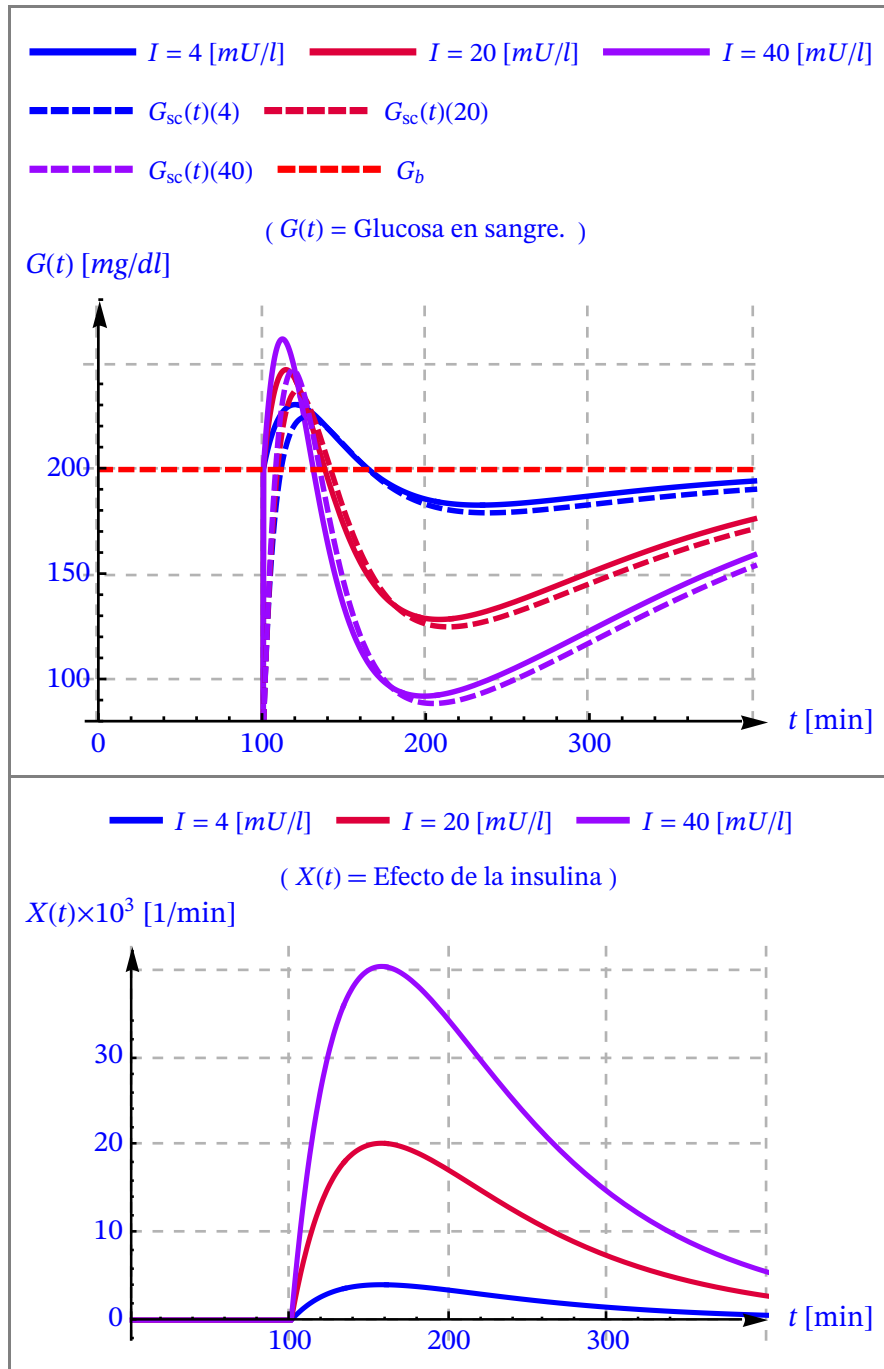
III. RESULTS

The simulation results of the main mathematical models studied for the glucose-insulin dynamic are presented below. The numerical and graphic results of the different models have been executed in the technical-scientific language *Mathematica*®.

1. Modified Bergman's Minimum Model.

A type 1 diabetic patient is modeled during fasting. In the case of these patients, the body is unable to produce the necessary amount of insulin for the proper functioning of the glucose-insulin system.

- a. During food intake without insulin injection, a significant increase in blood glucose levels is observed, well above the basal level G_b .
- b. By adding an insulin injection together with the food intake, glucose levels rise after eating, but insulin causes them to quickly drop below baseline and gradually regress. However, this simulation is relatively simple, as it does not take into account the different types of insulin.



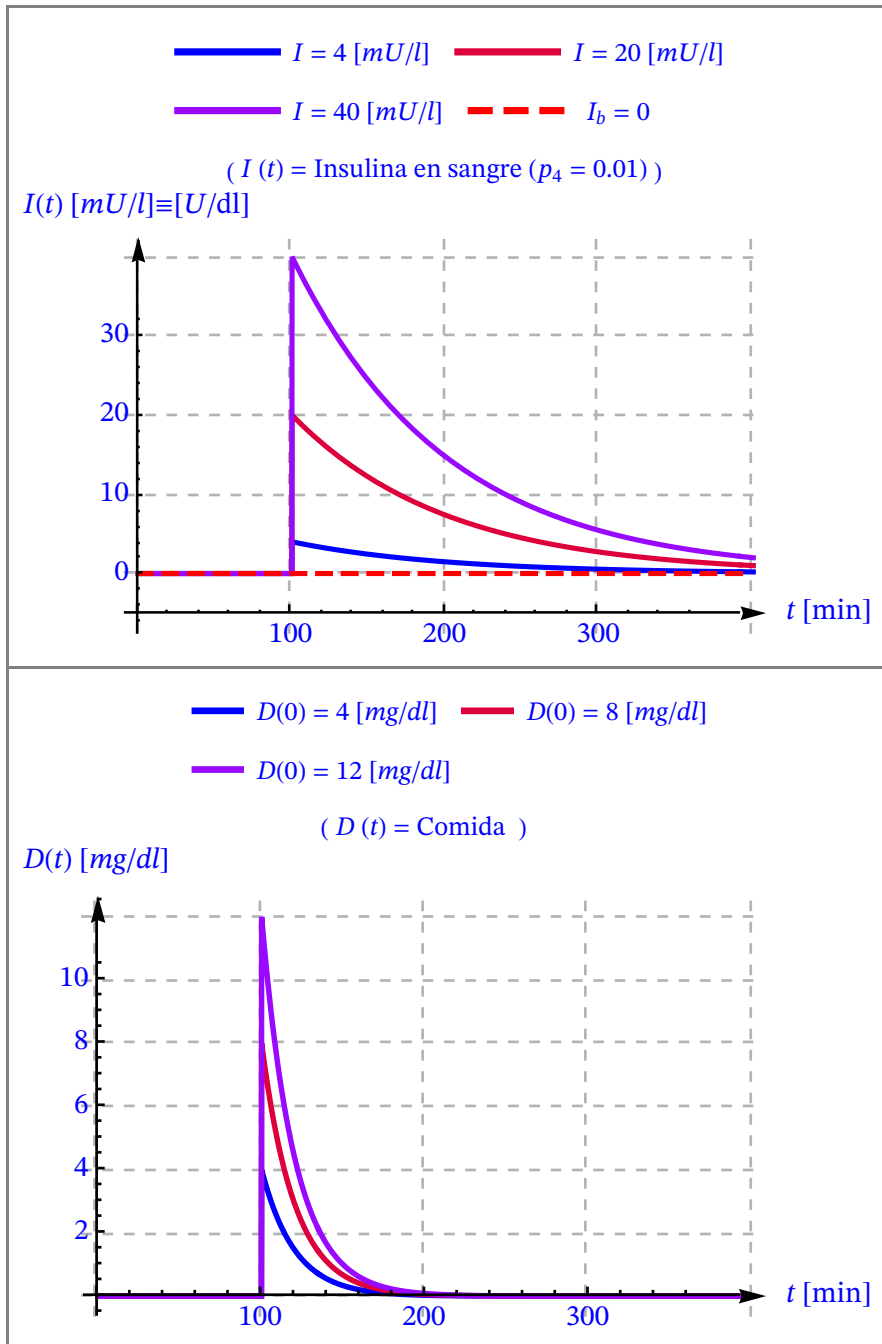


Figure 1. Modified Model for DT1 patients.
Food intake and insulin injection.

- c. A patient is simulated without food intake and with a constant insulin delivery function, producing satisfactory results. It follows that it is possible to change the basal glucose concentration by administering insulin with an external pump, also called an artificial pancreas.
2. Drozdov and Khanina's single-delay DDE model.

A single-delay differential equation (DDE) model is introduced that describes ultradian oscillations in human insulin secretion, introducing an explicit delay in the rate of glucose production.

The timeline of the glucose and insulin concentration in the blood is represented, showing the interaction between them.

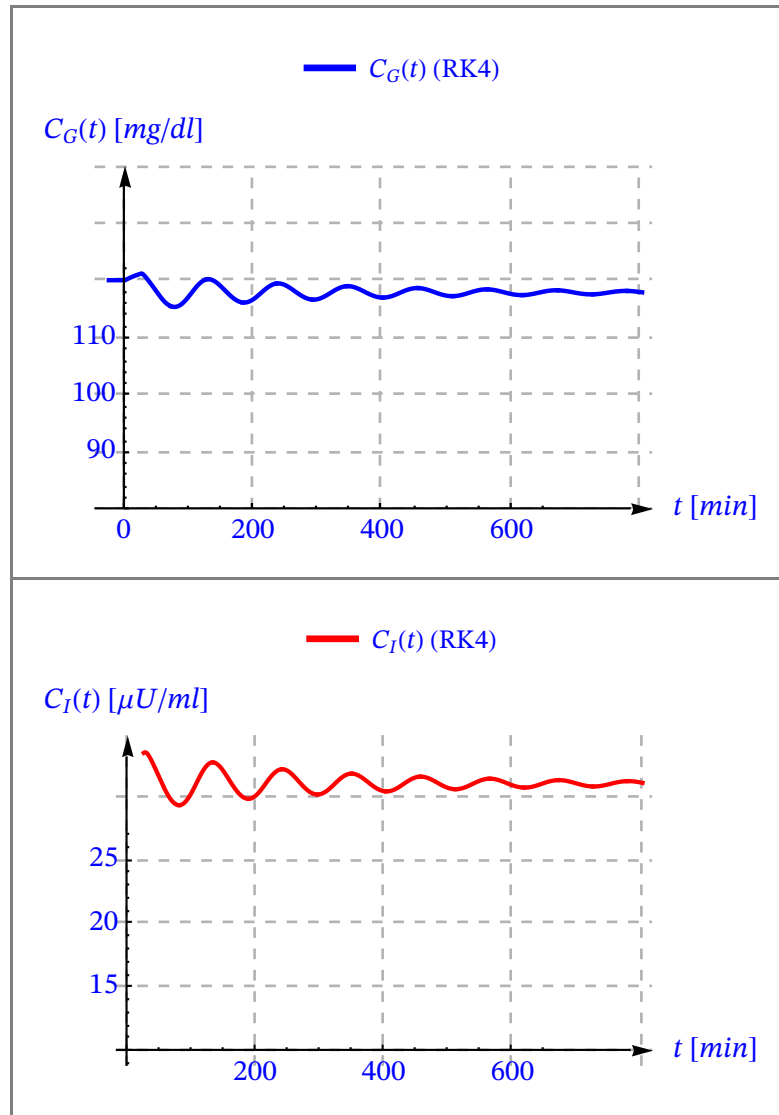


Figure 2. Glucose and Insulin Concentration.
Drozdov and Khanina's DDE model.

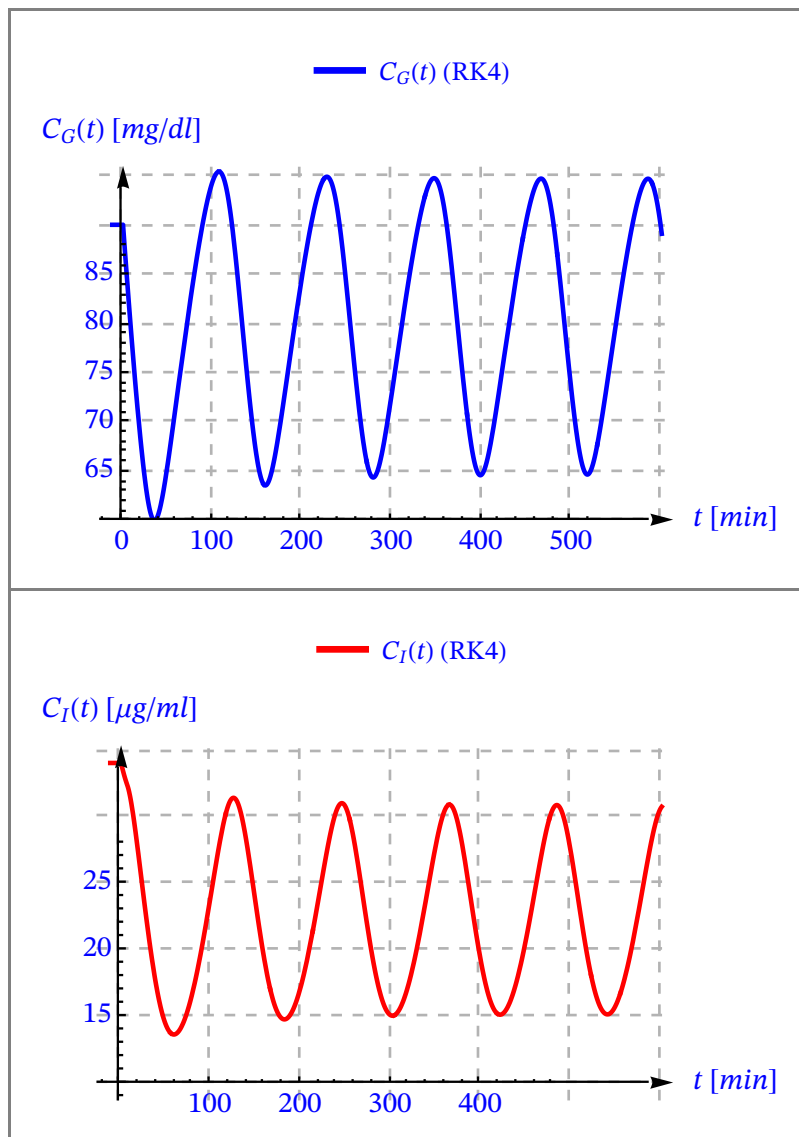
Likewise, a sensitivity analysis of the parameters L (glucose infusion rate) and T_1 (delay in the degradation of insulin) is performed.

- a. For very small values of L (healthy patients) and very large (patients with diabetes) the solution is stable in steady state and ultradian oscillations do not arise. For moderate L values, on the contrary, steady-state solutions become unstable and periodic oscillations occur in insulin and glucose levels.
- b. With the growth of T_1 , the region where the ultradian oscillations arise is reduced. For the values of this parameter corresponding to healthy subjects, ultradian oscillations occur practically for the entire range of physiologically normal glucose release rates.

3. Li, Kuang and Mason's double-delay DDE model.

The temporal evolution of the variables of the model is represented with a constant glucose infusion G_{in} .

- a. The oscillations of Li's glucose-insulin regulatory system model are found to be self-sustaining.
- b. As the concentration of Subscript glucose $C_G(t)$ increases, the insulin secretion rate (ISR) in turn increases. The effects of insulin Subscript $C_I(t)$ lag behind $C_G(t)$.
- c. On the other hand, the insulin-dependent glucose clearance $d_i I(t)$ is nearly synchronized with the $ISR(t)$ and $C_I(t)$.
- d. When $ISR(t)$ increases, the liver receives a signal and quickly stops its glucose production. This lowers hepatic glucose production.



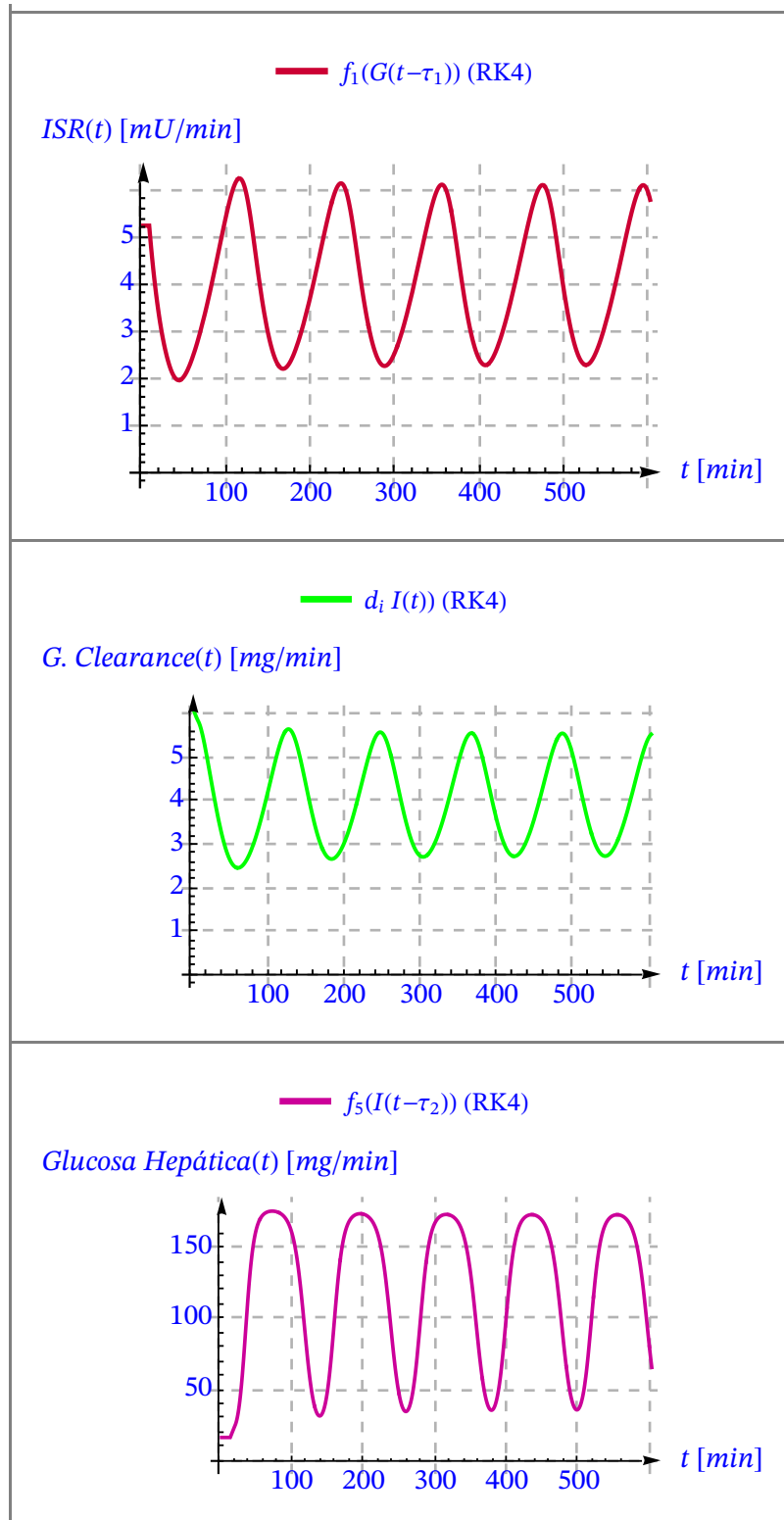


Figure 3. Glucose and Insulin concentration, insulin secretion rate (ISR), hepatic glucose production and insulin-dependent glucose clearance.

4. Chen and Tsai's double-delay DDE model.

The model of Li, Kuang and Mason is modified: (a) glucose infusion is taken as variable $G_{in}(t)$, (b) the effects of hyperglycemia are taken into account by adding two additional functions f_6 and f_7 (renal glucose excretion rate), (c) two additional parameters α , β are introduced with the purpose of 'estimating the condition of major dysfunction of diabetes', and (d) estimates of the model parameters using least squares.

A simulation of the model is performed using various clinical data sets with food intake.

- a. In the case of the healthy patient, the highest values of both glucose and insulin occur after the beginning of food intake, although always remaining within normal values.

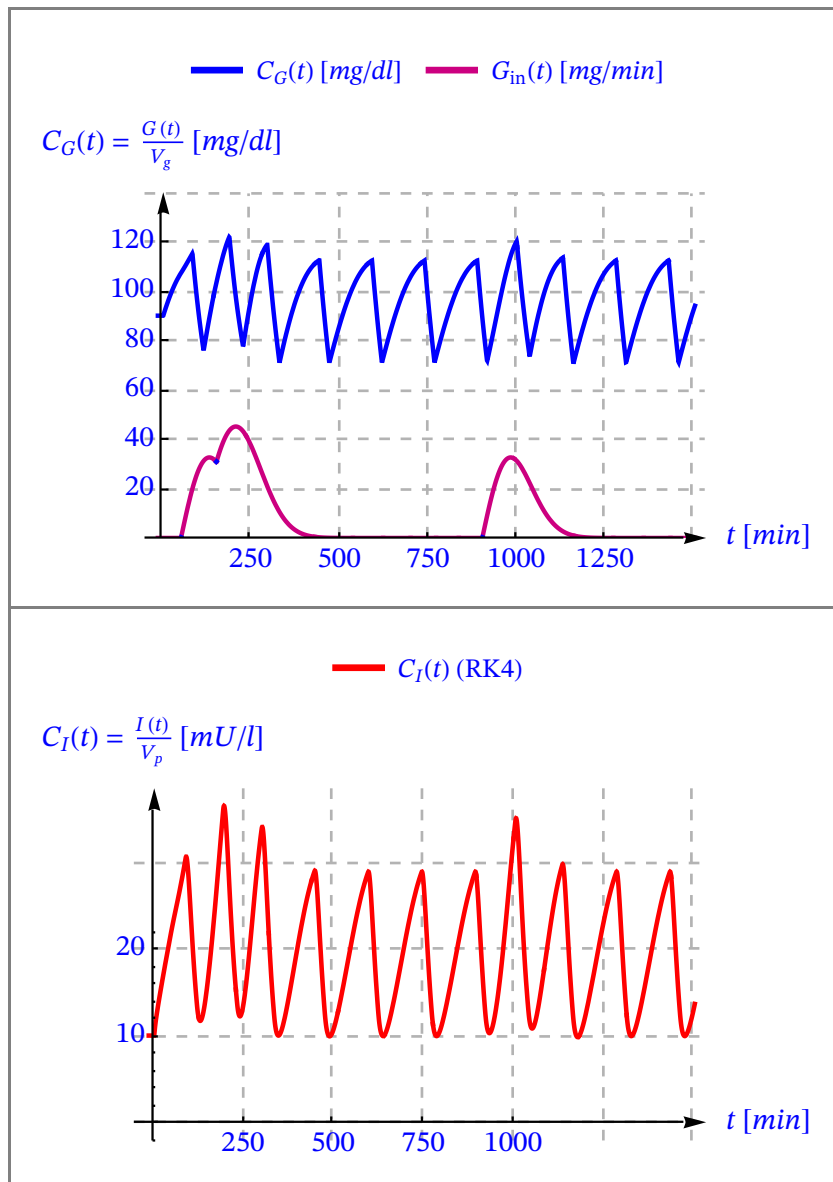


Figure 4. Chen and Tsai's DDE model.
Glucose and Insulin Concentration (normal patient).

- b. For the patient with type 1 diabetes (DT1), from the moment in which food intake begins, glucose levels increase, reaching very high peaks. It is observed how these glucose peaks are accompanied by insulin peaks, although insulin is kept below normal levels at all times. The recovery period for glucose and insulin levels are much longer than in the case of the healthy patient.

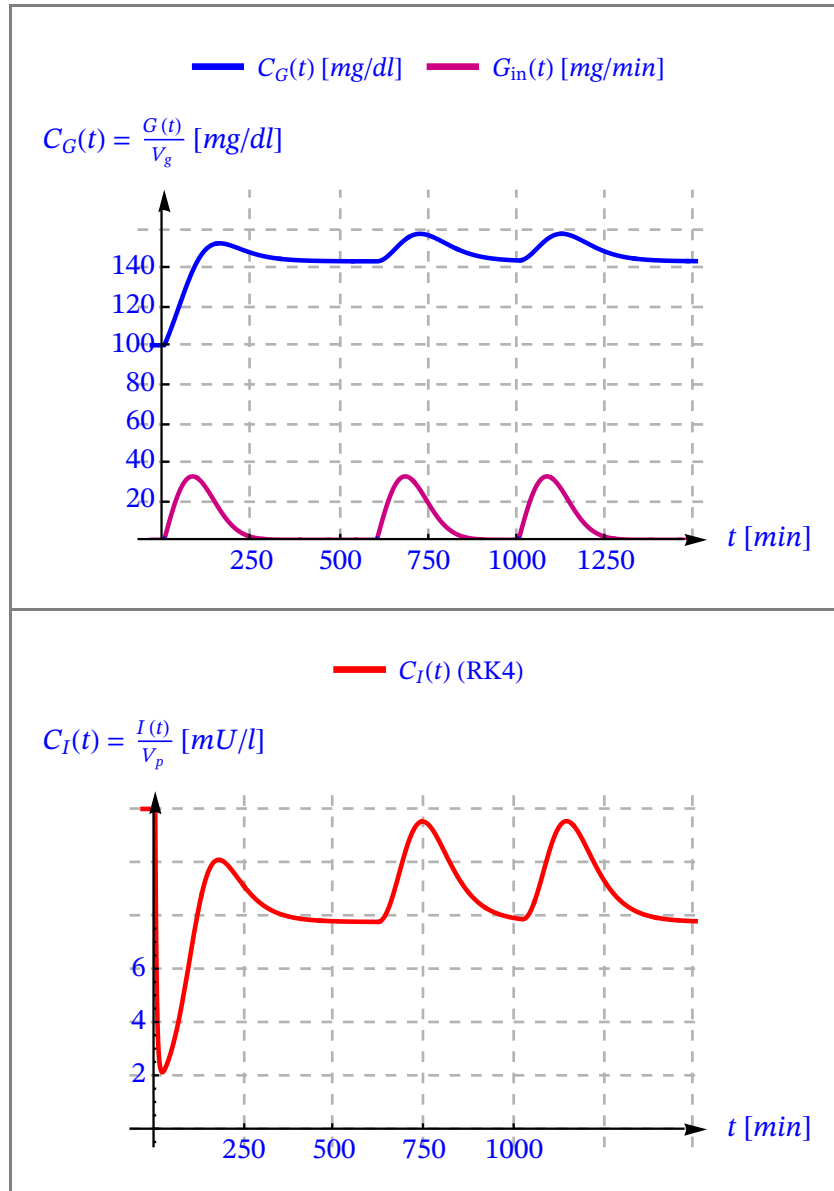


Figure 5. Chen and Tsai's DDE model.
Glucose and Insulin Concentration (DT1 patient).

- c. For the patient with type 2 diabetes (DT2), glucose levels remain high over time, with hardly noticeable differences during glucose intake. However, significant insulin peaks can be seen during ingestion.

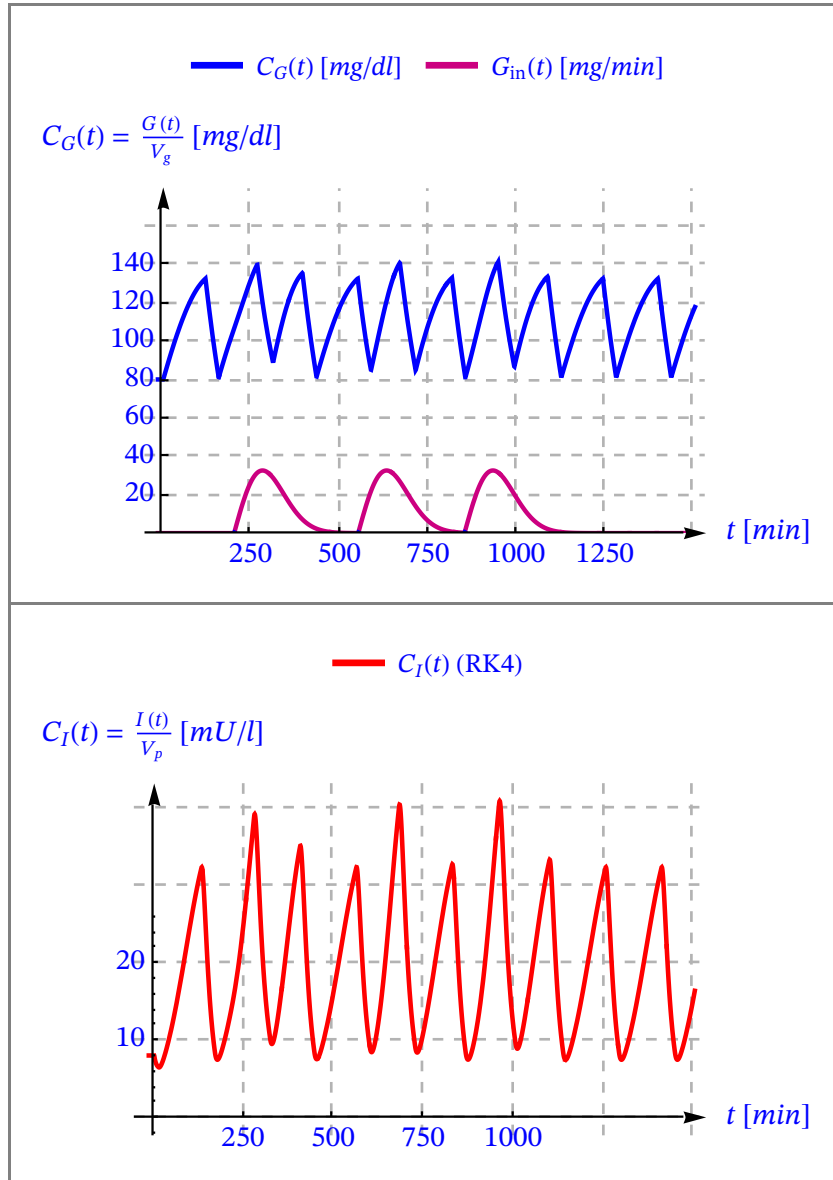


Figure 6. Chen and Tsai's DDE model. Glucose and Insulin Concentration (DT2 patient).

5. Wang's DDE single-delay model.

The periodic behavior of the Wang model is represented with timelines of insulin, glucose and beta cells, with food intake and insulin therapy.

- a. Wang's model is a more realistic model than those proposed previously, since it defines the behavior of the glucose-insulin system with greater precision.
- b. The insulin, glucose, and β cell curves for a patient with diabetes undergoing insulin therapy resemble typical curves for a healthy patient.

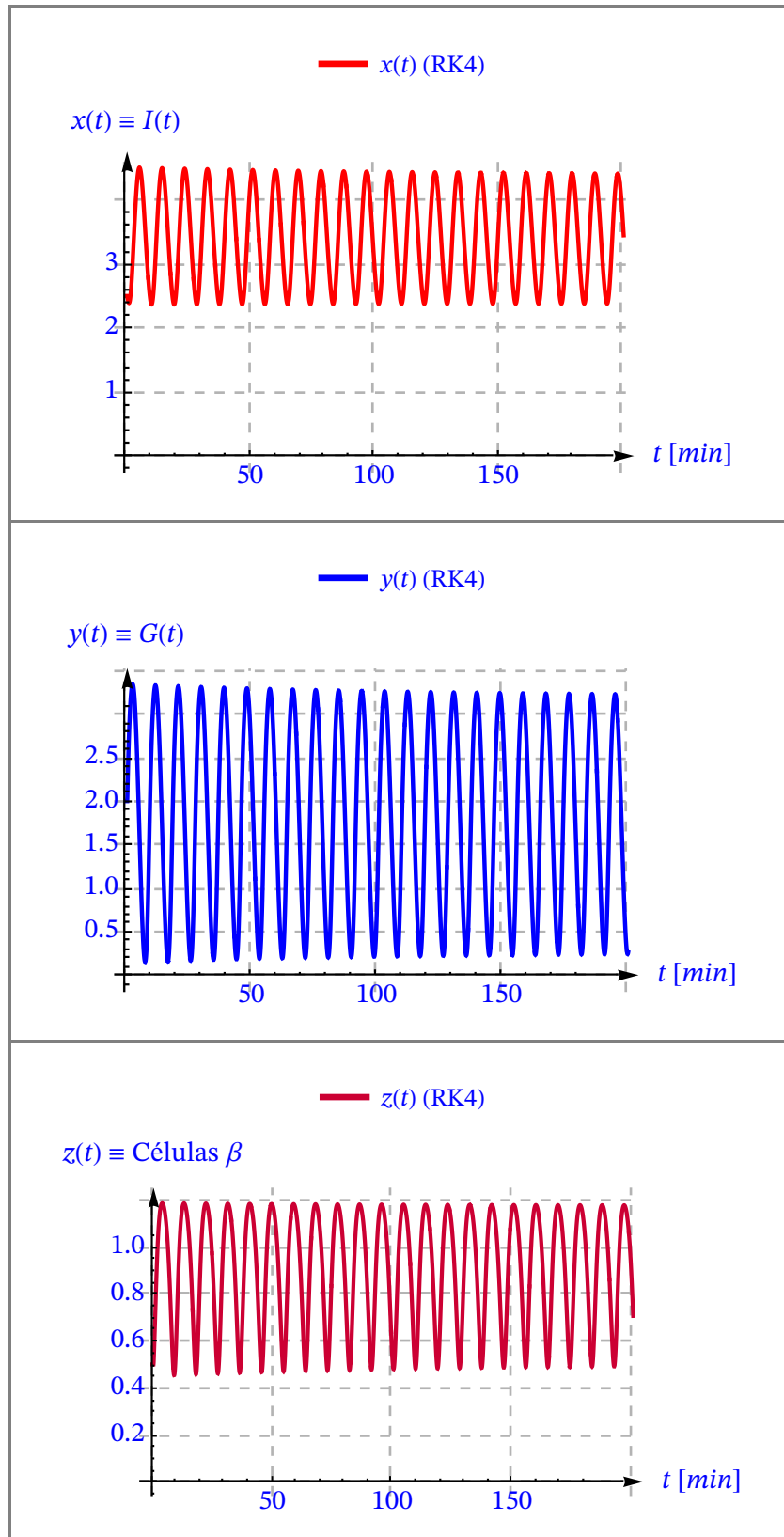


Figure 7. Periodic behavior of Wang's model.
Time series of insulin, glucose and β cells, respectively.

6. Regulatory Feedback DDE Model.

This model introduces the insulin degradation rate as a variable instead of taking an average value as a constant, as other models take.

- a. The time series of insulin, glucose and β cells is represented by taking delays of $\tau_i = 0.05 \text{ min}$ and $\tau_g = 0.46 \text{ min}$ (reasonable values for a normal patient). A periodic behavior is obtained.

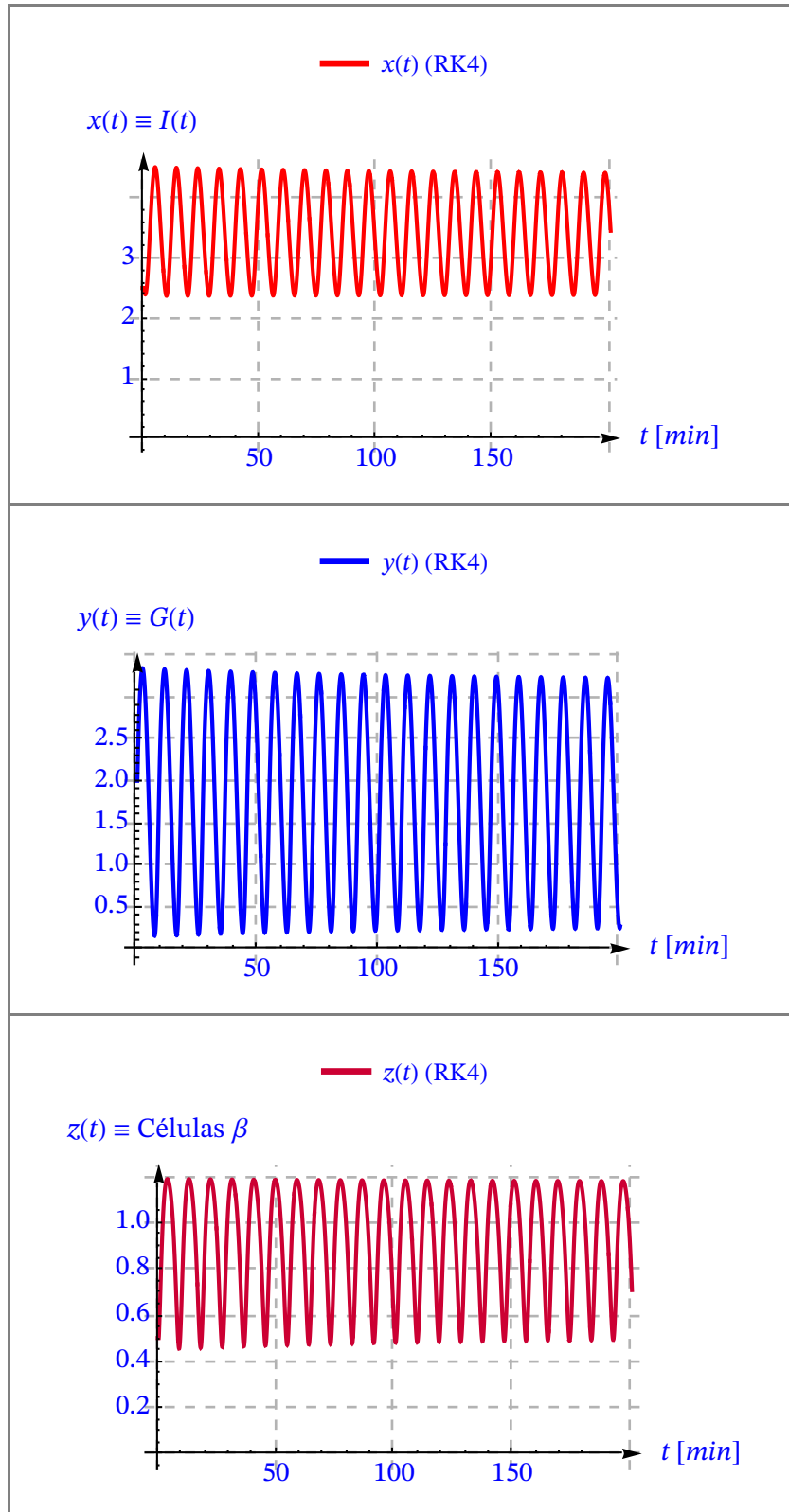


Figure 8. Periodic behavior of the Feedback model. Time series of insulin, glucose and β cells, respectively.

- b. When taking delays of $\tau_i = 3.5 \text{ min}$ and $\tau_g = 3.5 \text{ min}$, indicators of a defect in the glucose-insulin system, a chaotic behavior is obtained.

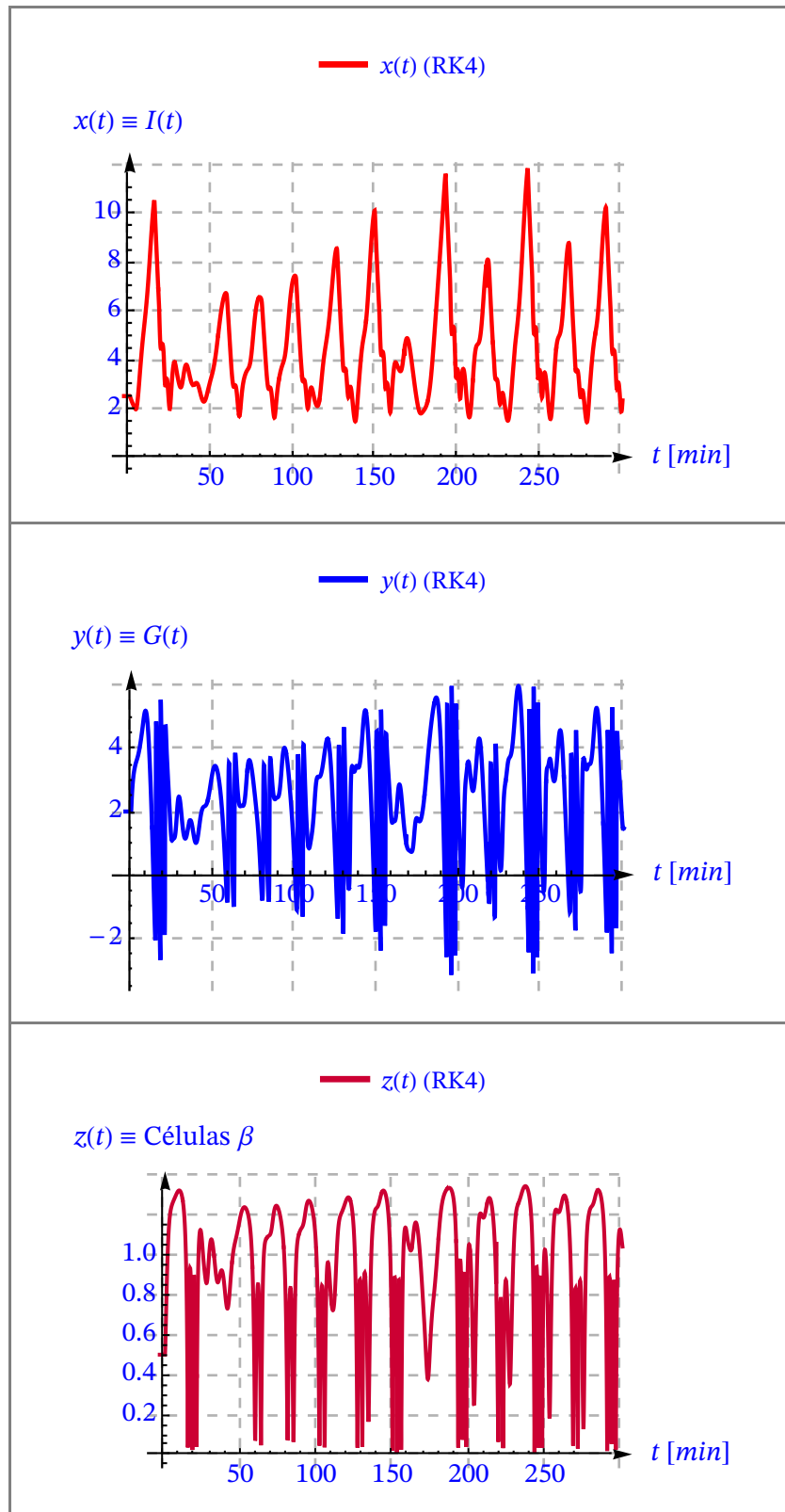


Figure 9. Chaotic behavior of the Feedback model. Time series of insulin, glucose and β cells, respectively.

IV. CONCLUSIONS

1. In *Bergman's* models, the *Minimal Model* and the *Modified Model* are mainly used to interpret an IVGTT test. Both Bergman models, however, are relatively simple.
2. The *Modified Bergman Model* gives the possibility of simulating the response in a patient who has made a food intake or taken an injection of certain rapid insulins, as well as a change in basal insulin. It follows that it is possible to change the basal glucose concentration by administering insulin with an external pump, also called an artificial pancreas.
3. The *single-delay DDE model of Drozdov and Khanina* illustrates the need to estimate the region of stability to predict under what conditions the oscillatory regime arises.
4. The *Li, Kuang, and Mason two-lag DDE model* is suitable for simulating the case of continuous nutrition and constant glucose infusion. To regulate blood sugar levels, it would be interesting to add a predictive control to ensure the accuracy of its performance under different conditions.
5. The *Chen and Tsai's* two-lag DDE model is practical for addressing clinical data from normal subjects, type 1 and type 2 diabetic patients.
6. *Wang's model* is suitable for studying the efficacy of clinical insulin therapies, as it is a more realistic model. Satisfactory results are obtained in simulating insulin therapy.
7. The simulation of the *feedback model* shows that the level of evolution of blood glucose in diabetic subjects can be predicted with an acceptable confidence range. Outside this range the process is chaotic.

V. FUTURE SCOPE

Several future and possible lines of investigation are described:

1. Creation of a simulation software in Simulink/MATLAB® that allows to simulate the schemes and prepare the glucose-insulin model by giving values to the parameters and adjusting the inputs.
2. Study and research of the precision of continuous glucose monitoring systems (MCG).
3. Development of the well-known artificial pancreas as a closed-loop control of blood glucose concentration.
4. Algorithm design with computational simulations with PID controls, non-linear PID and Dynamic SMC with feedback.
5. Design and integrable implementation of predictive control models (MPC) in artificial pancreas systems for people with type 1 diabetes.
6. Derivation of models based on fractional delayed equations (SFDDE) in the sense of the Caputo fractional derivative with incommensurable orders.

“La incertidumbre es una margarita cuyos pétalos no se terminan jamás de deshojar”



Mario Vargas Llosa.

Agradecimientos

Con la entrega de este trabajo finaliza una etapa en mi vida: la etapa de estudiante. No podría estar más agradecida con todos los que han contribuido a que haya llegado hasta aquí.

En primer lugar, me siento agradecida con mi familia. A mis padres, Nacho y María José, por su cariño, apoyo e intachable ejemplo. A mis abuelos, Manolo y Pepita, por su cariño y palabras de ánimo durante los momentos difíciles. A mi queridísima hermana, Bea, por ser la mejor compañía que pudiera tener durante los buenos y los malos momentos. Porque soy lo que soy hoy por ellos, gracias.

A mis amigos de toda la vida y a la gente que he conocido durante estos años. Desde los que estudiaron conmigo hasta con los que salí a tomarme una cerveza. Nunca habría llegado hasta aquí sin ellos.

Mi más profundo agradecimiento al director del presente proyecto, Dr. Fco. Javier Rodríguez Gómez, por haber sido mi guía y estímulo durante su redacción. Por su paciencia, dedicación y profesionalidad. Por convertirse en un gran apoyo y dar los mejores consejos. Este trabajo es suyo.

A todos ellos, mi más sincera gratitud por su acompañamiento en esta etapa que hoy culmina.

Organización del Proyecto

El presente Proyecto está organizado en varias partes cuyo contenido se detalla a continuación.

I. Memoria

- **Capítulo 1.** A modo de introducción se expone la motivación, se detallan los objetivos a alcanzar, la metodología a seguir, y el estado del arte en el modelado del sistema glucosa-insulina.
- **Capítulo 2.** Se describen las características más importantes del sistema glucosa-insulina. Se definen los tipos de insulina y los tipos de diabetes (diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes gestacional y diabetes debida a otras causas). Se detallan los diversos tratamientos de la diabetes, así como el metabolismo de la glucosa del que dependerán las variables de los diferentes modelos matemáticos. Se introducen brevemente algunos modelos simples que definen la interacción entre glucosa e insulina.
- **Capítulo 3.** Se desarrollan modelos matemáticos que tratan de definir el sistema glucosa-insulina. Se detallan sus variables y constantes; sus peculiaridades, ventajas e inconvenientes. A saber: Modelo de Ackerman; Modelado mediante Ecuaciones Diferenciales Ordinarias; Modelo Mínimo de Metabolismo de Bergman; y Modelo Mínimo Modificado; así como la simulación de estos dos últimos para pacientes sanos y pacientes con diabetes.
- **Capítulo 4.** Se desarrollan los diferentes modelos matemáticos del sistema glucosa-insulina basados en ecuaciones diferenciales con retraso (EDR). Asimismo, se realiza la simulación de dichos modelos. A saber: Modelo DDE de Retardo Único de Drozdov y Khanina; Modelo DDE de dos Retardos de Li, Kuang y Mason; Modelo DDE de dos Retardos de Chen y Tsai; Modelo DDE de dos Retardos de Palumbo, Panunzi, DeGaetano; Modelo de DDE de un Retardo de Wang; y Modelo DDE para la Retroalimentación Reguladora Sistema Glucosa-Insulina.
- **Capítulo 5.** Se presentan las conclusiones finales obtenidas en el desarrollo de este Proyecto sobre la aportación de las Ecuaciones Diferenciales con Retraso de Tiempo en la definición del sistema glucosa-insulina. Asimismo, se enumeran las posibles líneas de investigación que llevarán al perfeccionamiento de las técnicas de simulación del sistema y, por consiguiente, al acercamiento a la creación del páncreas artificial.

Modelos Matemáticos del Sistema Regulador Glucosa–Insulina en Pacientes Diabéticos con Retraso de Tiempo

Índice

Capítulo 1	1
1. Introducción	1
1.1. Introducción	1
1.2. Motivación	1
1.3. Objetivos	2
1.4. Metodología	2
1.4.1. Planificación Temporal de Actividades	3
1.5. Recursos	3
1.6. Estado del arte	4
1.6.1. Modelo de Ackerman	4
1.6.2. Modelo de Cobelli	4
1.6.3. Modelo de Bergman	6
1.6.4. Adición al Modelo Mínimo de Glucosa	6
1.6.5. Adición al Modelo Mínimo de Insulina	7
1.6.6. Simulador T1DMS UVa/Padova	7
1.6.7. Modelo de John Sorensen	9
1.6.8. Modelo de Diabetes con Ecuaciones Diferenciales con Retraso	9
1.7. Alineación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)	12
Capítulo 2	13
2. Modelado del Sistema Glucosa–Insulina	13
2.1. Diabetes Mellitus	13
2.1.1. Insulina	13
2.1.2. Tipos de Diabetes	13
2.1.3. Tratamiento de la Diabetes	15
2.2. Metabolismo de la Glucosa	16
2.2.1. Respuesta al Estrés	16
2.3. Modelo del Sistema Glucosa–Insulina	17
2.3.1. Modelo de Cobelli	18
2.3.2. Simulador T1DMS UVA/Padova	18
2.4. Modelo de John Sorensen	18

Capítulo 3	19
3. Modelados Matemáticos	19
3.1. Introducción	19
3.2. Modelo de Ackerman	20
3.2.1. Modelo Matemático	20
3.2.2. Simulación	24
3.3. Modelado Mediante Ecuaciones Diferenciales Ordinarias	29
3.3.1. Modelo Matemático	29
3.4. Modelo de EDO Dividido en Compartimentos de Sturis	32
3.4.1. Modelo Matemático	32
3.5. Modelo Mínimo de Metabolismo de Bergman	33
3.5.1. Modelo Matemático	34
3.5.2. Índices del Modelo Mínimo	37
3.5.3. Efectividad de Glucosa y Sensibilidad a la Insulina	38
3.5.4. Modelo Mínimo para la Insulina	39
3.5.5. Respuesta Pancreática en el Modelo Mínimo	40
3.5.6. Ecuaciones del Modelo Mínimo	41
3.6. Simulación del Modelo Mínimo de Glucosa	42
3.6.1. Variación de la efectividad de la glucosa	46
3.6.2. Variación del índice de sensibilidad a la insulina	47
3.6.3. Restricciones del Modelo Mínimo de Glucosa	49
3.7. Simulación con el Modelo Mínimo de Insulina	52
3.8. Simulación con el Modelo Mínimo Original	54
3.8.1. Restricciones del Modelo Mínimo de Bergman	56
3.8.2. Modelo Mínimo de Bergman para Pacientes Diabéticos Tipo 2	57
3.9. El Modelo Mínimo Modificado	59
3.9.1. El Modelo Original	59
3.9.2. Adiciones al Modelo Mínimo de Glucosa	60
3.9.3. Adiciones al Modelo Mínimo de Insulina	62
3.9.4. El Modelo Modificado	62
3.10. Simulación del Modelo Modificado	64
3.10.1. Modelo Modificado para Pacientes Diabéticos Tipo 1	64
3.10.2. Perturbación de la Comida	66
3.10.3. Inyecciones de Insulina	68

Capítulo 4	77
4. Modelos Basados en Ecuaciones Diferenciales con Retraso	77
4.1. Introducción	77
4.1.1. Modelado Mediante Ecuaciones Diferenciales con Retraso	77
4.1.2. Modelos Relacionados con la Secreción de Insulina Ultradiana	78
4.2. Modelo DDE de Retardo Único de Drozdov y Khanina	79
4.2.1. Modelo Matemático	79
4.2.2. Simulación	80
4.3. Modelo DDE de dos Retardos de Li, Kuang y Mason	82
4.3.1. Modelo Matemático	82
4.3.2. Simulación	84
4.4. Modelo DDE de dos Retardos de Chen y Tsai	90
4.4.1. Modelo Matemático	91
4.4.2. Simulación	96
4.4.3. Paciente normal	97
4.4.4. Paciente con Diabetes tipo 1	99
4.4.5. Paciente con Diabetes tipo 2	101
4.4.6. Resultados del modelo	103
4.5. Modelo DDE de dos Retardos de Palumbo, Panunzi, DeGaetano	105
4.5.1. Modelo Matemático	105
4.6. Modelo de DDE de un Retardo de Wang	106
4.6.1. Descripción	106
4.6.2. Modelo Matemático	106
4.6.3. Simulación	107
4.7. Modelo DDE para la Retroalimentación Reguladora Sistema Glucosa– Insulina	117
4.7.1. Modelo Matemático	117
4.7.2. Simulación	118
 Capítulo 5	 125
5. Conclusiones y Líneas Futuras de Investigación	125
5.1. Conclusiones	125
5.2. Líneas futuras de investigación	126
 Lista de acrónimos	 127
Bibliografía	129
Referencias Bibliográficas	129

Índice de Figuras

Figura 1.1. Diagrama Gantt de actividades del TFM.	3
Figura 1.2. Predicción y medida en pacientes sanos (línea continua) y pacientes con diabetes tipo 2 (línea discontinua) [DALL07].	5
Figura 1.3. Identificación y convergencia de las señales dinámicas (identificador de orden reducido) [MEND17]: a) glucosa G , b) insulina en hígado I_l , c) insulina en plasma I_p , d) insulina retardada I_1 , e) insulina retardada I_d , f) insulina intersticial X , g) insulina polimérica S_1 , h) insulina monomérica S_2	8
Figura 1.4. Perfiles de glucosa para modelos de doble y triple retardo [CHAL16].	11
Figura 1.5. Perfiles de insulina para modelos de doble y triple retardo [CHAL16].	11
Figura 3.1. Diagrama del modelo mínimo de metabolismo de la glucosa.	33
Figura 3.2. Diagrama del Modelo Mínimo para la Glucosa. [FRII07].	36
Figura 3.3. Diagrama del Modelo Mínimo para la Insulina. [FRII07].	39
Figura 3.4. Gráficas de la glucosa en sangre e insulina en el Modelo Mínimo de la Glucosa de Bergman.	44
Figura 3.5. Concentración de glucosa en sangre para diferentes valores de la efectividad de la glucosa $S_G = p_1$	46
Figura 3.6. Concentración de glucosa y efecto de la insulina para diferentes valores del índice de la sensibilidad a la insulina $S_I = \frac{p_3}{p_2}$	48
Figura 3.7. Concentración de glucosa y efecto de la insulina cuando la respuesta de la insulina es constante $I(t) = I_b$	49
Figura 3.8. Concentración de glucosa y efecto de la insulina para $S_G = p_1 \times 0.40$ y $S_I = \frac{p_3}{p_2} \times 1.35$	50
Figura 3.9. Concentración de glucosa sin efecto de la insulina para $S_G = p_1 \times 0.40$ y $S_I = \frac{p_3}{p_2} \times 1.35$	51
Figura 3.10. Concentración de insulina en sangre $I(t)$ e insulina basal I_b	53
Figura 3.11. Concentración de glucosa $G(t)$ y de insulina $I(t)$ con el Modelo Mínimo de Bergman.	55
Figura 3.12. Concentraciones de glucosa $G(t)$ y de insulina $I(t)$ con el Modelo Mínimo de Bergman para valores de $p_5 < G_b$ y $p_5 > G_b$	57
Figura 3.13. Comparación de las concentraciones de de glucosa $G(t)$ y de insulina $I(t)$ con el Modelo Mínimo de Bergman para diferentes pacientes con $p_5 = 94$ mg / dl.	59

Figura 3.14. Peturbación de la comida $D(t)$ para valores distintos de $D(0)$	61
Figura 3.15. Concentración de glucosa $G(t)$ y de insulina $I(t)$ con el Modelo Modificado de un paciente Diabético Tipo 1 en ayunas. [LYNC02].	65
Figura 3.16. Modelo Modificado para un paciente Diabético Tipo 1. Concentración de glucosa $G(t)$ con insulina $I(t) = 0$ afectada por la ingesta de comida $D(t)$. [LYNC02].	67
Figura 3.17. Modelo Modificado para pacientes DT1. Concentraciones de glucosa $G(t)$, $X(t)$ y $I(t)$ con diferentes inyecciones de insulina $I(t) = 0$ con $I_b = 0$ sin ingesta de comida $D(t) = 0$. [LYNC02].	69
Figura 3.18. Modelo Modificado para pacientes DT1. Concentraciones de glucosa $G(t)$, $X(t)$ y $I(t)$ con diferentes inyecciones de insulina $I(t) = 0$ con $I_b = 0$ sin ingesta de comida $D(t) = 0$.	71
Figura 3.19. Modelo Modificado para pacientes DT1. Concentraciones de glucosa $G(t)$, $X(t)$, $I(t)$ con diferentes inyecciones de insulina $I(t)$ con $I_b = 0$ con ingesta de comida $D(t)$.	73
Figura 3.20. Modelo Modificado para pacientes DT1. Concentraciones de glucosa $G(t)$, $X(t)$, $I(t)$ con $D(t) = 0$, $I_b = 0$ y la función $U(t) = 20$ mU/min.	76
Figura 4.1. Concentración de Glucosa e Insulina. Modelo DDE de Retardo Único de Drozdov y Khanina (1995).	81
Figura 4.2. Concentración de Glucosa e Insulina. Modelo DDE de Li, Kuan y Mason (2006).	85
Figura 4.3. Concentración de Glucosa e Insulina. Modelo DDE de Li, Kuan y Mason.	86
Figura 4.4 Concentración de Glucosa e Insulina, tasa de secreción de insulina (ISR), producción de glucosa hepática y aclaramiento de glucosa insulino dependiente.	89
Figura 4.5. Tasa de absorción de glucosa para diferentes ingestas de carbohidratos (CHO).	93
Figura 4.6. Tasa de utilización de glucosa independiente de la insulina.	95
Figura 4.7. Modelo DDE de Chen y Tsai. Concentración de Glucosa e Insulina (paciente normal).	98
Figura 4.8. Modelo DDE de Chen y Tsai. Concentración de Glucosa e Insulina (paciente Diabético Tipo 1).	100
Figura 4.9. Modelo DDE de Chen y Tsai. Concentración de Glucosa e Insulina (paciente Diabético Tipo 2).	102
Figura 4.10. Perfiles de glucosa ($C_G(t)$) e insulina ($C_I(t)$) sin terapia de insulina.	108
Figura 4.11. Perfiles de glucosa ($C_G(t)$) e insulina ($C_I(t)$) con la combinación de Lispro y Glargina para el modelo de degradación de insulina Monod.	111
Figura 4.12. Tasa de ingesta de glucosa ($G_{in}(t)$) y tasa de inyección de insulina Lispro ($I_{in}(t)$).	112
Figura 4.13. Comportamiento periódico del modelo de Wang. Serie temporal de insulina, glucosa y células β , respectivamente.	114
Figura 4.14. Comportamiento periódico del modelo de Wang. Atractor correspondiente en el plano de fase.	115

Figura 4.15. Comportamiento periódico del modelo de Retroalimentación.
Serie temporal de insulina, glucosa y células β , respectivamente.119

Figura 4.16. Comportamiento periódico del modelo de Retroalimentación.
Atractor correspondiente en el plano de fase.120

Figura 4.17. Comportamiento caótico del modelo de Retroalimentación.
Serie temporal de insulina, glucosa y células β , respectivamente.122

Figura 4.18. Comportamiento caótico del modelo de Retroalimentación.
Atractor correspondiente en el plano de fase.123

Índice de Tablas

Tabla 3.1. Parámetros del Modelado mediante Ecuaciones Diferenciales Ordinarias.	31
Tabla 3.2. Parámetros del Modelo Mínimo.	34
Tabla 3.3. Parámetros del Modelo Mínimo.	37
Tabla 3.4. Parámetros del Modelo Mínimo para la Insulina.	39
Tabla 3.5. Glucemia e insulinemia procedentes del test IVGTT en paciente sin diabetes [PACI86].	42
Tabla 3.6. Parámetros del test IVGTT [PACI86].	43
Tabla 3.7. Parámetros del test IVGTT para el modelo Mínimo de Insulina [PACI86].	52
Tabla 3.8. Parámetros del test IVGTT para el modelo Mínimo de Bergman [PACI86].	54
Tabla 3.9. Parámetros del Modelo Original (Glucosa e Insulina).	60
Tabla 3.10. Parámetros del Modelo Modificado.	63
Tabla 3.11. Parámetros de la simulación de un paciente diabético tipo 1 para el modelo Modificado.	64
Tabla 4.1. Parámetros del Modelo DDE de Retardo Único de Drozdov y Khanina.	80
Tabla 4.2. Parámetros del Modelo DDE de dos Retardos de Li, Kuang y Mason.	83
Tabla 4.3. Parámetros de las funciones del Modelo DDE de dos Retardos de Li, Kuang y Mason.	84
Tabla 4.4. Parámetros y valores asociados del Modelo DDE de dos Retardos de Chen y Tsai.	92
Tabla 4.5. Parámetros y valores asociados del Modelo DDE de dos Retardos de Chen y Tsai.	93
Tabla 4.6. Parámetros de la función de densidad de probabilidad de Rayleigh.	93
Tabla 4.7. Parámetros estimados para diferentes tipos de pacientes.	96
Tabla 4.8. Parámetros estimados mediante el modelo DDE de Chen y Tsai.	103
Tabla 4.9. Farmacocinética de los productos de insulina disponibles.	116
Tabla 4.10. Coeficientes del modelo de Retroalimentación.	118

Capítulo 1

1. Introducción

1.1. Introducción

La diabetes mellitus es un conjunto de enfermedades metabólicas. Su característica común principal es la elevada concentración de glucosa en sangre debido a un defecto en la capacidad del organismo para producir y/o utilizar insulina, una hormona con una importante función reguladora sobre el metabolismo de diferentes sustancias, en especial de los glúcidos. Es una enfermedad muy extendida en la actualidad; además, la prevalencia de la diabetes en mayores de 18 años ha aumentado considerablemente en las últimas décadas: del 4.7% en 1980 al 8.5% en el 2014, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se estima que 442 millones de adultos en todo el mundo padecen diabetes, es decir, una de cada once personas. La enfermedad se encuentra fuertemente ligada a diferentes tendencias y hábitos culturales, como el sedentarismo y la mala alimentación. Ambos factores contribuyen a una creciente tendencia a padecer sobrepeso, que aumenta año tras año: según un estudio de la OMS, en el año 2016 más de 1900 millones de adultos padecían sobrepeso. Con el creciente aumento del sobrepeso, el número de enfermos de diabetes está aumentando a un ritmo considerable.

El estricto control del azúcar en sangre puede prevenir o demorar las complicaciones de esta enfermedad. En los últimos años se han desarrollado diferentes modelos matemáticos para describir procesos biológicos como el sistema glucosa-insulina [MEND17]. Asimismo, se han desarrollado dispositivos de medida de la glucosa en tiempo real, así como sistemas de infusión subcutánea continua de insulina. Se pretende evolucionar dichas tecnologías hasta lograr implementar un “páncreas artificial” en el que se integre tanto la bomba de insulina como el algoritmo de control.

1.2. Motivación

En la actualidad, el control glucémico del paciente diabético se realiza de un modo manual, es decir, se le asigna el tratamiento más adecuado a cada momento, atendiendo a diversas variables como la edad del paciente, su nivel de actividad física o su alimentación. Se podría considerar que el control de la diabetes hasta el momento se realiza mediante lo que se conoce como lazo abierto, ya que es el paciente en función de su evolución y condiciones externas el que dicta en última instancia la cantidad de insulina a administrarse.

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 1 es mantener la concentración de azúcar en sangre lo más estable posible y dentro del intervalo de normoglucemia, es decir, de los niveles normales de glucosa. Para lograrlo, es necesario administrar la cantidad adecuada de insulina en cada momento mediante un sistema de control óptimo para, en cierta manera, sustituir el comportamiento del páncreas de un sujeto sano y contribuir en mejorar la calidad de vida del paciente.

La disponibilidad de un modelo de simulación del sistema glucosa-insulina durante las comidas y la vida diaria es altamente deseable para el estudio de la fisiopatología de la dia-

betes y, en particular, para el diseño y evaluación de sensores de glucosa, algoritmos de infusión de insulina, y sistemas de apoyo a las decisiones para el tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes tipo 1.

1.3. Objetivos

1. Estudio de la dinámica de la diabetes en la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (IVGTT) con ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE).
 - a. Estudio de un modelo lineal para la metabolización de la glucosa que se debe a Ackerman y su equipo [[ACKE64](#)] en la década de los años 1960. Modelo que surgió como método para la detección de la diabetes.
 - b. Descripción detallada del *modelo Mínimo de Bergman* ([[BERG79](#)], [[BERG05](#)], [[OLAY17](#)]) con el estudio de la cinética de la glucosa, o cómo la concentración de glucosa en sangre reacciona a la acción de la insulina, y la cinética de la insulina: reacción de la insulina a la concentración de glucosa en sangre.
 - c. Ampliación del *modelo Mínimo de Bergman* en el denominado *modelo Modificado de Bergman*, con la adición de la ingesta de comida [[FISH91](#)] y el nivel de glucosa en el tejido subcutáneo [[LYNC02](#)].
Así mismo, se añadirán restricciones al modelo que permita simular el sistema de glucosa-insulina de un paciente diabético tipo 1 con tratamiento de insulina [[FRII07](#)].
 - d. Simulación del *Modelo Modificado de Bergman* analizando los resultados para comprobar la eficacia a la hora de predecir la concentración de glucosa en sangre.
2. Propuesta y análisis de modelos matemáticos en forma de ecuaciones diferenciales de retardo (DDE) para el estudio de la interacción de la glucosa e insulina en el cuerpo humano que sean fisiológicamente consistentes: [[MAKR09](#)], [[CHAL16](#)], [[MURI19](#)].
 - a. Análisis numéricos de modelos que analicen el sistema regulador glucosa-insulina basados en ecuaciones diferenciales con un retraso de tiempo, indicativo del tiempo que tarda la insulina en hacer efecto, y modelos con dos tiempos de retraso: el que tiene lugar en la producción de insulina y en la generación de la glucosa.
3. Realización práctica de simulaciones numéricas que respalden las predicciones teóricas con el lenguaje *Mathematica*®/MATLAB®.

1.4. Metodología

En el desarrollo del Proyecto/Trabajo las actividades a realizar son las indicadas a continuación:

- **A)** Estudio del estado del arte, realizando una revisión bibliográfica de los métodos y modelos matemáticos utilizados por los diferentes investigadores. Desde los modelos matemáticos que analizan la dinámica de la concentración de la glucosa y de la insulina, pasando por otros modelos que incorporan variables para la ingesta de comida, hasta los que estudian el comportamiento dinámico del sistema regulador de glucosa-insulina incorporando el retraso de tiempo.
- **B)** Modelado de los sistemas Glucosa-Insulina de Ackerman, el modelo Mínimo de Bergman (Glucosa e Insulina), el modelo Mínimo de Bergman para pacientes Tipo 2, modelo Mínimo de Bergman Modificado (pacientes tipos 1, ingesta de comida, inyecciones de insulina), y los nuevos modelos que se basan en el planteamiento de la incorporación de las ecuaciones Diferenciales con Retraso (EDR).
- **C)** Estudio de los sistemas de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (ODE) y Ecuaciones Diferenciales con Retraso (EDR) que modelan los distintos sistemas Glucosa-Insulina.

- **D)** Simulación numérica y gráfica de los modelos basados en Ecuaciones Diferenciales Ordinarias, así como los que incorporan Ecuaciones Diferenciales con Retraso, con el software *Mathematica*®.
- **F)** Presentación de los resultados y su posterior discusión.
- **G)** Conclusiones con los resultados obtenidos y futuras líneas de investigación.

1.4.1. Planificación Temporal de Actividades

El desarrollo del presente Trabajo Fin de Máster exige una planificación de las diferentes actividades que lo componen por lo que se presenta un diagrama de *Gantt* con la planificación de dichas actividades.

En la Figura 1.1 se detallan y se reflejan las tareas más importantes que se van a realizar, indicando su duración aproximada y la tarea predecesora.



Figura 1.1. Diagrama Gantt de actividades del TFM.

1.5. Recursos

Se citan los diferentes recursos a emplear en la realización del presente Proyecto/Trabajo:

- Procesador de textos Microsoft Office 2019®.
- Procesador científico del software *Mathematica* 12®.
- Software simbólico y numérico:
 ▼ *Mathematica* 12® y *MATLAB* 2019®.
- Software para la creación de gráficos, esquemas, organigramas, diseño de circuitos: *Power-Point* 2019®.

1.6. Estado del arte

1.6.1. Modelo de Ackerman

Una descripción completa de la respuesta del hombre a grandes dosis de glucosa implica el uso de más de dieciséis constantes de velocidad, cada una de las cuales varía de una persona a otra. En [ACK64] se demuestra que la respuesta de la concentración de glucosa en sangre (G) en función del tiempo (t) se puede representar adecuadamente mediante una ecuación que involucra solo cuatro constantes en la ecuación: $G = G_0 + A e^{-\alpha t} \sin(\omega t)$.

Los valores de estas cuatro constantes se definen mediante las cuatro mediciones que generalmente se realizan en una prueba ordinaria de tolerancia a la glucosa.

La frecuencia natural $\omega_0 = \sqrt{\omega^2 + \alpha^2}$ representa el producto de las constantes de velocidad para la producción de insulina debido a la inyección o ingesta de glucosa y para la utilización de la glucosa debido a la acción de la insulina. Sobre la base de mediciones en más de 750 personas, se sugiere que el valor de ω_0 se puede utilizar para distinguir a las personas normales de las diabéticas más de cerca que cualquier otro parámetro.

1.6.2. Modelo de Cobelli

En el artículo [DALL07] se detalla el desarrollo de un modelo de simulación del sistema glucosa–insulina humano capaz de describir los eventos fisiológicos que ocurren durante una comida estándar combinada. La importancia de desarrollar un “simulador de comidas” se describe como evidente, ya que se ingiere glucosa de manera oral durante las comidas. Se encuentran disponibles diferentes modelos de simulación, cuya principal limitación es que estos se han validado únicamente en la medida de concentración de plasma.

Para el desarrollo del modelo se utilizó una base de datos correspondiente a un total de 204 pacientes sanos, de edad 56 ± 2 años y peso 78 ± 1 kg, que habían recibido una comida de 1 ± 0.02 g/kg de glucosa. Se habían introducido, asimismo, dos trazadores de forma intravenosa con el objetivo de obtener una estimación virtual independiente del modelo de los diversos flujos de glucosa.

Los parámetros del modelo se establecieron para ajustarse a los datos medios de una gran base de datos de sujetos normales que se sometieron a un protocolo de alimentación de triple trazador que proporcionó estimaciones cuasi–independientes del modelo de los principales flujos de glucosa e insulina, por ejemplo tasa de aparición de las comidas, producción de glucosa endógena, utilización de glucosa, o secreción de insulina. Al descomponer el sistema en subsistemas, se han desarrollado modelos paramétricos para cada subsistema usando una estrategia de función forzada. Los resultados del modelo describen una sola comida y la vida diaria normal (desayuno, almuerzo, cena) en condiciones normales. La misma estrategia se aplica, asimismo, en una base de datos más reducida para extender el modelo a la diabetes tipo 2. En la Figura 1.2 se incluye una gráfica de la predicción frente a la medida de la glucosa en plasma, insulina en plasma, producción endógena de glucosa, ritmo de aparición de glucosa, utilización de glucosa y secreción de insulina en los sujetos sanos y en los que padecen diabetes tipo 2.

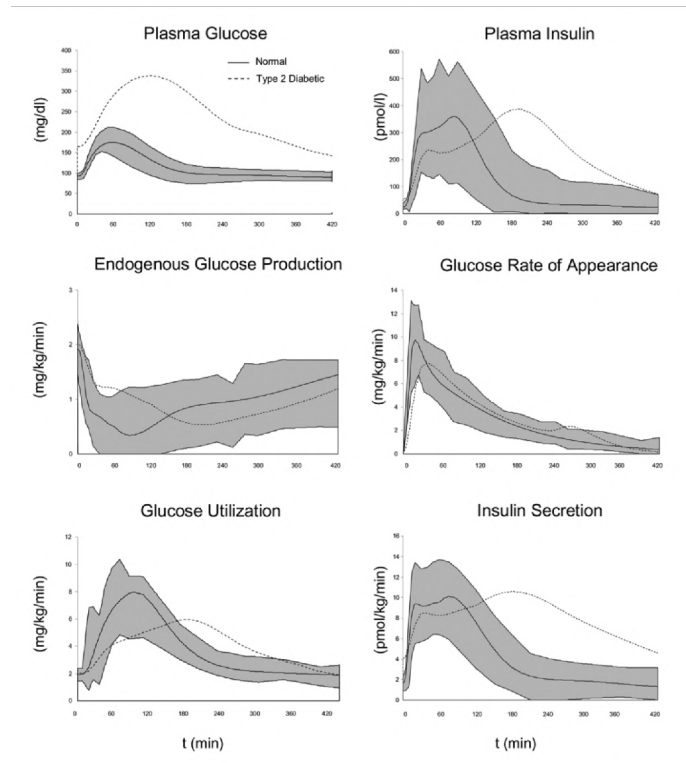


Figura 1.2. Predicción y medida en pacientes sanos (línea continua) y pacientes con diabetes tipo 2 (línea discontinua) [DALL07].

El modelo se compone de una serie de submodelos parsimoniosos que describen los diversos procesos unitarios que se han identificado utilizando una estrategia de función forzada. Ésta es la principal novedad del modelo propuesto, que se basa en mediciones cuasi-independientes del modelo de los diversos flujos de glucosa e insulina que se producen durante una comida.

Además de simular en el ser humano normal situaciones de ingesta y de la vida diaria, esta última incorporando variaciones durante el día de la sensibilidad a la insulina y la respuesta de las células beta, se ha utilizado el modelo para describir varios estados de intolerancia a la glucosa mediante la simulación de cambios paramétricos en la acción de la insulina y la secreción de células beta. Por último, aunque en una base de datos de comidas de triple trazador más pequeña, el modelo también se ha identificado numéricamente en el sujeto de diabetes tipo 2. La estructura del modelo del sujeto normal resultó ser robusta y los datos se ajustaron bien, es decir, el sujeto diabético tipo 2 puede describirse cuantitativamente con la misma estructura del modelo pero con un retrato paramétrico diferente.

Utilizando el modelo de Cobelli, [MORA17] logra ampliar el modelo con el fin de predecir fidedignamente el efecto del ejercicio físico en el nivel de glucosa en pacientes sanos y con diabetes; midiendo la correlación entre el nivel de glucemia en sangre no solo en la ingesta, sino en la quema de calorías con el fin de establecer una correlación entre el nivel de glucosa y la frecuencia cardíaca. Para la simulación se utilizan los parámetros correspondientes a los de una persona sana. Las medidas se obtienen comenzando a 15 mg/dL de glucemia por encima del valor basal, posteriormente llevando a cabo una ingesta de 30 g de carbohidratos. Todo el ensayo se desarrolla con un nivel de actividad física a distintas intensidades.

El poder cuantificar de forma precisa el nivel de glucemia a través de la frecuencia cardíaca resultaría de gran utilidad para monitorizar la actividad del paciente diabético de forma rápida, sencilla y cómoda. Los resultados del ensayo son satisfactorios, logrado simular el nivel de glucosa de pacientes sanos y con diabetes tipo 1 al comer y realizar actividad

física. Sin embargo, no está exento de limitaciones ya que se simplifica el mecanismo metabólico del organismo en la ingesta y quema de calorías a la hora de realizar el modelo.

1.6.3. Modelo de Bergman

En el modelo de Bergman[[BERG79](#)] se evalúa la viabilidad de utilizar un modelo matemático para estimar la sensibilidad a la insulina, llevando al Modelo Mínimo de Bergman.

Para el experimento, se inyecta glucosa en perros conscientes a 100, 200 o 300 mg/kg. La medida temporal de la insulina se considera como la “entrada” y la concentración de glucosa descendente como la “salida” del sistema fisiológico que almacena y utiliza la glucosa. Se comparan siete modelos matemáticos de captación de glucosa para identificar la representación más capaz de simular la desaparición de glucosa. En concreto, se evalúa un modelo no lineal que otorga resultados más satisfactorios debido a varios factores: predice el curso temporal de la glucosa después de la inyección de glucosa, cuenta con cuatro parámetros que pueden estimarse con precisión y describe experimentos individuales con valores paramétricos similares. Por tanto, a partir de una única inyección de glucosa es posible obtener un índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina que puede tener aplicabilidad clínica.

Veinticinco años más tarde, el mismo autor del ensayo anterior evalúa en [[BERG05](#)] la validez y utilidad del modelo desarrollado. A pesar de su simplicidad, continúa utilizándose en la actualidad como herramienta clínica y como método para comprender los efectos combinados de la secreción de insulina y la sensibilidad a la misma sobre la tolerancia a la glucosa, así como su efecto en el riesgo de diabetes mellitus tipo 2.

Las suposiciones originales del modelo permiten comprender la cinética de la insulina, así como la importancia relativa del fallo compensador de las células β en la patogenia de la diabetes. El índice de disposición, un parámetro que surge del modelo, representa la capacidad de los islotes pancreáticos de compensar la resistencia a la insulina. Existe evidencia de que un locus (el lugar específico del cromosoma donde está localizado un gen u otra secuencia de ADN) en el cromosoma 11 codifica el índice de disposición, que tiene una heredabilidad significativa y puede predecir la diabetes tipo 2 mejor que cualquier locus genético conocido. Incluso hoy en día, el modelo continúa siendo objeto de discursos y descubrimientos científicos.

1.6.4. Adición al Modelo Mínimo de Glucosa

En [[FISH91](#)] se realiza un análisis teórico del control de los niveles de glucosa en plasma en individuos diabéticos utilizando un modelo matemático simple de la dinámica de la interacción de glucosa e insulina en el sistema sanguíneo (en concreto, el modelo mínimo de Bergman). Se aplican técnicas de optimización matemática al modelo matemático para derivar programas de infusión de insulina para el control de los niveles sanguíneos en individuos diabéticos.

Sobre la base de los resultados de la optimización matemática, se propone un algoritmo de circuito semicerrado para la administración continua de insulina a pacientes diabéticos. El algoritmo se aplica en tres muestras de glucosa plasmática cada hora. Una evaluación teórica de la efectividad de este algoritmo muestra que es superior otros algoritmos existentes en el control de la hiperglucemia. En las ecuaciones del modelo se introduce un término de infusión de glucosa que representa el efecto de la ingesta de glucosa resultante de una comida.

1.6.5. Adición al Modelo Mínimo de Insulina

En [FISH91] también se aporta al modelo mínimo de insulina. Tras optimizar las ecuaciones del modelo para el modelo de glucosa, se evalúan varios programas de insulina para el control de los niveles de glucosa en plasma después de una comida. Los resultados teóricos sugieren que el control a corto plazo más eficaz se logra mediante un programa de infusión de insulina que incorpora una inyección para coincidir con la comida.

En el artículo [LYNC02] se implementa un controlador predictivo de modelo restringido en un paciente diabético de tipo 1 simulado. Se utiliza un filtro de Kalman para estimar la concentración de glucosa en sangre basándose en una medición de glucosa subcutánea. El Control Predictivo basado en el modelo (MPC) devuelve la glucosa en sangre a rangos normogluicémicos cuando se somete a una alteración de la comida. El tiempo de asentamiento es similar al de un no diabético.

Las simulaciones llevadas a cabo en la simulación de un diabético tipo 1 indican que los niveles de glucosa en sangre pueden controlarse adecuadamente utilizando mediciones de estimación de estado y Control Predictivo. Se sugiere como futura línea de investigación una simulación más realista de un paciente diabético tipo 1.

1.6.6. Simulador T1DMS UVa/Padova

En la Tesis Doctoral de Mendoza [MEND17] se estudia el sistema glucosa–insulina del cuerpo humano, y se describe mediante un modelo matemático dinámico desarrollado por una investigación liderada por Cobelli; basado en este modelo, el Simulador Metabólico de Diabetes Tipo 1 (T1DMS) UVa/Padova aprobado por la Administración de Alimentos y Medicinas (FDA), que realiza la dinámica metabólica del sistema glucosa–insulina, y se utiliza con el fin de testear un sistema de control para la regulación de la glucosa en pacientes diabéticos tipo 1. A los efectos de la investigación de la tesis, se supone que el modelo de Cobelli es desconocido, conociendo sólo características como el orden del sistema, la interconexión de variables importantes en los componentes del sistema, la medición de glucosa, y adicionalmente se tiene acceso al modelo para emular el suministro externo de insulina para la regulación de glucosa en pacientes diabéticos.

Se diseña un algoritmo de identificación polinomial de orden completo, y otro de orden reducido. Asimismo, se logra sintonizar ambos identificadores con la señal de glucosa disponible; y se implementan al modelo de Cobelli y en el simulador TD1MS. Se implementa además un algoritmo de control óptimo robusto para regular los niveles de glucosa.

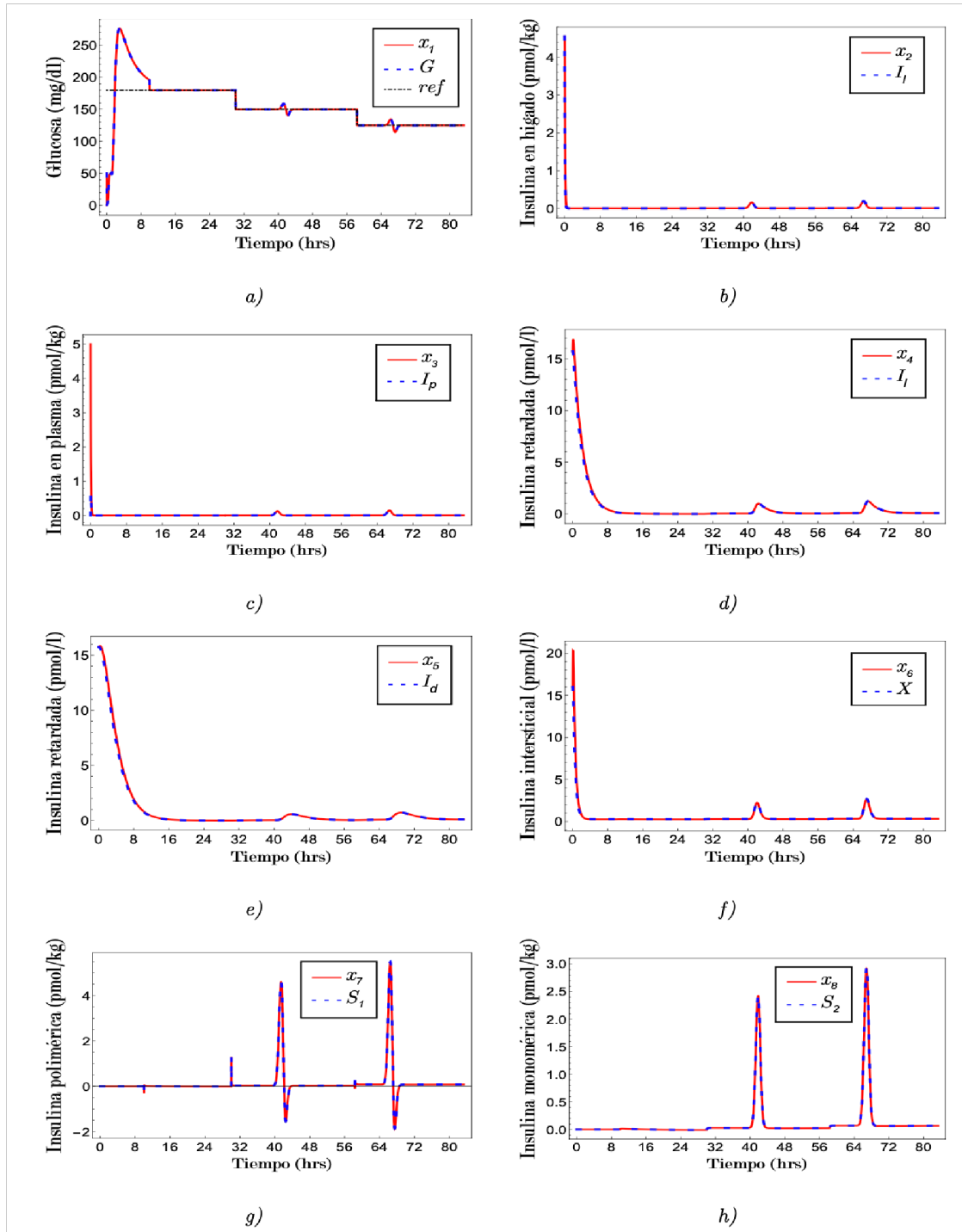


Figura 1.3. Identificación y convergencia de las señales dinámicas (identificador de orden reducido) [MEND17]: a) glucosa G , b) insulina en hígado I_l , c) insulina en plasma I_p , d) insulina retardada I_1 , e) insulina retardada I_d , f) insulina intersticial X , g) insulina polimérica S_1 , h) insulina monomérica S_2 .

Poniendo en práctica el modelo desarrollado en la Tesis para la regulación de la glucosa podría mejorarse considerablemente el estilo de vida de los pacientes con diabetes, evitando las complicaciones y consecuencias derivadas de la enfermedad.

1.6.7. Modelo de John Sorensen

El cuerpo humano emplea varios mecanismos para regular la concentración de glucosa en el torrente sanguíneo. Las tasas de absorción y liberación de glucosa de órganos específicos dentro del cuerpo están moduladas directamente por las concentraciones de metabolitos y hormonas, e indirectamente por el sistema nervioso autónomo. La relación de retroalimentación negativa entre la glucosa y la hormona anabólica, la insulina, domina el proceso de regulación glucémica. La unión de la insulina a su receptor inicia una cascada de eventos intracelulares que aumenta la captación de glucosa en el hígado y en el tejido periférico y reduce la liberación de glucosa del hígado. Sin embargo, este mecanismo puede verse abrumado durante el estrés agudo tipificado por un procedimiento quirúrgico moderado. El daño celular y el trauma tisular provocan un aumento repentino de las hormonas catabólicas y las citocinas, lo que provoca resistencia a la insulina y una importante hiperglucemia.

En [HIPS09] se realiza un estudio enfocado a describir matemáticamente los procesos que regulan la producción y absorción de glucosa. Tales descripciones modelan las complejas relaciones entre metabolitos y hormonas y sus efectos sobre la glucemia. Los modelos descriptivos precisos y sólidos tienen el potencial de guiar el desarrollo de herramientas diseñadas para manejar la glucemia en pacientes hospitalizados con diabetes e hiperglucemia inducida por estrés. En concreto, se investiga la validez de un modelo de metabolismo de la glucosa publicado por John Sorensen en una Tesis Doctoral de 1985. El modelo es un conjunto de 22 ecuaciones diferenciales no lineales invariantes en el tiempo de primer orden que describen la interacción de la glucosa, la insulina y el glucagón, y su efecto sobre la captación y liberación de glucosa. Asimismo, se modifica el modelo con el fin de incorporar datos experimentales actualizados e incluir una descripción de la epinefrina y sus efectos sobre la glucemia.

1.6.8. Modelo de Diabetes con Ecuaciones Diferenciales con Retraso

Se han desarrollado varias pruebas de diagnóstico para evaluar dos índices importantes en la investigación metabólica conocidos como sensibilidad a la insulina y efectividad de la glucosa, así como la función de las células β . Dichas pruebas diagnósticas incluyen: la OGTT (prueba de tolerancia oral a la glucosa), la IVGTT (prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa), pruebas basadas en el uso de un *clamp* (las Hiperglucémicas y las Euglucémicas Hiperinsulinémicas) y variaciones de las mismas.

La prueba OGTT implica una ingesta de 75 g de glucosa y una muestra de sangre. La glucosa y la insulina se miden en el momento inicial, y a los 30, 60, 90 y 120 minutos. Además, se debe medir el péptido C para calcular la secreción de insulina, ya sea por desconvolución o modelado matemático. La prueba IVGTT implica la administración intravenosa de un bolo de glucosa y el muestreo frecuente de concentraciones de glucosa e insulina.

La sensibilidad a la insulina se define como la capacidad de la insulina para mejorar la efectividad de la glucosa. La efectividad de la glucosa es la capacidad de la glucosa para promover su propia eliminación. Ambos parámetros pueden ser introducidos en los modelos matemáticos de la siguiente forma: si se mide la eliminación de glucosa por su tasa de desaparición del grupo accesible $R_d(t)$, puede calcularse la efectividad de la glucosa

$= \frac{\partial R_d(t)}{\partial G(t)} \Big|_{SS}$ y la sensibilidad a la insulina $= \frac{\partial^2 R_d(t)}{\partial G(t) \partial I(t)} \Big|_{SS}$, donde $G(t)$ denota la concentración de glucosa, $I(t)$ la concentración de insulina y SS el estado estacionario basal.

A menudo existen efectos retardados en el sistema regulador glucosa–insulina, por ejemplo, la secreción de insulina estimulada por un nivel elevado de concentración de glucosa, o la producción de glucosa hepática. Por tanto, los retrasos deben tenerse en cuenta al mode-

lar los sistemas. Los enfoques generales incluyen una técnica de división de compartimentos mediante la introducción de variables auxiliares en ecuaciones diferenciales ordinarias y el modelado de ecuaciones diferenciales con retraso de tiempo mediante el uso de retardos explícitos de forma discreta o distribuida.

Los modelos de ecuaciones diferenciales con retraso de tiempo pueden generar una aceptable dinámica utilizando un número mínimo de parámetros. Esta característica permite que dichos modelos desempeñen un papel importante en un número creciente de áreas de estudios sobre diabetes. Tales áreas incluyen el sistema regulador de glucosa-insulina, la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa (IVGTT) y las terapias con insulina.

En [MAKR09] se presenta una revisión extensa de dichos modelos junto con algunos resultados computacionales, así como breves resúmenes de resultados teóricos de modelos para oscilaciones ultradianas de insulina y modelos para pruebas diagnósticas. Se llega a la conclusión en el estudio de que el modelado mediante ecuaciones diferenciales de retardo no solo pueden simular con mayor precisión los problemas de la vida real, sino que también reduce el número de ecuaciones.

En el artículo [CHAL16] se incorporan varios modelos matemáticos orientados al análisis del sistema regulador glucosa/insulina. Tres de dichos modelos son con un retraso de tiempo único, que representa el tiempo que tarda la insulina producida por el páncreas en hacer efecto, o un retraso en la producción de glucosa después de que la insulina haya hecho efecto en el cuerpo. Otros tres modelos son modelos de dos tiempos de retraso y, según los modelos específicos, el retraso tiene lugar en la producción de insulina o en la producción de glucosa. Asimismo, se presenta un nuevo modelo de retardo múltiple. Dicho modelo deriva de los modelos de simple y doble retardo, añadiendo uno extra.

Los modelos comparten las siguientes variables: la cantidad de glucosa en el plasma y el espacio intercelular, G (G_{in} representa la tasa de suministro de glucosa exógena al plasma), la cantidad de insulina en el plasma, I_p , y la cantidad de insulina en el espacio intercelular, I_i . Las variables auxiliares x_1 , x_2 , x_3 , que representan el retraso previamente mencionado entre la insulina en plasma y su efecto sobre la producción de glucosa hepática para un tiempo t_d .

Se incluyen distintas constantes de retardo en los diferentes modelos expuestos. Se describen las constantes del modelo de triple retardo, debido a que es el más completo y el que dio resultados más satisfactorios. Los parámetros constantes τ_0 , τ_1 , τ_2 imitan el retraso en la producción de glucosa hepática, el retraso desde el momento en que el nivel de concentración de glucosa se eleva hasta el momento en que la insulina ha sido transportada al espacio intersticial y se convierte en “insulina remota”, y el retraso en la utilización de la glucosa dependiente de la insulina por las células β , respectivamente.

El modelo de retardo de tres tiempos no solo confirma muchas observaciones experimentales interesantes, sino que también demuestra robustez y produce perfiles de simulación que concuerdan mejor con los datos observados. Como resultado, se llega a la conclusión de que una de las posibles causas de las oscilaciones de la secreción de insulina ultradiana es el retraso en el tiempo de la secreción de insulina simulada por la concentración elevada de glucosa. En la Figura 1.4 y la Figura 1.5 se representan los perfiles de insulina y glucosa para cada modelo.

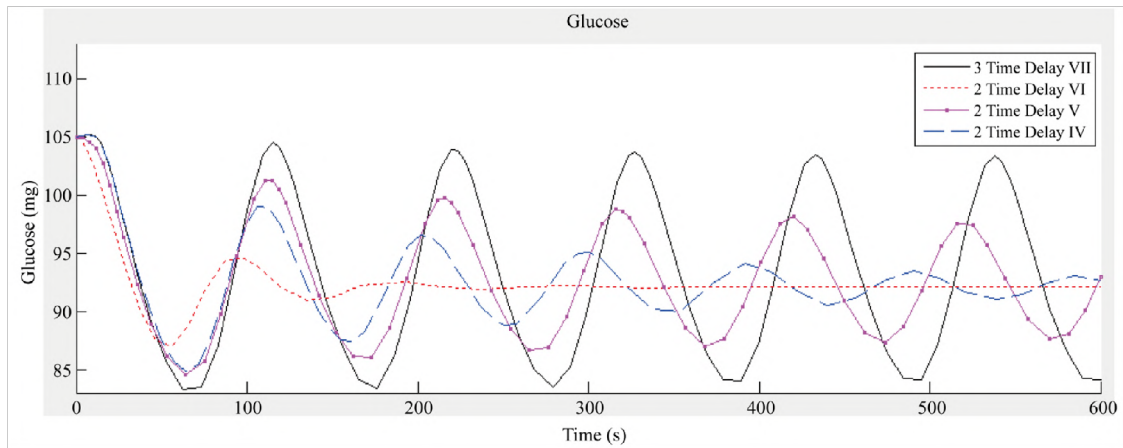


Figura 1.4. Perfiles de glucosa para modelos de doble y triple retardo [CHAL16].

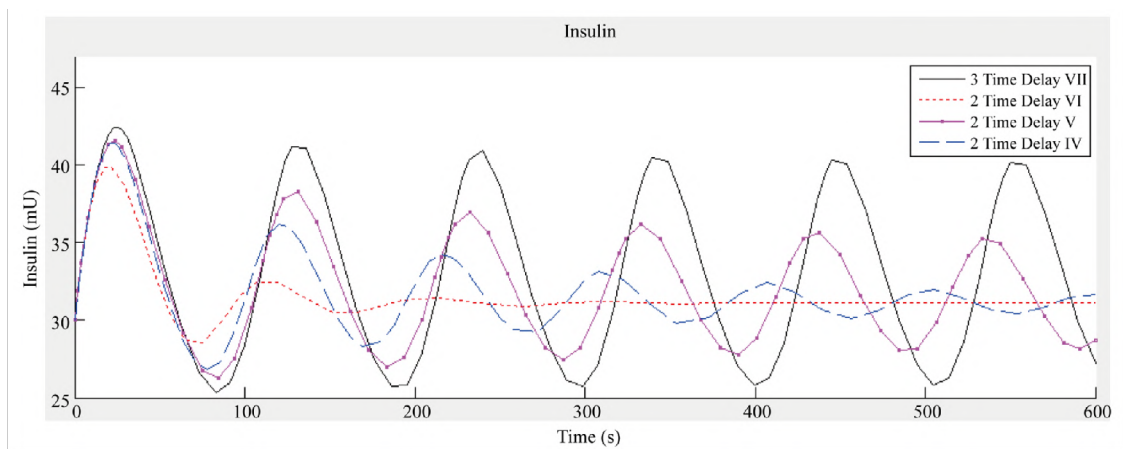


Figura 1.5. Perfiles de insulina para modelos de doble y triple retardo [CHAL16].

Al igual que los modelos de dos tiempos de retraso, los modelos de tres tiempos de retraso también se pueden generalizar para obtener más precisión en la detección de diabetes.

1.7. Alineación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)

Al realizar el presente Proyecto, se tiene en cuenta su alineación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), adoptados por los líderes mundiales en 2015 e incluyendo metas específicas con el fin asegurar que se cumplan en los próximos 15 años.

Los métodos de simulación del sistema glucosa-insulina recogidos y analizados en este proyecto contribuyen a cumplir el objetivo número 3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades. En concreto, el objetivo 3.4 cita: “Para 2030, reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento y promover la salud mental y el bienestar”. Se estima que en 2016 la diabetes fue la causa directa de 1.6 millones de muertes.

Tal y como se detalla en el apartado 1.1, la diabetes afecta a un gran y creciente número de personas en el mundo. Lograr prevenir o contrarrestar los peligrosos efectos que conlleva de una forma más efectiva y fiable, mediante un páncreas artificial totalmente automatizado, contribuiría al bienestar de los pacientes con diabetes y a reducir la mortalidad de la enfermedad.

Capítulo 2

2. Modelado del Sistema Glucosa–Insulina

2.1. Diabetes Mellitus

La Organización Mundial de la Salud define la diabetes mellitus como una enfermedad crónica en la que el páncreas no produce insulina suficiente o en la que el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La fisiopatología de la enfermedad conlleva un deterioro progresivo de la integridad de las células pancreáticas encargadas de la secreción de insulina en respuesta al incremento de la glucosa en sangre [[MEND17](#)].

2.1.1. Insulina

La insulina es una hormona polipeptídica segregada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Dicha hormona interviene en el metabolismo de los nutrientes y facilita la circulación y regulación de la glucosa en sangre. Existen varios tipos de insulina que se dividen en grupos caracterizados por tres parámetros farmacológicos: la rapidez de absorción, instante de máxima actuación y la duración del efecto hipoglucemiante. A continuación se proporciona una breve descripción de los tipos de insulina [[MEND17](#)]:

- **Insulina de acción ultrarrápida:** este tipo de insulina es pura, sin ningún aditivo. El tiempo en el que se produce el pico máximo de actividad no varía con su dosis. Su acción se inicia entre los 5 y los 20 minutos, el máximo efecto se produce transcurrida 1 hora y su duración es de 3 a 4 horas.

- **Insulina de acción rápida:** es utilizada para imitar la secreción postprandial fisiológica y debe ser aplicada previamente a la ingestión de alimentos. Su acción se inicia entre los 30 y los 40 minutos, el máximo efecto se produce entre las 2 y las 4 horas y su duración es de 6 a 8 horas.

- **Insulina de acción intermedia:** sirve para limitar los niveles basales fisiológicos.

- **Insulina de acción prolongada:** ésta tiene un inicio de acción de 4 a 6 horas, su máximo efecto es de 8 a 30 horas y la duración de 24 a 36 horas.

La administración de insulina se utiliza principalmente en personas con diabetes tipo 1, con el objetivo de mantener los niveles de glucosa en sangre entre los límites normales (normoglucemia).

2.1.2. Tipos de Diabetes

En 1997, la American Diabetes Association estableció una clasificación de la enfermedad, distinguiendo entre cuatro tipos de diabetes cuyas características se detallan a continuación [[MORA17](#)].

■ 2.1.2.1. Diabetes tipo 1

Este tipo de diabetes representa aproximadamente el 10% de los casos en el mundo y su aparición es característica en la niñez y la pubertad. Se caracteriza por un defecto en la producción de insulina. El origen de este tipo de diabetes continúa siendo desconocido, aunque se conocen diversos factores que combinados entre sí propensan su aparición:

- **Factor autoinmune:** tal y como se ha detallado en el apartado 2.1.1, la insulina es segregada por las células β del páncreas. Una reacción autoinmune contra este tipo de células ocasionaría que los anticuerpos de la sangre las destruyeran, provocando así una producción deficiente de insulina.

- **Factor genético:** la predisposición por herencia genética a sufrir diabetes es un factor decisivo a la hora de desarrollar la enfermedad.

- **Ambiente tóxico:** los factores externos al organismo, tales como sustancias tóxicas, bacterias y virus, pueden contribuir a desarrollar diabetes.

Para controlar la enfermedad se requiere de administración exógena de insulina.

■ 2.1.2.2. Diabetes tipo 2

Se trata del tipo más común de diabetes, englobando a un 90% de los casos mundiales, y se caracteriza por la utilización ineficaz de la insulina. Se debe en gran medida al sobrepeso, al sedentarismo y a la predisposición genética. Aunque en principio su aparición es más característica de la edad adulta, el número de personas jóvenes que sufren de este tipo de diabetes está aumentando debido al incremento de la obesidad infantil y juvenil.

Aunque las células β en este tipo de pacientes son capaces de producir la cantidad adecuada de insulina, su acción disminuye, provocando un correspondiente aumento de glucemia. Dichas células inicialmente suelen incrementar la producción de insulina para contrarrestar su escasa acción, aunque eventualmente se hace insuficiente.

Este tipo de diabetes puede ser controlada en muchos casos mediante una alimentación adecuada, ejercicio físico y tratamiento farmacológico. Únicamente en casos extremos será necesaria la inyección de insulina para controlar la enfermedad.

■ 2.1.2.3. Diabetes gestacional

Este tipo de diabetes ocurre durante el embarazo, y se caracteriza por la disminución de la acción de la insulina debido a las hormonas segregadas por el organismo de las mujeres en estado. Suele diagnosticarse mediante pruebas prenatales y se controla mediante una dieta adecuada.

■ 2.1.2.4. Diabetes debida a otras causas

Otras causas que desencadenan la aparición de la diabetes son los defectos genéticos, las deficiencias en el páncreas producidas por enfermedades raras, efectos de medicamentos y sustancias químicas, etc. Cabe destacar entre las numerosas clases de este tipo la diabetes MODY y la diabetes LADA, debido a su incidencia cada vez mayor.

- **Diabetes LADA** (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*): aparece en personas adultas y tiene las características propias de la diabetes tipo 1. Se diferencia con ésta en que en la diabetes LADA la destrucción de las células β se produce de forma más gradual, razón por la

cual la diabetes se manifiesta en la edad adulta.

- **Diabetes MODY** (*Maturity Onset Diabetes of the Young*): tiende a presentarse antes de los 25 años de edad. Se propaga de manera hereditaria y es debida a la mutación de un único gen, mostrando síntomas típicos de la diabetes tipo 2.

2.1.3. Tratamiento de la Diabetes

A día de hoy no se ha encontrado cura para la diabetes. Por consiguiente, su tratamiento consiste en normalizar los niveles de glucosa mediante diversos métodos que dependerán del tipo de diabetes, como se ha señalado en el apartado 2.1.2. Los tratamientos más comunes son el tratamiento insulínico y el basado en la dieta y el ejercicio [MORA17].

■ 2.1.3.5. Tratamiento insulínico

Este tratamiento es característico de los pacientes con diabetes tipo 1, aunque también se utiliza en pacientes que sufren de diabetes tipo 2 en los que no es posible controlar la enfermedad únicamente a base de dieta y ejercicio.

Es posible realizar el tratamiento utilizando diferentes tipos de insulina, aunque es frecuente utilizar la denominada **insulina de acción bifásica**, una combinación de insulina de acción rápida e intermedia en distintas proporciones cuyo fin es alcanzar una concentración específica en función de las necesidades del paciente.

El tratamiento insulínico más común en la actualidad es conocido como terapia intensiva. Consiste en administrar un número elvado de dosis de insulina y establecer pautas de alimentación y actividad física con el fin de alcanzar la concentración deseada de azúcar en sangre. Puede realizarse de dos formas: o bien mediante tres o cuatro inyecciones de insulina diarias, o bien mediante la administración continua de insulina. Los sistemas de infusión continua de insulina son dispositivos programables que administran un ritmo continuo de insulina de acción rápida y también permiten la inyección manual de insulina por parte del paciente si fuera necesario. Las bombas de inyección pueden ser de infusión intravenosa o subcutánea.

■ 2.1.3.6. Dieta y ejercicio

Es crucial para los pacientes con diabetes establecer un control nutricional para controlar el correcto balance de los índices de glucemia. Las pautas a seguir varían según el paciente, el tipo y la gravedad de la diabetes que padece; aunque generalmente se establecen rigurosas limitaciones referidas a la ingesta de grasas saturadas. Las grasas saturadas elevan el nivel de colesterol en la sangre, y las personas que padecen diabetes tienen un alto riesgo de sufrir de enfermedades del corazón, de modo que limitar el consumo de este tipo de sustancias puede disminuir dicho riesgo.

La actividad física contribuye de manera excelente a mejorar el metabolismo de insulina y glucosa, entre otras sustancias; por lo que constituye un pilar fundamental en diversos tratamientos, no solo de la diabetes sino de otras enfermedades metabólicas. El aumento de sensibilidad a la insulina y la mayor demanda de glucosa que ocasiona el ejercicio, sin embargo, obligan a una planificación detallada de la intensidad y la duración de la actividad física, con el fin de evitar hipoglucemias.

2.2. Metabolismo de la Glucosa

El desarrollo de un modelo matemático que describa los niveles de glucosa en sangre comienza con comprender los factores que alteran el normal metabolismo de la glucosa en la población [HIPS09].

2.2.1. Respuesta al Estrés

La respuesta al estrés se refiere a los cambios hormonales, inmunológicos y metabólicos que ocurren tras una lesión, trauma o enfermedad. Se trata de una respuesta coordinada entre los sistemas inmune y neuroendocrino que causa un estado catabólico diseñado para estimular y promover el proceso de curación. Cuando la lesión es menor, sus efectos son beneficiosos. Sin embargo, en el caso de una lesión severa, sus efectos pueden ser perjudiciales, causando diversos daños en el organismo. La respuesta al estrés depende en cada caso del tipo, duración y magnitud del daño en cuestión, así como la experiencia previa del paciente con dicho daño.

■ 2.2.1.1. Catecolaminas

Las catecolaminas (también llamadas aminohormonas) son un grupo de hormonas que incluyen la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, derivados del aminoácido L-tirosina. Tanto la adrenalina como la noradrenalina están presentes en el sistema nervioso simpático y la médula adrenal. La médula adrenal se dedica principalmente a segregar adrenalina al torrente sanguíneo, mientras que el sistema nervioso utiliza la noradrenalina para transportar los impulsos nerviosos a los órganos efectores.

La adrenalina y la noradrenalina se clasifican como agentes simpáticos. Se adhieren a los receptores adrenérgicos α y β en los órganos. Causan vasoconstricción, selectiva en el caso de la adrenalina: la adrenalina causará la dilatación de los vasos sanguíneos para abastecer a los pulmones y el hígado. También causan el incremento de los niveles de ácidos grasos. La adrenalina también incrementa el ritmo y fuerza de contracción del corazón.

El efecto directo de niveles elevados de adrenalina en la producción de glucosa hepática parece transitorio: ambos fenómenos son independientes, aunque la adrenalina modula directamente la glucogenólisis e indirectamente afecta a la gluconeogénesis mediante el incremento de los sustratos requeridos para dicho proceso (como la alanina, el ácido láctico y el glicerol). Junto con otros precursores gluconeogénicos, el hígado incrementará su ritmo de gluconeogénesis.

La habilidad de la adrenalina para elevar el nivel de glucosa no es tan potente como dicha habilidad en otras hormonas glucoreguladoras. Su rol es principalmente el de neurotransmisor, aunque alcanzado un cierto nivel de adrenalina (1800 pg/ml) se observa la supresión de los niveles de insulina del plasma y la elevación de los niveles de glucosa en sangre.

Durante la cirugía y el inmediato posoperatorio se observa un incremento en las catecolaminas, superando los umbrales requeridos para alterar la secreción de insulina y resistencia, y la producción endógena de glucosa. Típicamente, sin embargo, las catecolaminas regresarán a sus niveles previos a la cirugía a las 48 horas.

■ 2.2.1.2. Cortisol

El cortisol es una hormona esteroidea liberada por la corteza adrenal. Hay dos receptores corticosteroides cerebrales específicos: los mineralocorticoides están ocupados prácticamente en todo momento incluso a niveles basales de la circulación de esteroides. Los glucocorti-

coides se mantienen ocupados únicamente en periodos críticos de estrés y se encargan de regular la actividad hipotalámica-pituitaria-suprarrenal y la del sistema nervioso simpático.

El cortisol es un mediador clave de las acciones catabólicas en la respuesta al estrés. Promueve la descomposición de las proteínas y la glucogénesis hepática mientras reduce la absorción periférica de glucosa con el fin de que la misma pueda administrarse en el cerebro y la médula espinal. El cortisol también incrementa la resistencia de la insulina en tejidos hepáticos y periféricos mediante la disminución de sus efectos post-receptores, además de promover la lipólisis que proporciona sustratos adicionales para la glucogénesis. Sin embargo, inhibe la liberación de catecolaminas, potentes agentes hiperglucémicos.

■ 2.2.1.3. Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento simula la síntesis de proteínas y la lipólisis, inhibe la proteólisis e incrementa la resistencia periférica de la insulina y la glucogenólisis. Sintetizada en la glándula pituitaria, la hormona del crecimiento es un aminoácido de tipo 191 con un peso molecular de 22 kDa. Su liberación es controlada por las hormonas somatostatina y grelina. Se segrega en un patrón pulsátil tras el inicio del sueño y tras la ingesta de alimentos.

Las concentraciones pico en el plasma varían entre 5 y 35 ng/mL y se mantienen típicamente dos horas hasta regresar a su nivel basal (< 3 ng/mL). La cantidad y patrón de segregación de esta hormona cambia a lo largo de la vida: los adultos experimentan una media de 5 picos al día, mientras que los niños y adolescentes suelen llegar a los 8 (además de tener un nivel basal más alto).

Durante una enfermedad, la pérdida del normal ritmo circadiano de la hormona del crecimiento (además de su incremento crónico) puede llegar a crear una diferencia significativa en el metabolismo de la glucosa, debido a su influencia en el factor de crecimiento de la circulación de insulina y similares.

■ 2.2.1.4. Glucagón

El glucagón es una hormona catabólica segregada por células α en el páncreas. su función principal es contrarrestar los efectos de la insulina, protegiendo contra la hipoglucemia. Se segrega en la vena porta hepática y sus acciones ocurren principalmente en el hígado, promoviendo glucogenólisis y glucogénesis. Otras hormonas del estrés (epinefrina, hormona del crecimiento y cortisol) estimulará la liberación de glucagón. En un hombre, los niveles de glucagón en el plasma varían entre 20 y 100 pg/mL.

Las acciones de las hormonas del estrés pueden producir fácilmente un estado hiperglucémico: estas hormonas incrementan la producción endógena de glucosa, reprimen la liberación de insulina, y disminuyen la absorción de glucosa. Las acciones anti-hiperglucémicas de estas hormonas se ven superadas por sus efectos catabólicos. El incremento de glucosa en la circulación y la incapacidad de la glucosa y la insulina de promover su absorción resultan en hiperglucemia durante el estrés.

2.3. Modelo del Sistema Glucosa-Insulina

Con el fin de describir la interacción entre la glucosa y la insulina y llegar a comprender el funcionamiento del organismo, existen modelos matemáticos para describir el comportamiento de dicho proceso biológico. Se desea alcanzar una descripción lo más detallada posible para ser capaces de gestionar y prevenir las complicaciones derivadas de la diabetes.

Uno de los primeros modelos en los procesos fisiológicos fue el modelo de Ackerman, que data de la década de 1960. Se trata de un modelo lineal usado como método para la detec-

ción de la diabetes que consta de dos únicas partes: la descripción de la cinética de la glucosa y la descripción de la cinética de la insulina.

2.3.1. Modelo de Cobelli

El esquema del sistema glucosa-insulina está representado por un modelo con 6 subsistemas, que incluye 14 ecuaciones que describen la relación entre las concentraciones plasmáticas (glucosa G e insulina I), los flujos de glucosa (secreción S , y degradación P). Para la descripción del sistema matemático, las interacciones se representan por medio de subsistemas. La dinámica de cada subsistema viene descrito en [\[DALL07\]](#) y [\[MORA17\]](#).

2.3.2. Simulador T1DMS UVA/Padova

El simulador UVA/Padova para diabetes mellitus tipo 1 es un modelo informático del sistema metabólico humano basado en la dinámica de la glucosa-insulina en sujetos humanos. El T1DMS se ha utilizado ampliamente para el desarrollo del sistema de páncreas artificial. Varias bombas estándar y sensores se implementan en el modelo, y los dispositivos comerciales se han aplicado para la optimización y para pruebas. Además, se cumple el principio de reproductividad, demostrando su seguridad y eficacia en condiciones reales.

El software utilizado en el ensayo [\[MEND17\]](#) dispone de una población de 30 personas: 10 adultos, 10 adolescentes y 10 niños. El simulador se basa en archivos y estructuras para describir escenarios de simulación, en donde se asigna la cantidad del alimento, la hora de la ingesta y tiempo de duración de la simulación, el hardware presenta la bomba de insulina y el sensor de glucosa, los parámetros metabólicos del modelo y muestra la gráfica de glucosa en la sangre. Se implementa un identificador de orden completo y un identificador de orden reducido para la identificación de la señal de glucosa obtenida del simulador.

2.4. Modelo de John Sorensen

El modelo del metabolismo de la glucosa de John Sorensen se describe en el artículo [\[HIPS09\]](#), y tiene como fin describir el metabolismo de la glucosa durante periodos de estrés. El modelo fue publicado como un conjunto de 22 ecuaciones diferenciales no lineales de primer orden e invariantes en el tiempo describiendo la interacción de la glucosa, la insulina y el glucagón. Cada subsistema divide el cuerpo en varios compartimentos representando el espacio sanguíneo de uno o varios tejidos biológicos. El influjo o derrame de masa se modela para cada compartimento.

Capítulo 3

3. Modelados Matemáticos

3.1. Introducción

En las últimas décadas numerosos investigadores y científicos han diseñado y desarrollado una gran variedad de modelos estadísticos, y matemáticos con el fin de simular y comprender los aspectos de la diabetes que incluye la dinámica de la glucosa en sangre así como la evolución de la insulina. El fin último es el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de la diabetes como sus complicaciones.

La investigación se centra en aspectos específicos de la diabetes, como la dinámica de la glucosa e insulina, y en la simulación de páncreas artificiales, así como en los algoritmos informáticos que modelan los procesos fisiológicos.

Dado que existe un creciente énfasis en los trastornos de la sensibilidad de los tejidos a la metabolización de la insulina en las patologías como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares, la cuantificación de la sensibilidad a la insulina a partir de pruebas no invasivas ha adquirido una mayor importancia en la investigación fisiológica. De entre los procedimientos experimentales en la estimación de la sensibilidad a la insulina en un paciente el denominado IVGTT (prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa) es el que tiene un gran interés.

El modelo fisiológico que se ha utilizado en la interpretación del IVGTT desde los ochenta es el método conocido como el modelo Mínimo.

En este modelo Mínimo de Bergman ([[BERG79](#)], [[BERG05](#)]) originariamente según sus autores, debe ser considerado como un sistema compuesto de dos partes separadas.

La primera describe la evolución de la concentración plasmática de glucosa en el tiempo, donde la concentración de insulina en plasma es considerada como una función desconocida.

Y una segunda parte que describe la concentración de insulina en plasma en función del tiempo, representando la liberación de la dinámica de la insulina pancreática en respuesta al estímulo de un aporte de glucosa. En esta segunda parte la concentración de glucosa en plasma se considera de modo análogo como una función desconocida.

Los autores proponen que el ajuste de los parámetros del modelo se debe llevar a cabo en dos pasos: (a) utilizando la concentración de insulina registrada como entrada de datos con el fin de obtener los parámetros de las dos primeras ecuaciones propuestas y (b) a su vez utilizar las mediciones de glucosa como datos de entrada para obtener los parámetros de la tercera ecuación.

Como el sistema glucosa–insulina es un sistema fisiológico dinámico integrado, se debe describir desde el punto de vista matemático como un sólo conjunto. La descripción unificada favorece el proceso de ajuste de parámetros mediante un único paso.

3.2. Modelo de Ackerman

El comienzo de la modelización de los procesos fisiológicos que tienen lugar durante la metabolización de la glucosa se deben a Ackerman y su equipo [ACKE64], que en la década de los años 1960 introdujeron un modelo pionero: un método para la detección de la diabetes.

Se trata de un modelo que se basa en la prueba OGTT (tolerancia oral a la glucosa). Esta prueba médica consiste en diagnosticar si se padece diabetes o cuadros metabólicos relacionados, como la resistencia a la insulina. En dicha prueba el paciente debe estar en ayunas durante un período de 8 a 10 horas, después del cual se realizan las mediciones de las concentraciones de glucosa e insulina en sangre.

A continuación, el paciente ingiere una solución que contiene 75 g de glucosa de forma oral. Se toman mediciones después de esta ingesta durante un periodo de tres horas.

Los datos de esta prueba son los utilizados en el modelo de Ackerman y sirven para diagnosticar la enfermedad.

La dificultad de este método de análisis de la diabetes es la falta de criterios aceptados universalmente para la interpretación de los resultados de la prueba a la tolerancia de la glucosa.

Aún cuando el sistema regulador de glucosa en el cuerpo humano es muy complejo, la idea principal del modelo es desarrollar un modelo simple con pocos parámetros que se puedan ajustar a datos extraídos con la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT).

A mediados de los años 60's fueron los doctores Ackerman, Molnar y Gatewood [ACKE64], quienes establecieron un criterio muy fiable para la interpretación de los resultados del test OGTT. De su descubrimiento nació un modelo sencillo que desarrollaron para el sistema regulador de glucosa en sangre. El objetivo del equipo de Ackerman era construir un modelo que describiera con precisión el sistema regulador de la glucosa en sangre durante la prueba de tolerancia a la glucosa, y se obtuviera tras un número reducido de parámetros la información que distinguiese a individuos sanos, casos leves de diabetes, o individuos propensos a padecer la enfermedad.

3.2.1. Modelo Matemático

El modelo es muy simple ya que requiere un número limitado de muestras de sangre durante la prueba OGTT. Da origen a un sistema de ecuaciones diferenciales prestando atención a dos concentraciones:

- (a) la concentración sanguínea de glucosa $G(t)$, y
- (b) la concentración de insulina en plasma $I(t)$.

La concentración de insulina se puede ver como el complejo de hormonas en el cuerpo que tienen efecto sobre la regulación de los niveles de glucosa en sangre.

Las hormonas que hacen disminuir la concentración de glucosa se consideran hormonas que incrementan $I(t)$, mientras que las que intensifican la concentración de glucosa, como el cortisol, se pueden considerar hormonas que disminuyen $I(t)$.

El modelo básico viene descrito por la ecuaciones:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= F_1(G(t), I(t)) + J(t) \\ \frac{dX(t)}{dt} &= F_2(G(t), I(t)) \end{aligned} \quad (3.2.1)$$

La dependencia de las funciones F_1 y F_2 respecto de las variables G e I viene determinada por los valores de G e I en el instante t . La función $J(t)$ es la rapidez externa con la que aumenta la concentración de glucosa en la sangre.

Se considera que al realizar la prueba OGTT, el paciente va en ayunas y G e I alcanzan los denominados valores basales G_b e I_b . Esto significa que $F_1(G_b, I_b) = 0$ y $F_2(G_b, I_b) = 0$.

Si se realiza el desarrollo en serie de Taylor en el punto (G_b, I_b) de las funciones F_1 y F_2 se tiene:

$$\begin{aligned} F_1(G(t), I(t)) &= F_1(G_b, I_b) + \frac{dF_1}{dG}(G_b, I_b)(G(t) - G_b) + \frac{dF_1}{dI}(G_b, I_b)(I(t) - I_b) + e_1 \\ F_2(G(t), I(t)) &= F_2(G_b, I_b) + \frac{dF_2}{dG}(G_b, I_b)(G(t) - G_b) + \frac{dF_2}{dI}(G_b, I_b)(I(t) - I_b) + e_2 \end{aligned}$$

donde los términos e_1 y e_2 son muy pequeños respecto de $(G(t) - G_b)$ y de $(I(t) - I_b)$. Por tanto, si G e I no varían demasiado respecto de G_b y de I_b , se pueden despreciar los términos e_1 y e_2 , resultando las ecuaciones:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= \frac{dF_1}{dG}(G_b, I_b)(G(t) - G_b) + \frac{dF_1}{dI}(G_b, I_b)(I(t) - I_b) + J(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{dF_2}{dG}(G_b, I_b)(G(t) - G_b) + \frac{dF_2}{dI}(G_b, I_b)(I(t) - I_b). \end{aligned} \quad (3.2.2)$$

En principio, no se conoce cómo determinar las cantidades:

$$\frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial G} \quad \frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial I} \quad \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial G} \quad \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial I}.$$

Se puede determinar el signo de las derivadas parciales por el conocimiento de la fisiología de la glucosa y la insulina. Atendiendo al significado biológico se establecen los siguientes signos:

- Un aumento de la glucosa en la sangre por encima de su nivel basal estimula la captación de glucosa por los tejidos, disminuyendo la concentración de glucosa en sangre y el almacenamiento de los excesos de ésta en forma de glucógeno en el hígado. En esta situación dG/dt es negativa, puesto que la concentración de glucosa se encuentra por encima del nivel basal. En consecuencia $\frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial G} = -p_1$ debe ser negativa.
- De modo similar, $\frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial I} = -p_2$ debe ser negativa, ya que un aumento en la concentración de insulina facilita la captación de glucosa por los tejidos e hígado: si $I(t) > I_b$, los niveles de glucosa en sangre tenderán a disminuir, lo que facilita la asimilación de la misma por parte de los tejidos e incrementa la tasa con la que la glucosa se convierte en glucógeno.
- Un aumento de la concentración de glucosa da como resultado la liberación de insulina y demás hormonas reguladoras, mientras que los aumentos en la concentración de éstas dan como único resultado el aumento del metabolismo para la eliminación de dicha

concentración hormonal elevada. Estos hechos fisiológicos implican que el valor $\frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial G} = p_4$ debe ser positivo, puesto que un valor positivo de $G(t) > G_b$ lleva a las glándulas endocrinas a secretar aquellas hormonas que tienden a incrementar $I(t)$.

- En último lugar, $\frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial I} = -p_3$ debe ser negativa, ya que la concentración de hormonas en la sangre decrece mediante el metabolismo hormonal.

En resumen, del conocimiento de la fisiología de la glucosa y la insulina se puede determinar:

$$\left| \begin{array}{ll} \frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial G} = -p_1 < 0 & \frac{\partial F_1(G_b, I_b)}{\partial I} = -p_2 < 0 \\ \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial G} = p_4 > 0 & \frac{\partial F_2(G_b, I_b)}{\partial I} = -p_3 < 0. \end{array} \right. \quad (3.2.3)$$

donde p_1, p_2, p_3 y p_4 son constantes positivas.

Como las expresiones de las derivadas son ecuaciones diferenciales de primer orden para G e I , y puesto que la prueba OGTT mide únicamente la concentración de glucosa en la sangre, es deseable eliminar la variable $I(t)$ para obtener $G(t)$. Se deriva respecto de t y se obtiene

$$\left| \quad \quad \quad G''(t) = -p_1 G'(t) - p_2 I'(t) + J'(t) \quad (3.2.4) \right.$$

que sustituyendo $I'(t)$ se deduce

$$\left| \quad \quad \quad G''(t) = -p_1 G'(t) - p_2 p_4 (G(t) - G_b) + p_2 p_3 (I(t) - I_b) + J'(t) \right.$$

y como $p_2(I(t) - I_b) = -G'(t) - p_1(G(t) - G_b) + J(t)$, resulta:

$$\left| \quad \quad \quad G''(t) = -p_1 G'(t) + p_3(-G'(t) - p_1(G(t) - G_b) + J(t)) - p_2 p_4 (G(t) - G_b) + J'(t) \quad (3.2.5) \right.$$

que operando

$$\left| \quad \quad \quad G''(t) + (p_1 + p_3) G'(t) + (p_1 p_3 + p_2 p_4) (G(t) - G_b) = p_3 J(t) + J'(t). \quad (3.2.6) \right.$$

Esta ecuación diferencial se reescribe como:

$$\left| \quad \quad \quad \frac{d^2 G(t)}{dt^2} + 2\alpha \frac{dG(t)}{dt} + \omega_0^2 (G(t) - G_b) = S(t) \quad (3.2.7) \right.$$

$$\left| \quad \quad \quad \alpha = \frac{1}{2} (p_1 + p_3) \quad \omega_0^2 = p_1 p_3 + p_2 p_4 \quad S(t) = p_3 J(t) + \frac{dJ(t)}{dt}. \right.$$

Se observa que la expresión del segundo miembro de la ecuación, $S(t)$, es cero excepto en un corto intervalo de tiempo en el que se ingiere la dosis de glucosa. En los estudios de análisis se supone que $t = 0$ es el tiempo en el cual la dosis de glucosa se ha ingerido completamente. Por tanto, para $t \geq 0$, la función $G(t)$ satisface la ecuación lineal de segundo grado:

$$\left| \quad \quad \quad \frac{d^2 G(t)}{dt^2} + 2\alpha \frac{dG(t)}{dt} + \omega_0^2 G(t) = \omega_0^2 G_b \quad (3.2.8) \right.$$

$$\left| \quad \quad \quad \alpha = \frac{1}{2} (p_1 + p_3) \quad \omega_0^2 = p_1 p_3 + p_2 p_4. \right.$$

Si se considera la desviación $g(t) = G(t) - G_b$ del nivel de glucosa en la sangre de un paciente con respecto a la concentración óptima (glucosa basal), se tiene la ecuación diferencial lineal homogénea:

$$\begin{aligned} \frac{d^2 g(t)}{dt^2} + 2\alpha \frac{dg(t)}{dt} + \omega_0^2 g(t) &= 0 \\ \alpha &= \frac{1}{2}(p_1 + p_3) \quad \omega_0^2 = p_1 p_3 + p_2 p_4. \end{aligned} \quad (3.2.9)$$

Las ecuaciones diferenciales (3.2.8) y (3.2.9) tienen coeficientes positivos, y por tanto, por definición de estabilidad de un polinomio característico las raíces son complejas con parte real negativa o raíces reales negativas.

Ello conduce a un sistema con equilibrio estable y las soluciones verifican que $G(t) \rightarrow G_b$ e $I(t) \rightarrow I_b$ cuando $t \rightarrow \infty$. Esto es, el modelo predice que las concentraciones de glucosa e insulina tienden a regresar a sus niveles óptimos.

Las soluciones $G(t)$ de la ecuación diferencial (3.2.8) son de tres tipos dependiendo de si $\alpha^2 - \omega_0^2$ es negativo, cero o positivo, que corresponde respectivamente a un sistema subamortiguado, críticamente amortiguado o subamortiguado. Véase el ejemplo siguiente.

En el caso de ser un sistema subamortiguado $\alpha^2 - \omega_0^2 < 0$, entonces las raíces de la ecuación característica son raíces complejas conjugadas con parte real negativa, siendo la solución

$$\begin{aligned} G(t) &= G_b + g(t) = G_b + A e^{-\alpha t} \cos(\omega t - \varphi) \\ \alpha &= \frac{1}{2}(p_1 + p_3) \quad \omega_0^2 = p_1 p_3 + p_2 p_4. \\ \omega^2 &= \omega_0^2 - \alpha^2 = p_1 p_3 + p_2 p_4 - \frac{1}{4}(p_1 + p_3)^2. \end{aligned} \quad (3.2.10)$$

Dicha ecuación contiene cinco incógnitas que son constantes: G_b , A , α , ω y φ .

(a) Se pueden determinar partiendo de la concentración de glucosa en sangre del paciente en el momento de recibir la dosis de glucosa que es G_b . Se toman cuatro mediciones adicionales G_1 , G_2 , G_3 y G_4 de la concentración de glucosa en la sangre del paciente en los tiempos respectivos t_1 , t_2 , t_3 y t_4 y es posible determinar A , α , ω y φ a partir de las cuatro ecuaciones:

$$G_k = G_b + A e^{-\alpha t_k} \cos(\omega t_k - \varphi) \quad k = 1, 2, 3, 4. \quad (3.2.11)$$

(b) Otro método para determinar las constantes G_b , A , α , ω y φ consiste en tomar n mediciones G_1, G_2, \dots, G_n de la concentración de glucosa en sangre del paciente en los tiempos t_1, t_2, \dots, t_n (siendo un valor característico $n = 6, 7$). Después se encuentran los valores óptimos para dichas constantes de modo que se minimice el error de mínimos cuadrados:

$$E = \sum_{k=1}^n (G_k - (G_b + A e^{-\alpha t_k} \cos(\omega t_k - \varphi)))^2. \quad (3.2.12)$$

El primer método permite encontrar valores de G_b , A , α , ω y φ tales que satisfagan exactamente la ecuación de $G(t)$ en cuatro puntos t_1, t_2, t_3 y t_4 .

El segundo método es preferible al primero puesto que la ecuación de $G(t)$ es solamente una expresión aproximada para $G(t)$ y en general ofrece una mejor aproximación de los datos en el intervalo completo, ya que implica más mediciones.

Ackerman y su grupo de investigación observaron en un gran número de experimentos que un pequeño error de medición en G podría producir un error muy grande en α . Razón por la cual no es confiable cualquier criterio de diagnóstico de diabetes que involucre al parámetro α . En cambio el parámetro ω_0 , la frecuencia angular natural del sistema, fue relativamente insensible a los errores experimentales en la mediciones de G . Por consiguiente, se puede considerar a ω_0 como el descriptor básico en la respuesta a una prueba de tolerancia a la glucosa, dado por

$$\omega_0^2 = \omega^2 + \alpha^2 \quad T_0 = \frac{2\pi}{\omega_0} \quad (3.2.13)$$

donde T_0 es el periodo natural del sistema. Encontraron, en concreto que el periodo natural resultaba ser un predictor de diabetes a partir de los experimento de Ackerman. En particular, encontraron que si.

$$\begin{cases} T_0 < 4 \text{ horas} & \text{Paciente normal} \\ T_0 < 4 \text{ horas} & \text{Paciente propenso a una diabetes leve} \end{cases} \quad (3.2.14)$$

Un inconveniente de este modelo es que en ocasiones no se ajusta bien a los valores obtenidos en el periodo de 3 a 5 horas después de la ingestión de la dosis de glucosa.

Esto indica que algunas variables como la epinefrina (la cual es parte de los mecanismos de emergencia para incrementar rápidamente la concentración de glucosa en sangre en momentos de hipoglucemia extrema) y el glucagón desempeñan un papel importante en ese tiempo, de modo que dichas variables deberían ser incluidas por separado en el modelo, y no globalizadas junto con la insulina. De hecho, la evidencia indica que los niveles de epinefrina pueden aumentar fuertemente durante la fase de recuperación de la respuesta al OGTT, una vez que los niveles de glucosa disminuyen más allá de los niveles en el periodo de ayuno.

3.2.2. Simulación

■ Problema 3.2.1.

Un paciente que llega a un Hospital después de una noche de ayuno presentando una concentración de glucosa en la sangre de 70 mg/dl (miligramos de glucosa por decilitro de sangre). Ingiere una cantidad grande de glucosa y presenta unas concentraciones glucósicas en la sangre de 96, 65 y 76 ml/dl después de 1, 2 y 3 horas, respectivamente.

(a) Calcúlese la función $G(t) = G_0 + A e^{-\alpha t} \cos(\omega t - \varphi)$ por ajuste de mínimos cuadrados, tomando $G_b = 70$ mg/dl.

(b) Aplicando el modelo de Ackerman, demuéstrese que el paciente es una persona sana ($T_0 < 4$).

(c) Representétese la gráfica de la glucosa $G(t)$ junto con la concentración en ayunas G_b .

SOLUCIÓN

(a)

Tabla de datos

t (horas)	Concentración de glucosa (mg / dl)
1	96
2	65
3	76

La ecuación que determina la concentración de glucosa en la sangre según el modelo de Ackerman es

$$G(t) = G_0 + A e^{-\alpha t} \cos(\omega t - \varphi) \quad \omega_0^2 = \omega^2 + \alpha^2.$$

Se realiza un ajuste por mínimos cuadrados con dicha función partiendo de la tabla de datos y se obtiene:

$$\{A \rightarrow 116.356, \alpha \rightarrow 1.3484, \omega \rightarrow 3.14159, \varphi \rightarrow 2.59307\}$$

$$G(t) = 70 + 116.356 e^{-1.3484 t} \cos(3.14159 t - 2.59307).$$

de donde

$$\omega_0 = \sqrt{11.6878} = 3.41874 \quad \Rightarrow \quad T_0 = \frac{2\pi}{\omega_0} = \frac{2\pi}{3.41874} = 1.83787 < 4.$$

$$\alpha^2 - \omega_0^2 = 1.3484^2 - 3.41874^2 < 0.$$

El paciente es normal de acuerdo con el modelo de Ackerman.

(b)

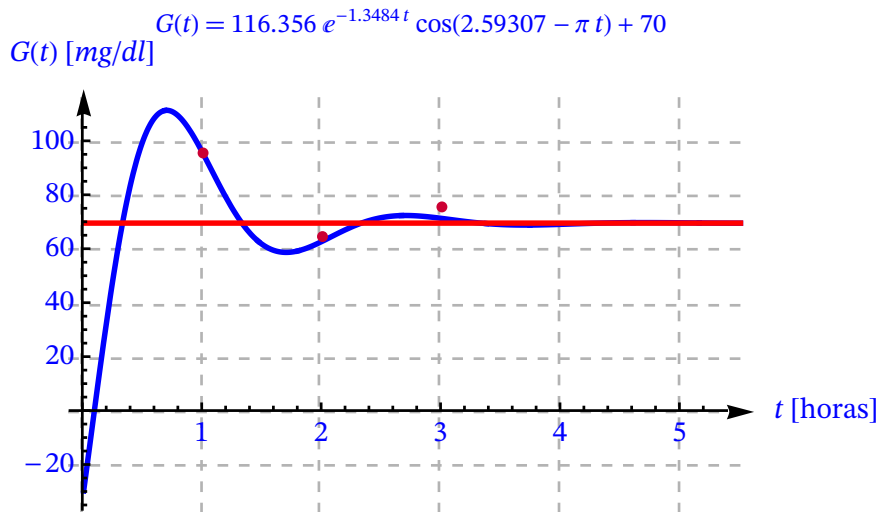
$$\{A \rightarrow 116.356, \alpha \rightarrow 1.3484, \omega \rightarrow 3.14159, \varphi \rightarrow 2.59307\}$$

$$11.6878$$

$$\{3.41874, 1.83787\}$$

$$\{-29.2858, 95.7801, 63.3061, 71.7381\}$$

(c)



■ **Problema 3.2.2.** ([BRAU92])

Se realiza la prueba OGTT (test o prueba de tolerancia oral a la glucosa–*Oral Glucose Tolerance Test*). A dos pacientes en un Hospital para aplicar el modelo de Ackerman y determinar si son pacientes normales o proclives a una diabetes leve. Después de ingerir una cantidad grande de glucosa presentan los siguientes valores de glucosa en sangre:

Paciente A		Paciente B	
t [horas]	$G(t)$ [mg/dl]	t [horas]	$G(t)$ [mg/dl]
0	70	0	100
0.5	150	0.5	185
0.75	165	0.75	210
1	145	1	220
1.5	90	1.5	195
2	75	2	175
2.5	65	2.5	105
3	75	3	100
4	80	4	85
6	75	6	90

(a) Calcúlese la función $G(t) = G_b + A e^{-\alpha t} \cos(\omega t - \varphi)$, en cada paciente, por ajuste de mínimos cuadrados tomando las variables G_b , A , α , ω , φ .

Aplíquese el modelo de Ackerman para determinar si el paciente es una persona sana ($T_0 < 4$) o una persona con diabetes ($T_0 > 4$).

(b) Representétese la gráfica de la glucosa $G(t)$ junto con la concentración en ayunas G_b de cada paciente.

SOLUCIÓN

(a)

La ecuación que determina la concentración de glucosa en la sangre según el modelo de Ackerman es

$$G(t) = G_0 + A e^{-\alpha t} \cos(\omega t - \varphi) \quad \omega_0^2 = \omega^2 + \alpha^2.$$

Se realiza un ajuste por mínimos cuadrados con dicha función partiendo de la tabla de datos y se obtiene para cada paciente.

• Paciente A

$$\{G_b \rightarrow 79.1814, A \rightarrow -171.547, \alpha \rightarrow 0.992724, \omega \rightarrow 1.81274, \varphi \rightarrow 4.77408\}$$

$$G(t) = 79.1814 - 171.547 e^{-0.992724 t} \cos(4.77408 - 1.81274 t)$$

de donde

$$\omega_0 = \sqrt{\omega^2 + \alpha^2} = \sqrt{1.81274^2 + 0.992724^2} = 2.06677$$

$$T_0 = \frac{2\pi}{\omega_0} = \frac{2\pi}{2.06677} = 3.04011 < 4.$$

$$\alpha^2 - \omega_0^2 = 0.992724^2 - 2.06677^2 < 0.$$

El paciente es normal de acuerdo con el modelo de Ackerman.

• Paciente B

$$\{G_b \rightarrow 95.2124, A \rightarrow 263.153, \alpha \rightarrow 0.633491, \omega \rightarrow 1.03037, \varphi \rightarrow 1.56207\}$$

$$G(t) = 263.153 e^{-0.633491 t} \cos(1.56207 - 1.03037 t) + 95.2124$$

de donde

$$\omega_0 = \sqrt{\omega^2 + \alpha^2} = \sqrt{1.03037^2 + 0.633491^2} = 1.20953$$

$$T_0 = \frac{2\pi}{\omega_0} = \frac{2\pi}{1.20953} = 5.19473 > 4.$$

$$\alpha^2 - \omega_0^2 = 0.633491^2 - 1.20953^2 < 0.$$

El paciente es diabético de acuerdo con el modelo de Ackerman.

Paciente A

t [horas]	$G(t)$ [mg/dl]
0	70
0.5	150
0.75	165
1	145
1.5	90
2	75
2.5	65
3	75
4	80
6	75

$$\{G_b \rightarrow 79.1814, A \rightarrow -171.547, \alpha \rightarrow 0.992724, \omega \rightarrow 1.81274, \varphi \rightarrow 4.77408\}$$

$$79.1814 - 171.547 e^{-0.992724 t} \cos(4.77408 - 1.81274 t)$$

$$\{\omega_0 = 2.06677, T_0 = 3.04011\}$$

Paciente B

t [horas]	$G(t)$ [mg/dl]
0	100
0.5	185
0.75	210
1	220
1.5	195
2	175
2.5	105
3	100
4	85
6	90

$\{G_b \rightarrow 95.2124, A \rightarrow 263.153, \alpha \rightarrow 0.633491, \omega \rightarrow 1.03037, \varphi \rightarrow 1.56207\}$

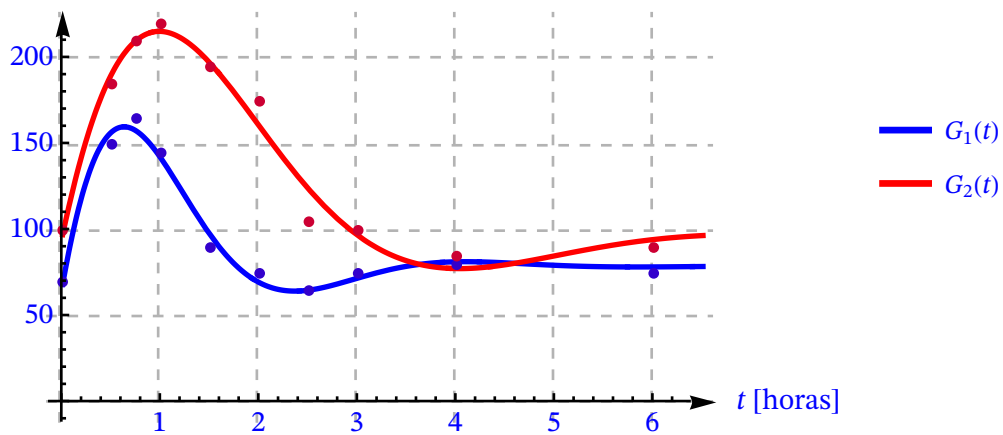
$$263.153 e^{-0.633491 t} \cos(1.56207 - 1.03037 t) + 95.2124$$

$$\{\omega_0 = 1.20953, T_0 = 5.19473\}$$

(b)

$$\begin{cases} G_1(t) = 79.1814 - 171.547 e^{-0.992724 t} \cos(4.77408 - 1.81274 t) \\ G_2(t) = 263.153 e^{-0.633491 t} \cos(1.56207 - 1.03037 t) + 95.2124 \end{cases}$$

$G(t)$ [mg/dl]



3.3. Modelado Mediante Ecuaciones Diferenciales Ordinarias

El modelo glucosa-insulina utilizado en [CHAL16] fue desarrollado originalmente por Sturis. El propósito del modelo era mostrar las lentas oscilaciones que tienen lugar dentro del páncreas y el hígado, y podría dar una idea de cómo pueden conducir a la diabetes si no funcionan correctamente.

La secreción de insulina en el sistema glucosa-insulina se produce de forma oscilatoria en un intervalo de 50 a 150 minutos. Existen dos retrasos en el tiempo: uno se debe a la acción eléctrica dentro de las células β tras la estimulación de la glucosa para liberar insulina; el segundo retraso de tiempo representa el efecto retardado de la insulina sobre la glucosa hepática.

Hay tres circuitos de retroalimentación en este modelo: la glucosa estimula la secreción de insulina pancreática, la insulina estimula la captación de glucosa e inhibe la producción de glucosa hepática, y la glucosa aumenta su propia captación. El sistema también incluye dos retrasos de tiempo importantes: el primero es el hecho de que la acción fisiológica de la insulina después de la utilización de glucosa está correlacionada con la concentración de insulina; el segundo está asociado con el lapso de tiempo entre la aparición de insulina en el plasma y su efecto inhibitorio sobre la producción de glucosa hepática.

3.3.1. Modelo Matemático

El modelo tiene tres variables principales: la cantidad de glucosa en el plasma y el espacio intercelular, G , la cantidad de insulina en el plasma, I_p , y la cantidad de insulina en el espacio intercelular, I_i . Además de las tres variables principales, hay otras tres, x_1 , x_2 , x_3 que representan el retraso mencionado anteriormente entre la insulina en plasma y su efecto sobre la producción de glucosa hepática.

Las ecuaciones que describen la dinámica del modelo son:

$$\begin{aligned}
 \frac{dG}{dt} &= G_{in} - f_2(G) - f_3(G) f_4(I_i) + f_5(I) \\
 \frac{dI_p}{dt} &= f_1(G) - E \left(\frac{I_p}{V_p} - \frac{I_i}{V_i} \right) - \frac{I_p}{t_p} \\
 \frac{dI_i}{dt} &= E \left(\frac{I_p}{V_p} - \frac{I_i}{V_i} \right) - \frac{I_i}{t_i} \\
 \frac{dx_1}{dt} &= \frac{3}{t_d} (I_p - x_1) \\
 \frac{dx_2}{dt} &= \frac{3}{t_d} (x_1 - x_2) \quad \frac{dx_3}{dt} = \frac{3}{t_d} (x_2 - x_3)
 \end{aligned} \tag{3.3.1}$$

Producción de insulina: la insulina únicamente puede ser producida por las células β del páncreas. La secreción de células β se debe a la respuesta a una elevada concentración de glucosa. La fórmula que muestra la producción pancreática de células β es

$$f_1(G) = \frac{R_m}{1 + e^{(C_1 - \frac{G}{V_g})/a_1}}$$

$$f_1'(G) = \frac{\frac{R_m}{V_g a_1} e^{(C_1 - \frac{G}{V_g})/a_1}}{\left(1 + e^{(C_1 - \frac{G}{V_g})/a_1}\right)^2}$$

Degradación y depuración de la insulina: el hígado y el riñón son los sitios principales de degradación y depuración de la insulina. La insulina que no es eliminada por el hígado o el riñón finalmente se elimina de otros tejidos (los músculos). La degradación de la insulina es un proceso del riñón y del hígado que controla la acción de la insulina, inactivando y eliminando el exceso de la hormona. La degradación de la insulina es directamente proporcional a la concentración de insulina. El aclaramiento de la insulina es el proceso de regular la respuesta celular a la hormona al disminuir la disponibilidad de insulina.

Producción de glucosa: la formación de glucosa en el cuerpo es causada por dos fuentes. El primero es el consumo de carbohidratos, o compuestos de carbono, oxígeno e hidrógeno, que forman azúcares, almidones y fibras. Estos carbohidratos se absorben en el torrente sanguíneo mediante hidrólisis. El consumo de carbohidratos se produce a través de la ingestión de comidas, ingesta oral, etc. La segunda fuente de producción de glucosa es el hígado. Cuando el nivel de concentración de glucosa en el torrente sanguíneo desciende, las células β dejan de liberar insulina. Sin embargo, las células α , también liberadas por el páncreas, comienzan a liberar otra hormona, el glucagón. Cuando se libera glucagón, este toma el control de las vías metabólicas (o una secuencia de reacciones químicas sufridas por un compuesto o clase de compuestos en un organismo vivo) en el hígado y obliga al hígado a liberar glucosa.

Utilización de glucosa: la utilización de glucosa, como la producción de glucosa, consta de dos partes, utilización independiente de la insulina y utilización dependiente de la insulina. Los consumidores de glucosa independientes de la insulina son el cerebro y las células nerviosas. Esta ingesta de glucosa del cerebro y las células nerviosas se da como:

$$f_2(G) = \frac{U_b}{1 - e^{-\frac{G}{C_2 V_g}}}$$

$$f_2'(G) = \frac{U_b}{C_2 V_g} e^{-\frac{G}{C_2 V_g}}$$
(3.3.3)

Esta función representa únicamente la dependencia de la concentración de glucosa. La utilización de glucosa para músculos y tejidos grasos depende no sólo de los niveles de concentración de glucosa, sino también de los niveles de concentración de insulina. La función $f_3(G)$ muestra el término dependiente de glucosa que describe la utilización de glucosa.

$$f_3(G) = \frac{G}{C_3 V_g}$$

$$f_3'(G) = \frac{1}{C_3 V_g}$$
(3.3.4)

El término dependiente de la insulina es:

$$f_4(I) = U_0 + \frac{U_m - U_0}{1 + e^{-\beta \ln \frac{I \left(\frac{1}{V_i} + \frac{1}{E_i} \right)}{c_4}}}$$

$$f_4'(I) = \frac{\beta(U_m - U_0/I) e^{-\beta \ln \frac{I \left(\frac{1}{V_i} + \frac{1}{E_i} \right)}{c_4}}}{\left(1 + e^{-\beta \ln \frac{I \left(\frac{1}{V_i} + \frac{1}{E_i} \right)}{c_4}} \right)^2}$$

La producción de glucosa controlada por la concentración de insulina (I) se expresa como producción de glucosa hepática. En personas sanas, el páncreas tiene la capacidad de medir constantemente los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo. A continuación, el páncreas responde a los niveles de glucosa y libera una cierta cantidad de insulina para contrarrestar la ingesta de glucosa. La fórmula para mostrar la reacción anterior es:

$$f_5(I) = \frac{R_g}{1 + e^{\alpha \left(\frac{I}{V_p} - C_5 \right)}}$$

$$f_5'(I) = \frac{-R_g \left(\alpha / V_p \right) e^{\alpha \left(\frac{I}{V_p} - C_5 \right)}}{1 + e^{\alpha \left(\frac{I}{V_p} - C_5 \right)}}$$
(3.3.6)

Parámetros	Unidad	Descripción
G	[mg / dl]	Concentración de glucosa en el plasma y el espacio intercelular.
I_p	[mU / l]	Concentración de insulina en el plasma.
I_i	[mU / l]	Concentración de insulina en el espacio intercelular.
$f_1(G)$	–	Producción de insulina.
$f_2(G)$	–	Utilización de glucosa (independiente).
$f_3(G)$	–	Utilización de glucosa (dependiente del nivel de glucosa).
$f_4(I)$	–	Utilización de glucosa (dependiente del nivel de insulina).
$f_5(I)$	–	Producción de glucosa hepática.

Tabla 3.1. Parámetros del Modelado mediante Ecuaciones Diferenciales Ordinarias.

3.4. Modelo de EDO Dividido en Compartimentos de Sturis

Basándose en dos ciclos de retroalimentación negativa que describen los efectos de la insulina en la utilización y producción de glucosa y el efecto de la glucosa en la secreción de insulina, los autores Sturis, Polonsky, Mosekilde y Van Cauter desarrollaron un modelo de EDO de seis dimensiones. Tolic, Mosekilde y Sturis simplificaron ligeramente dicho modelo, llegando a ser la base de varios modelos DDE [MAKR09].

3.4.1. Modelo Matemático

Las ecuaciones que definen el modelo son las siguientes:

$$\begin{aligned}
 \frac{dG(t)}{dt} &= G_{in} - f_2(G(t)) - f_3(G(t)) f_4(I_i(t)) + f_5(x_3(t)) \\
 \frac{dI_p(t)}{dt} &= f_1(G(t)) - E \left(\frac{I_p(t)}{V_p} - \frac{I_i(t)}{V_i} \right) - \frac{I_p(t)}{t_p} \\
 \frac{dI_i(t)}{dt} &= E \left(\frac{I_p(t)}{V_p} - \frac{I_i(t)}{V_i} \right) - \frac{I_i(t)}{t_i} \\
 \frac{dx_1(t)}{dt} &= \frac{3}{t_d} (I_p(t) - x_1(t)) \\
 \frac{dx_2(t)}{dt} &= \frac{3}{t_d} (x_1(t) - x_2(t)) \quad \frac{dx_3(t)}{dt} = \frac{3}{t_d} (x_2(t) - x_3(t))
 \end{aligned} \tag{3.4.1}$$

donde $G(t)$ es la masa de glucosa, $I_p(t)$, $I_i(t)$ la masa de insulina en el plasma y el espacio intercelular, respectivamente, V_p es el volumen de distribución de insulina en plasma, V_i es el volumen efectivo de el espacio intercelular, E es la tasa de transferencia de difusión, t_p , t_i son constantes de tiempo de degradación en el plasma y el espacio intercelular, respectivamente, G_{in} indica la tasa de suministro de glucosa (exógena) al plasma, y $x_1(t)$, $x_2(t)$, $x_3(t)$ son tres variables adicionales asociadas con retrasos en el efecto de la insulina sobre la producción de glucosa hepática con un tiempo total t_d .

$f_1(G)$ es una función que modela la producción de insulina pancreática controlada por la concentración de glucosa; f_2 , f_3 , f_4 son funciones para la utilización de glucosa por varias partes del cuerpo (cerebro y nervios (f_2), células musculares y adiposas (f_3 , f_4)) y f_5 es una función que modela la producción de glucosa hepática).

Uno de los retrasos de tiempo es la demora en la producción de insulina provocada por la glucosa que se refleja al romper la insulina en dos compartimentos separados. El otro retraso es la demora en la producción de glucosa hepática que se corresponde con las tres variables auxiliares, x_1 , x_2 , x_3 . Este modelo simula las oscilaciones de secreción de insulina ultradiana de forma numérica.

3.5. Modelo Mínimo de Metabolismo de Bergman

En los años 80 Richard N. junto con su equipo desarrolló un modelo basado en varios parámetros que se conoce por el nombre del modelo *Mínimo de Bergman* [BERG79], [OLAY17].

Es un modelo unicompartmental, lo que significa que el cuerpo es descrito como un compartimento o estanque con concentraciones basales de glucosa y de insulina. Este modelo mínimo consta de dos partes. En una se describe la cinética de la glucosa, o cómo la concentración de glucosa en sangre reacciona a la acción de la insulina, y en la otra se describe la cinética de la insulina: reacción de la insulina a la concentración de glucosa en sangre.

En los dos subsistemas se toman respectivamente los datos de insulina y de glucosa como valores de entrada.

Este modelo mínimo se ha utilizado en la interpretación de la prueba IVGTT, y en su diseño original no se utiliza para mucho más, si bien añadiendo ligeras modificaciones se obtiene una descripción del efecto de la comida así como el aporte de insulina exógena [GAET00] y [LYNC02].

El modelo consta de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales.

Se divide el modelo en dos partes, donde se analizan las tasas de variación de la glucosa y de la insulina con el tiempo:

La primera parte describe la absorción y eliminación de glucosa $G(t)$.

La segunda estudia una variable llamada efecto de la insulina activa $X(t)$, relacionada con la concentración de insulina en sangre, pero no coincide exactamente con ella. Se considera que es una variable artificial cuyo valor o nivel afecta a la captación de glucosa por parte de los tejidos y la absorción y producción por parte del hígado. Dicha concentración $X(t)$ se considera que se localiza en un tanque remoto, dado el retraso existente durante el transporte por los capilares.

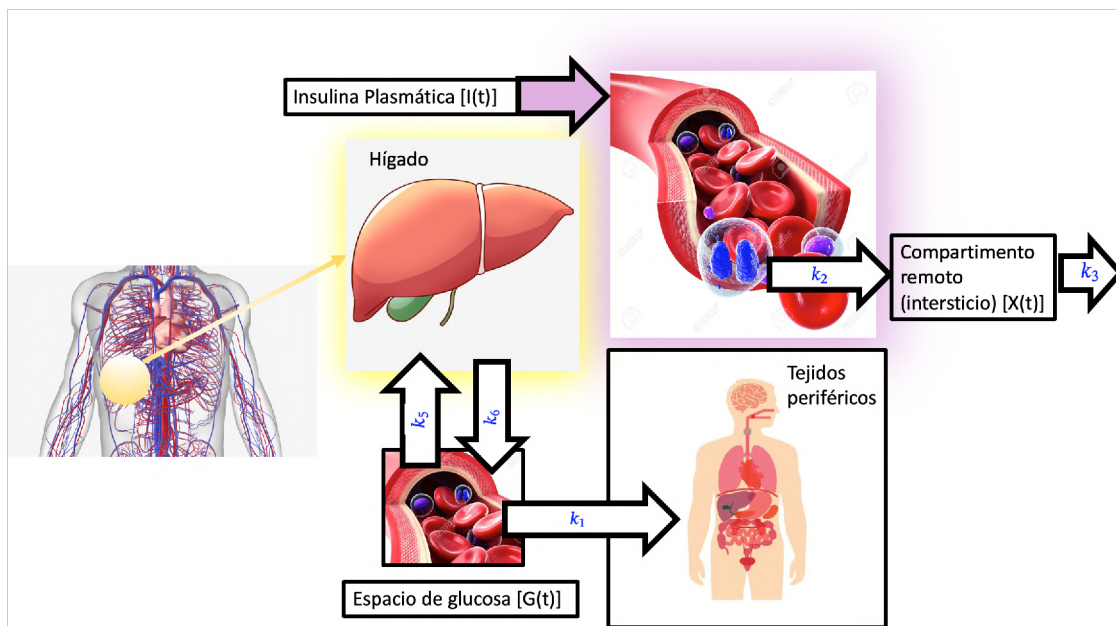


Figura 3.1. Diagrama del modelo mínimo de metabolismo de la glucosa.

3.5.1. Modelo Matemático

La insulina disponible está relacionada con el compartimento de la glucosa, puesto que promueve los términos de producción hepática en éste, así como el consumo hepático y de los tejidos periféricos. El balance de glucosa se obtiene a partir de dos términos: el balance neto de glucosa hepática, y un término de absorción de glucosa en los tejidos periféricos.

Las ecuaciones diferenciales que modelan el balance de la glucosa y el de la insulina son las siguientes:

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -p_1(G(t) - G_b) - X(t) G(t) & G(0) = G_0 \\ \frac{dX(t)}{dt} (t) = -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) & X(0) = 0 \end{cases} \quad (3.5.1)$$

donde los parámetros $p_k > 0$.

Las ecuaciones diferenciales del modelo mínimo se obtienen considerando la regla de los balances de masas:

$$\text{Acumulado} = \text{entrada} - \text{salida} + \text{generado} - \text{consumido.}$$

con los parámetros indicados en la Tabla 3.2 [FRII07].

Parámetros	Unidad	Descripción
t	[min]	Tiempo.
$G(t)$	[mg / dl]	Concentración de glucosa en sangre.
G_b	[mg / dl]	Concentración basal de glucosa en sangre.
$I(t)$	[μ UI / ml]	Concentración de insulina en sangre.
I_b	[μ UI / ml]	Concentración basal de insulina en sangre.
$I_2(t)$	[μ UI / ml]	Concentración de insulina activa.
$X(t)$	[μ UI / l]	Efecto de la insulina en sangre.
I'	[μ UI / l]	Concentración de insulina en un compartimento remoto.
V_G	[dl]	Volumen del compartimento de la glucosa.
V_{I_2}	[dl]	Volumen del compartimento remoto.
F_1, F_2	[dl / min]	Flujos o caudales.
F_{I1}, F_{I2}	[l / min]	Flujos o caudales.
w_1, w_2	[dl ² / (min. μ UI)]	Factores de efecto

Tabla 3.2. Parámetros del Modelo Mínimo.

Este modelo es representado por un compartimento con volumen V_G , Figura 3.2, donde la glucosa fluye dentro y fuera del compartimento a un ritmo constante, dando lugar a la concentración de glucosa basal G_b . Este estado de equilibrio se ve afectado cuando se introduce una cantidad de glucosa al sistema. Aplicando la regla del balance de masas se describe el comportamiento en un intervalo temporal dado por el intervalo $[t, t + \Delta t]$.

Se tiene, por un lado, que la cantidad acumulada de glucosa es la diferencia entre la masa

inicial y la masa final:

$$\text{Acumulado} = V_G G(t + \Delta t) - V_G G(t). \quad (3.5.2)$$

Por otro lado, existen dos tipos de masa saliente: la captación por el hígado y la absorción periférica. Además, existe un tipo de aportación de glucosa producida por el hígado. Esto da como resultado un equilibrio dentro-fuera determinado por la concentración de glucosa basal G_b .

La glucosa basal viene expresada por la diferencia entre la producción y la absorción independiente de glucosa e insulina: $\text{prod}_{\text{glu_ins_ind}}$ y $\text{abs}_{\text{glu_ins_ind}}$. El equilibrio entre la producción y la absorción por el hígado se tiene en cuenta en la regla del balance de masas, que se denomina NHGB (Balance de glucosa hepático neto—*Net Hepatic Glucose Balance*)

La producción de glucosa en el hígado y la captación por los tejidos periféricos se mejoran con los efectos de la insulina. El NHGB y la absorción por la periferia vienen expresados por

$$\begin{aligned} \text{NHGB} &= \text{prod}_{\text{glu_ins_ind}} - (F_2 + w_2 I_2(t)) G(t) \Delta t \\ \text{abs}_p &= (F_1 + w_1 I_2(t)) G(t) \Delta t + \text{abs}_{\text{glu_ins_ind}} \end{aligned} \quad (3.5.3)$$

donde I_2 representa el nivel de insulina activa disponible en el compartimento remoto.

Estas expresiones se pueden insertar en la regla del balance de masa:

$$\text{Acumulado} = \text{NHGB} - \text{abs}_p$$

donde

$$\text{prod}_{\text{glu_ins_ind}} - \text{abs}_{\text{glu_ins_ind}} = (F_1 + F_2) G_b \Delta t.$$

Esta expresión da el umbral de la glucosa basal G_b . Introduciendo este término en la regla de balance de masas, se deduce

$$\begin{aligned} \text{Acumulado} = \text{NHGB} - \text{abs}_p &\Leftrightarrow V_G G(t + \Delta t) - V_G G(t) = \\ &[-(F_1 + F_2) (G(t) - G_B) - (w_1 + w_2) I_2(t) G(t)] \Delta t \end{aligned} \quad (3.5.4)$$

que al dividir entre Δt y V_G , se tiene

$$\begin{aligned} \frac{G(t + \Delta t) - G(t)}{\Delta t} &= - \left(\frac{F_1}{V_G} + \frac{F_2}{V_G} \right) (G(t) - G_B) - \left(\frac{w_1}{V_G} + \frac{w_2}{V_G} \right) I_2(t) G(t). \\ k_1 &= \frac{F_1}{V_G} \quad k_4 = \frac{w_1}{V_G} \quad k_5 = \frac{F_2}{V_G} \quad k_6 = \frac{w_2}{V_G} \end{aligned} \quad (3.5.5)$$

y se deduce la ecuación diferencial cuando $\Delta t \rightarrow 0$

$$\frac{dG}{dt} = -(k_1 + k_5) (G(t) - G_B) - (k_4 + k_6) I_2(t) G(t). \quad (3.5.6)$$

En la Figura 3.2 se muestra el modelo Mínimo de Glucosa.

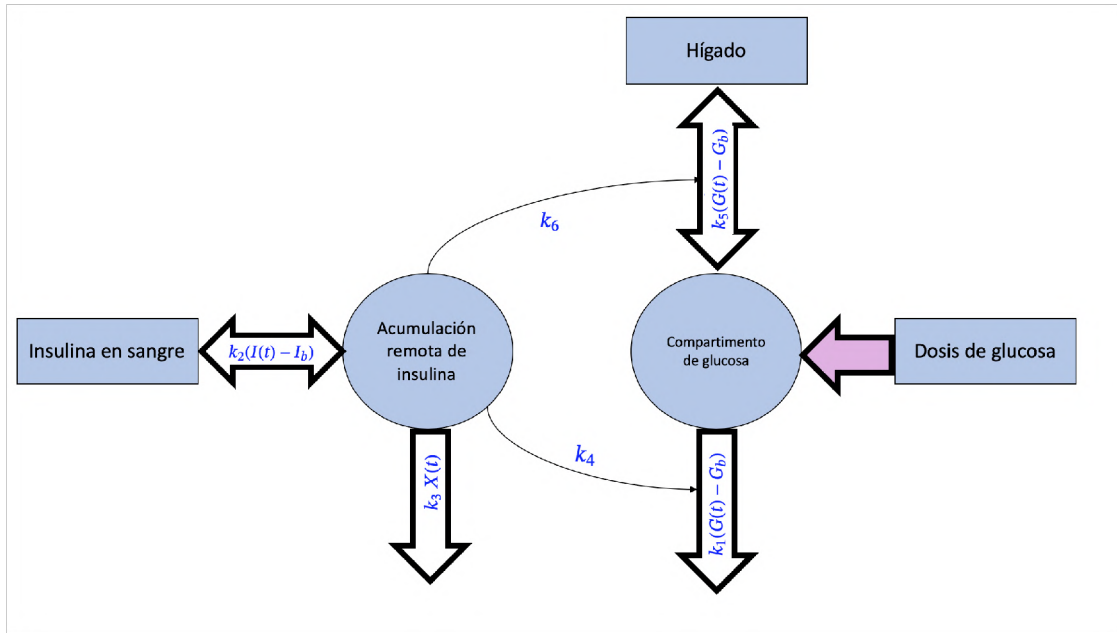


Figura 3.2. Diagrama del Modelo Mínimo para la Glucosa. [FRII07].

En esta ecuación diferencial la insulina activa I_2 se retrasa durante el transporte a través de los capilares, sin que este hecho esté presente en la ecuación diferencial.

Existe una salida y una entrada de insulina activa en el compartimento remoto que puede ser aplicada a la regla del balance de masas, donde la parte acumulada es

$$\text{Acumulado} = V_{I_2} I_2(t + \Delta t) - V_{I_2} I(t).$$

De nuevo, el flujo dentro–fuera se debe considerar en conjunto. Cuando la concentración de insulina en la sangre $I(t)$ está por encima de su nivel basal I_b , entonces la insulina fluye al compartimento remoto, y por el contrario, si la concentración de insulina cae por debajo de su valor basal, entonces la insulina fluye fuera. Esta situación se conoce como $\text{balance}_{\text{ins}}$.

Otro flujo de eliminación a_{elimin} desde el compartimento remoto es el que es proporcional al nivel de insulina activa $I_2(t)$. Cuando el nivel de insulina activa en el compartimento remoto crece, la tasa de eliminación también aumenta. De acuerdo con la regla de balances de masa se puede expresar como:

$$\text{Acumulado} = \text{balance}_{\text{ins}} - a_{\text{eliminada}}$$

$$V_{I_2} I_2(t + \Delta t) - V_{I_2} I_2(t) = F_{I1}(I(t) - I_b) \Delta t - F_{I2} I_2(t) \Delta t$$

Se divide entre Δt y V_{I_2} , y se deduce que

$$\frac{I_2(t + \Delta t) - I_2(t)}{\Delta t} = \frac{F_{I1}}{V_{I_2}} (I(t) - I_b) - \frac{F_{I2}}{V_{I_2}} I_2(t) \tag{3.5.7}$$

$$k_2 = \frac{F_{I1}}{V_{I_2}} \quad k_3 = \frac{F_{I2}}{V_{I_2}}$$

y tomando límites cuando $\Delta t \rightarrow 0$, se infiere la ecuación diferencial

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = -k_3 I_2(t) + k_2(I(t) - I_b). \quad (3.5.8)$$

Esta ecuación introduce el retardo en el proceso relacionado con la insulina $I_2(t)$. Se utiliza la ecuación de la variable $X(t)$ que describe el efecto de $I_2(t)$, definiéndola como

$$X(t) = (k_4 + k_6) I_2(t) \Rightarrow I_2(t) = \frac{X(t)}{k_4 + k_6}$$

que al sustituir en las dos ecuaciones diferenciales se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= -(k_1 + k_5) (G(t) - G_b) - X(t) G(t) \\ \frac{dX(t)}{dt} &= -k_3 X(t) + k_2(k_4 + k_6) (I(t) - I_b) \end{aligned} \quad (3.5.9)$$

En la Figura 3.2 se muestra gráficamente el modelo mínimo de glucosa.

Los parámetros vienen definidos en la Tabla 3.3.

Parámetros	Unidad	Descripción
k_1	[1 / min]	Capacidad de la glucosa para incrementar la absorción periférica.
k_2	[1 / min]	Tasa de transporte de la insulina al compartimento remoto.
k_3	[1 / min]	Tasa de eliminación de la insulina activa.
k_4	[l / (min · μUI)]	Efecto de la insulina activa sobre la absorción periférica.
k_5	[1 / ml]	Habilidad de la glucosa para alterar el NHGB.
k_6	[l / (min · μUI)]	Efecto de la insulina activa para el NHGB.

Tabla 3.3. Parámetros del Modelo Mínimo.

Las ecuaciones diferenciales de partida se obtienen tomando

$$\begin{aligned} p_0 &= G_0 \quad p_1 = k_1 + k_5 \quad p_2 = k_3 \quad p_3 = k_2(k_4 + k_6) \\ \frac{dG}{dt}(t) &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t) G(t) \quad G(0) = G_0 \\ \frac{dX}{dt}(t) &= -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad X(0) = 0 \end{aligned} \quad (3.5.10)$$

3.5.2. Índices del Modelo Mínimo

La resistencia a la insulina desempeñará un papel fundamental en la fisiopatología de la diabetes tipo 1 y tipo 2, estando muy relacionada con la obesidad, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares.

La medida de la resistencia a la insulina es, por tanto, un elemento primordial en los estudios epidemiológicos y en la investigación clínica básica para su utilización en la práctica clínica.

Se dispone en la actualidad de diversos métodos de complejidad variable con este fin. El

método de referencia es el *clamp euglucémico hiperinsulinémico* (CEH). Este método requiere mucho tiempo y un trabajo intensivo, es caro y además precisa personal entrenado para dar solución técnica.

Un método menos complejo es la utilización de un modelo matemático que simule y proporcione los valores de los índices.

Bergman y su equipo propusieron una aproximación para la cuantificación de la sensibilidad de las células a la glucosa en el organismo, lo que debe interpretarse como la respuesta compleja de la insulina plasmática a una inyección de glucosa en términos del modelo mínimo que proporciona una medida indirecta de la sensibilidad/resistencia a la insulina sobre la base de los resultados de la glucemia y la insulina obtenidos a partir de las extracciones múltiples tras la prueba IVGTT.

Por todo lo anterior, se introducen los denominados índice de sensibilidad a la insulina S_I y el índice de metabolización de la glucosa independiente de la insulina S_G , también conocido como eficacia de la glucosa.

3.5.3. Efectividad de Glucosa y Sensibilidad a la Insulina

La *efectividad de la glucosa* (S_G) es un parámetro que indica la capacidad de la glucosa de aclararse del plasma por sí misma, con independencia de la acción de la insulina.

Se corresponde con la capacidad de la glucosa para incrementar su aclaramiento plasmático al suprimir la producción hepática de glucosa y aumentar la captación periférica independiente de insulina en el plasma.

En el modelo mínimo la efectividad de la glucosa viene determinada por $S_G = p_1$, puesto que el parámetro p_1 es la suma de las tasas de absorción k_1 y k_2 . Los valores normales de este parámetro para la glucosa en el modelo mínimo están en el intervalo $[0.01, 0.03] \text{ min}^{-1}$.

El *índice de sensibilidad a la insulina* S_I viene definido por la capacidad de mejorar la eficacia de la glucosa. Su expresión viene determinada por el efecto de $X(t)$ en el estado de equilibrio, lo que se expresa como

$$\left| \frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) = 0 \Rightarrow X(t) = \frac{p_3}{p_2} (I(t) - I_b). \right.$$

Este valor de $X(t)$ sustituido en la ecuación de la cinética de la glucosa, se obtiene:

$$\left| \frac{dG(t)}{dt} = -p_1(G(t) - G_b) - \frac{p_3}{p_2} (I(t) - I_b) \quad G(0) = G_0. \right. \quad (3.5.11)$$

De donde se infiere que la capacidad de la insulina para mejorar la eficacia de la glucosa viene expresada por

$$\left| S_I = \frac{p_3}{p_2}. \right.$$

Los valores normales para el índice de sensibilidad a la insulina se encuentran en el intervalo $[4 \times 10^{-4}, 8 \times 10^{-4}] \text{ l}/(\text{min} \cdot \mu\text{UI})$.

Con esta expresión se dispone del modelo que describe la cinética de la glucosa tomando la concentración de la insulina como valor de entrada.

3.5.4. Modelo Mínimo para la Insulina

En los estudios de Bergam se presentaron el modelo mínimo para el comportamiento de la insulina mediante la ecuación diferencial [BERG80]:

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_6(G(t) - p_5)^+ - p_4(I(t) - I_b) \quad I(0) = I_0 \quad (3.5.12)$$

con los parámetros $p_k \geq 0$.

Tanto el modelo de la glucosa como el modelo de la insulina se usan en la interpretación del test IVGTT. Se ha representado en la Figura 3.3 el diagrama del modelo mínimo para la insulina.

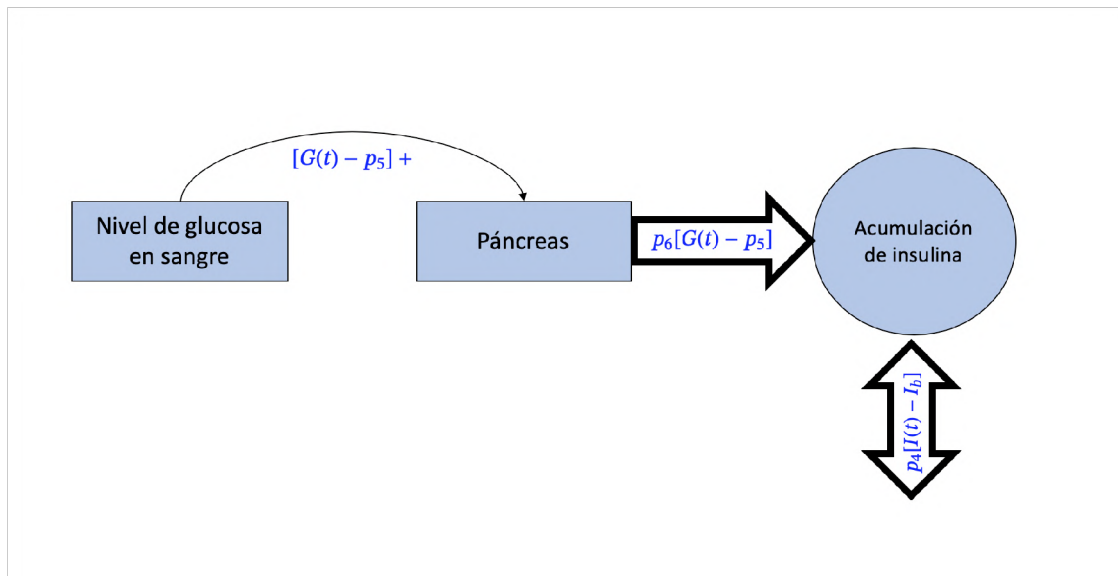


Figura 3.3. Diagrama del Modelo Mínimo para la Insulina. [FRII07].

La derivación del modelo se basa en la regla del balance de masas y para detallar el modelo se introducen los parámetros y variables expresados en la Tabla 3.4 [FRII07].

Parámetros	Unidad	Descripción
$G(t)$	[mg / dl]	Concentración de glucosa en sangre.
G_b	[mg / dl]	Concentración basal de glucosa en sangre.
$I(t)$	[μ UI / ml]	Concentración de insulina en sangre.
I_b	[μ UI / ml]	Concentración basal de insulina en sangre.
p_5	[mg / dl]	Valor umbral para la concentración de glucosa en sangre.
V_I	[l]	Volumen del compartimento de insulina.
Q_{I1}	[l / min]	Flujo o caudal.
Q_{I2}	[(μ UI.dl) / (mg .min)]	Flujo o caudal.

Tabla 3.4. Parámetros del Modelo Mínimo para la Insulina.

La cantidad acumulada es la diferencia entre la cantidad inicial y la final de insulina en sangre:

$$\text{Acumulado} = V_I I(t + \Delta t) - V_I I(t).$$

Este modelo se puede utilizar en un paciente no diabético tipo 1, donde el páncreas es la fuente de insulina. En una persona sana la cantidad pequeña de insulina siempre se crea y se metaboliza, lo que contribuye a mantener la concentración basal I_b .

La producción independiente de la glucosa y la eliminación de la insulina es proporcional a la concentración de insulina en sangre. Si el nivel de insulina está por encima de la concentración basal, la eliminación aumenta; mientras que si el nivel está por debajo de la concentración basal, la producción aumenta.

Cuando el nivel de glucosa aumenta, el páncreas reacciona mediante la liberación de más insulina a una cierta velocidad. Este fenómeno es explicado por Bergman mediante la función

$$\text{Páncreas}(t) = (G(t) - p_5)^+ t$$

donde el término $(G(t) - p_5)^+$ tiene el valor de $G(t) - p_5$ cuando $G(t) > p_5$ y cero cuando $G(t) \leq p_5$. Por tanto p_5 es el límite que indica cuándo el páncreas debe producir más insulina y cuándo debe detenerse.

Esta función tiene el inconveniente de que está muy ligada al test IVGTT. Se apreciará más adelante que la insulina durante un IVGTT reacciona en dos picos: (a) el primero no se describe con la función anterior, pero debería darse como valor inicial de la concentración de insulina $I(0)$, y (b) el segundo viene descrito por la función páncreas.

La multiplicación por el tiempo t está propuesto por Gaetano [GAET00] expresando como una aproximación inicial la hipótesis de que la tasa de secreción pancreática es proporcional no sólo a la hiperglucemia alcanzada, sino también al tiempo transcurrido desde el estímulo de la glucosa hasta el comienzo de esta secreción.

La multiplicación por el tiempo t introduce la necesidad de establecer un origen de tiempos, vinculado a este modelo para el procedimiento experimental IVGTT.

Al insertar el término basal de producción/eliminación y la función de páncreas en la regla del balance de masas se deduce:

$$\text{Acumulado} = \text{Páncreas}(t) + (\text{Producido}_{\text{basal}} - \text{Eliminado}_{\text{basal}})$$

de donde

$$V_I I(t + \Delta t) - V_I I(t) = (Q_{I_2}(G(t) - p_5)^+ t \Delta t) - (Q_{I_1}(I(t) - I_b) \Delta t).$$

Se divide entre V_I e Δt , y después se toman límites cuando $\Delta t \rightarrow 0$, y se deduce la ecuación diferencial:

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{Q_{I_2}}{V_I} (G(t) - p_5)^+ t - \frac{Q_{I_1}}{V_I} (I(t) - I_b). \quad (3.5.13)$$

Tomando $p_6 = \frac{Q_{I_2}}{V_I}$ y $p_4 = \frac{Q_{I_1}}{V_I}$ se obtiene la ecuación diferencial (3.5.12) del modelo Mínimo de Insulina. Véase la Figura 3.3.

3.5.5. Respuesta Pancreática en el Modelo Mínimo

Se considera que la interpretación que se puede derivar del modelo mínimo original para la insulina junto con el test IVGTT son los denominados parámetros de respuesta pancreática ϕ_1 y ϕ_2 . Estos parámetros describen la sensibilidad del páncreas en el primer pico y

en el segundo, respectivamente. Sus valores vienen dados por

$$\phi_1 = \frac{I_{\text{máx}} - I_b}{p_4(G_0 - G_B)} \quad , \quad \phi_2 = p_6 10^4.$$

Según los resultados de Bergman los valores obtenidos de estos parámetros de respuesta pancreática ϕ_1 y ϕ_2 en un IVGTT en pacientes sanos son:

$$\phi_1 \in [2, 4] \frac{\text{mU} \cdot \text{dl} \cdot \text{min}}{\text{l} \cdot \text{mg}} \quad \phi_2 \in [20, 35] \frac{\text{mU} \cdot \text{dl}}{\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}}$$

Así mismo, Bergman encontró una expresión para la tolerancia a la insulina en el modelo mínimo llamada $\phi_2 \cdot S_I$. Si esta expresión de la tolerancia a la insulina es menor de 75×10^{-4} , entonces la persona sería poco tolerante a la hormona de la insulina.

3.5.6. Ecuaciones del Modelo Mínimo

En resumen, las ecuaciones diferenciales que modelan el sistema Mínimo de Bergman son las siguientes

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t) G(t) & G(0) &= p_0 \\ \frac{dX(t)}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) & X(0) &= 0 \\ \frac{dI(t)}{dt} &= p_6(G(t) - p_5)^+ t - p_4(I(t) - I_b) & I(0) &= p_7 + I_b. \end{aligned} \tag{3.5.14}$$

3.6. Simulación del Modelo Mínimo de Glucosa

El modelo mínimo de glucosa se usa para interpretar la cinética de la concentración glucosa en el test IVGTT. Estas interpretaciones se basan en la estimación de los parámetros, p_1 , p_2 , p_3 , G_b e I_b para las ecuaciones del modelo mínimo de la glucosa.

De las medidas de las concentraciones de glucosa en sangre y de la insulina durante el tiempo del test se deducen los parámetros mediante un método numérico de ajuste no lineal y se adoptan como entrada al modelo Mínimo de Glucosa de Bergman.

Bergman y su equipo diseñaron el programa MINMOD [PAC186] utilizando un método numérico de mínimos cuadrados no lineal ponderado para estimar los citados parámetros. En particular, emplearon datos correspondientes a un paciente normal (sin diabetes).

Tiempo [min]	Glucemia [\hat{G}_k , mg/dl]	Insulina [\hat{I}_k , μ UI/ml]
0	92	11
2	350	26
4	287	130
6	251	85
8	240	51
10	216	49
12	211	45
14	205	41
16	196	35
19	192	30
22	172	30
27	163	27
32	142	30
42	124	22
52	105	15
62	92	15
72	84	11
82	77	10
102	81	11
122	82	7
142	82	8
162	85	8
182	90	7

Tabla 3.5. Glucemia e insulinemia procedentes del test IVGTT en paciente sin diabetes [PAC186].

Dedujeron que para este paciente sin diabetes tras el test IVGTT los parámetros correspondientes a la glucosa e insulina basal fueron los siguientes:

Parámetros	Valores estimados
G_b	92 [mg / dl]
I_b	7.3 [mU / l]
p_1	0.03082
p_2	0.02093
p_3	1.062×10^{-5}
$G(0)$	287 [mg / dl]

Tabla 3.6. Parámetros del test IVGTT [PACI86].

Las ecuaciones diferenciales del modelo Mínimo de la Glucosa de Bergman son las correspondientes a la concentración de glucosa $G(t)$ y la de la insulina activa $X(t)$:

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = -p_1(G(t) - G_b) - X(t) G(t) & G(0) = p_0 \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) & X(0) = 0 \end{cases} \quad (3.6.1)$$

siendo $I(t)$ una función determinada por la interpolación polinómica de Hermit de los datos de la insulina de la Tabla 3.4.

$$\begin{pmatrix} t [min] \\ G (mg/ml) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 2 & 4 & 6 & 8 & 10 & 12 & 14 & 16 & 19 & 22 \\ 92 & 350 & 287 & 251 & 240 & 216 & 211 & 205 & 196 & 192 & 172 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} t [min] \\ G (mg/ml) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 27 & 32 & 42 & 52 & 62 & 72 & 82 & 102 & 122 & 142 & 162 & 182 \\ 163 & 142 & 124 & 105 & 92 & 84 & 77 & 81 & 82 & 82 & 85 & 90 \end{pmatrix}$$

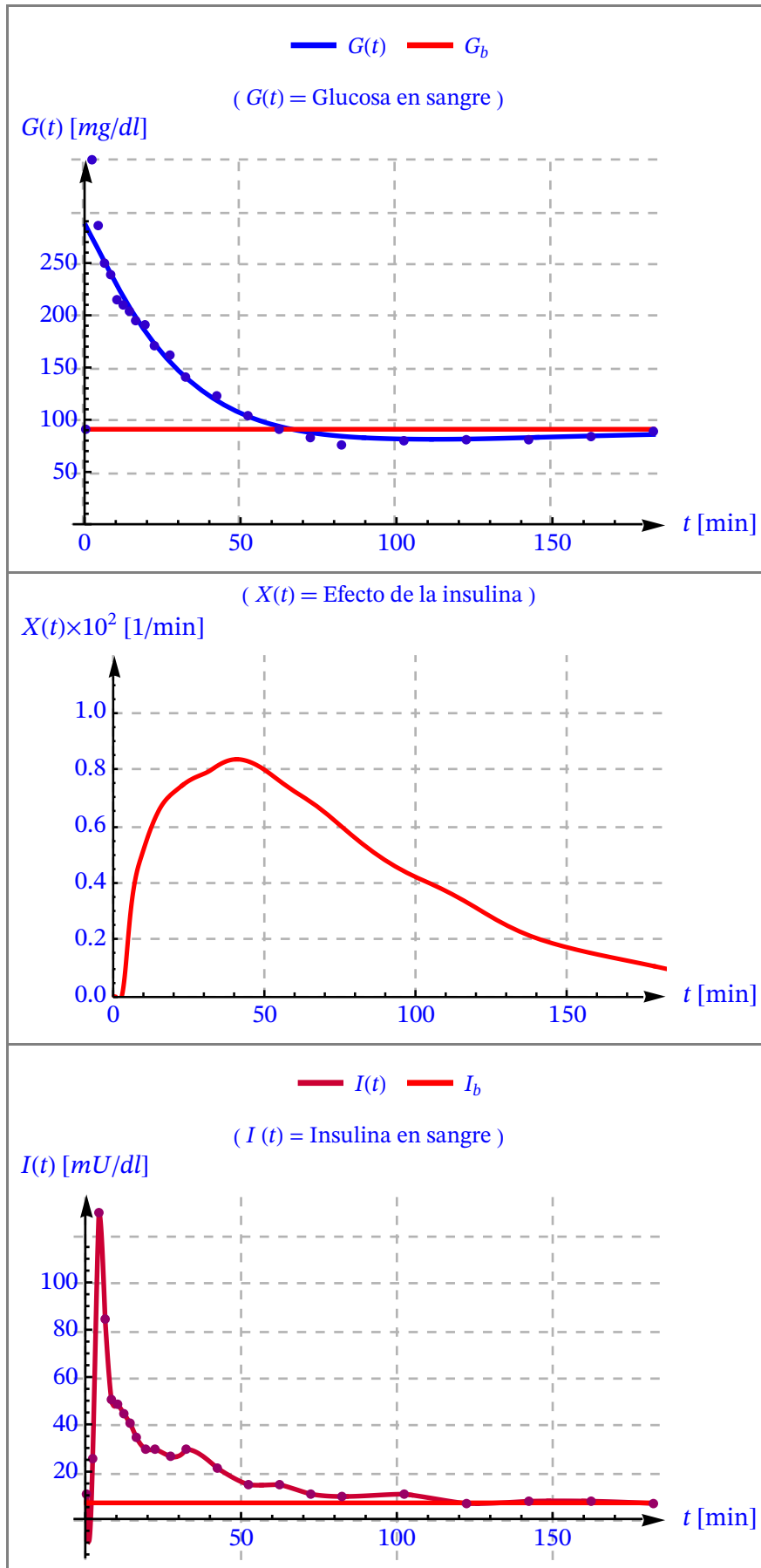


Figura 3.4. Gráficas de la glucosa en sangre e insulina en el Modelo Mínimo de la Glucosa de Bergman.

Los índices de efectividad de la glucosa S_G y el de la sensibilidad a la insulina S_I son, respectivamente:

$$S_G = p_1 = 0.03082$$

$$S_I = \frac{p_3}{p_2} = \frac{1.062 \times 10^{-5}}{0.02093} = 5.07406 \times 10^{-4} \in [4 \times 10^{-4}, 8 \times 10^{-4}].$$

Como el índice de sensibilidad a la insulina se encuentra dentro del intervalo expresado en [PACI86] es el correspondiente a un paciente normal, sin diabetes.

Se comprueba que en las gráficas de las concentraciones de la glucosa, $G(t)$, y de la insulina $I(t)$ se aproximan relativamente bien a los datos de un paciente sin diabetes sometido a un test de tolerancia a la glucosa IVGTT.

3.6.1. Variación de la efectividad de la glucosa

La variación el parámetro $S_G = p_1$, que determina la efectividad de la glucosa, manteniendo los restantes parámetros permite comprobar que si aumenta al doble, $S_G = 0.06$, entonces el nivel de la concentración de glucosa decae más rápido que cuando se disminuye a la mitad $S_G = 0.015$, que el nivel de glucosa decae más lentamente.

En cambio este parámetro S_G no hace cambiar el efecto de la insulina $X(t)$.

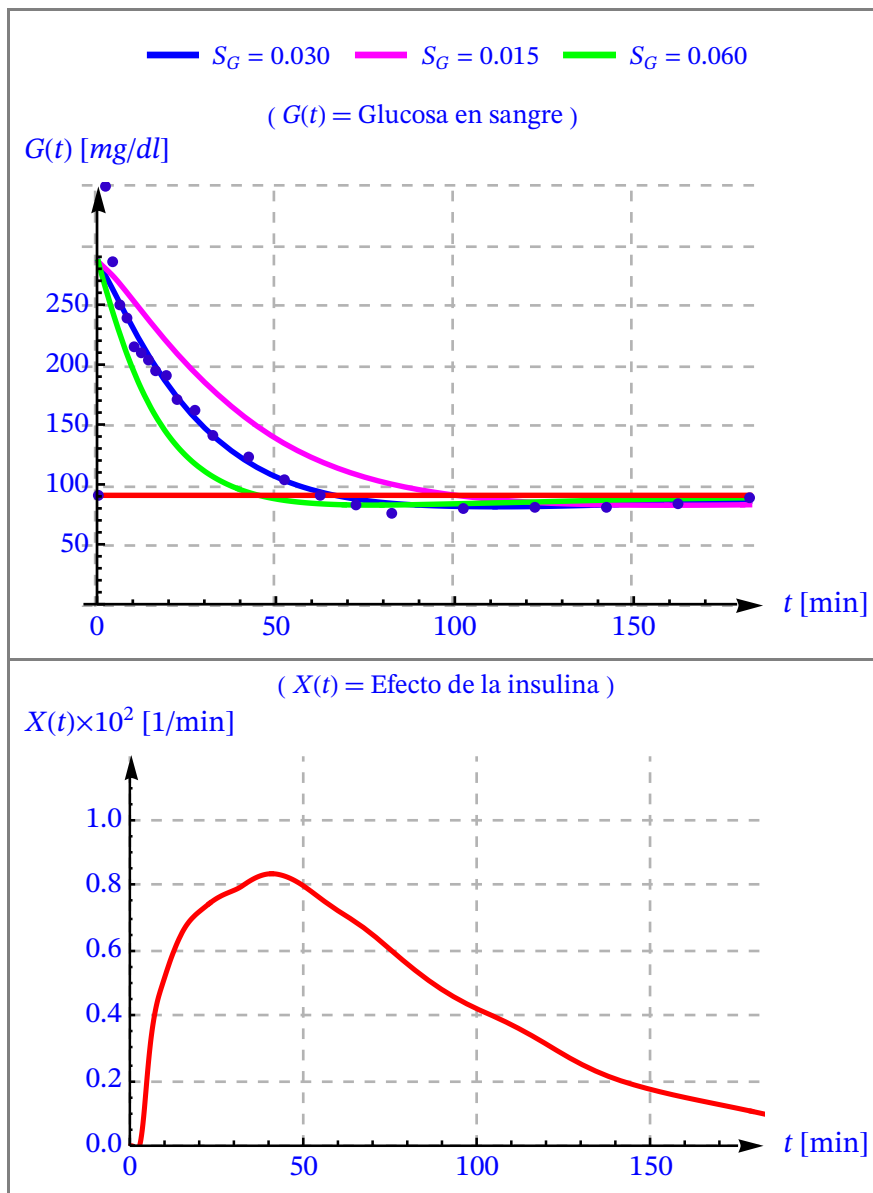


Figura 3.5. Concentración de glucosa en sangre para diferentes valores de la efectividad de la glucosa $S_G = p_1$.

3.6.2. Variación del índice de sensibilidad a la insulina

Al simular el modelo mínimo de Bergman con valores diferentes de la sensibilidad a la insulina, $S_I = \frac{p_3}{p_2}$, se presentan los resultados para los valores donde se ha duplicado p_3 , y para la mitad de p_3 :

$$(a) S_I = \frac{p_3}{p_2} = \frac{1.062 \times 10^{-5}}{0.02093} = 5.07406 \times 10^{-4}$$

$$(b) S_I = \frac{2 p_3}{p_2} = \frac{2 \times 1.062 \times 10^{-5}}{0.02093} = 10 \times 10^{-4} \in [4 \times 10^{-4}, 8 \times 10^{-4}]$$

$$(c) S_I = \frac{1}{2} \frac{p_3}{p_2} = \frac{1}{2} \frac{1.062 \times 10^{-5}}{0.02093} = 2.5 \times 10^{-4} \in [4 \times 10^{-4}, 8 \times 10^{-4}].$$

Se verifica que al duplicar el parámetro p_3 el efecto de la insulina activa también se duplica, y en cambio al reducirlo a la mitad, se produce un efecto donde la insulina activa también queda reducido en un valor aproximado a la mitad.

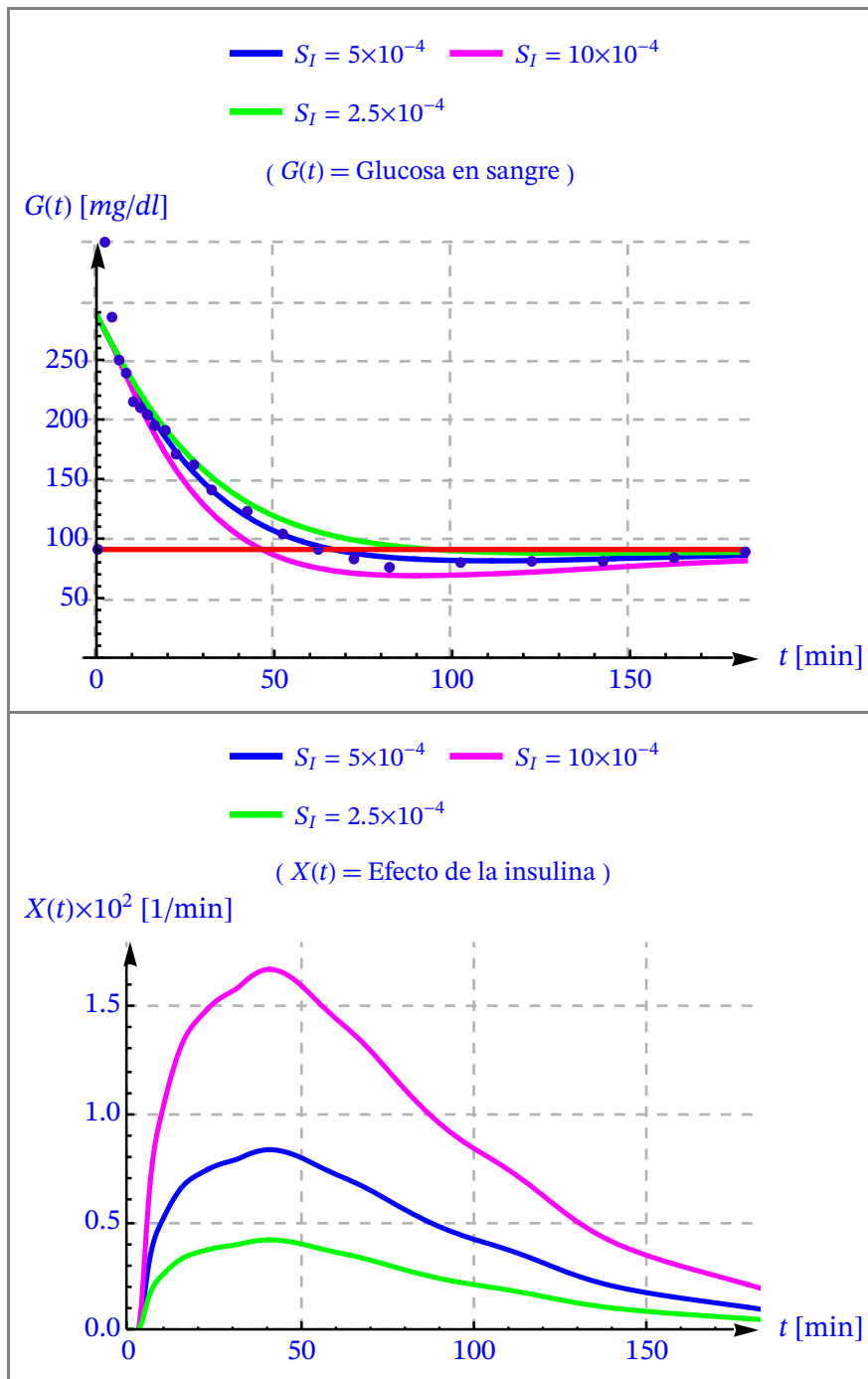


Figura 3.6. Concentración de glucosa y efecto de la insulina para diferentes valores del índice de la sensibilidad a la insulina $S_I = \frac{p_3}{p_2}$.

Se verifica que una alta sensibilidad a la insulina aumenta el efecto de la insulina activa para descomponer el nivel de concentración de glucosa y al disminuir la sensibilidad a la insulina produce el efecto de disminuir la insulina activa.

Debe tenerse presente existe una diferencia en tener un S_I alta debida al parámetro p_3 alto, o que sea alto debido a tener el parámetro p_2 bajo.

3.6.3. Restricciones del Modelo Mínimo de Glucosa

En la descripción del modelo Mínimo de Glucosa se estiman los parámetros del test de tolerancia IVGTT teniendo presente la respuesta de la insulina $I(t)$, cuyos valores se interpolan con los datos procedentes del propio test.

En el supuesto de simular la concentración de la glucosa $G(t)$ sin tener en cuenta la respuesta de la insulina $I(t)$, esto es configurándola con el valor constante de la insulina basal $I_b = 7.4 \text{ mUI/dl}$, se obtiene una gráfica de la glucosa como la de la Figura 3.7, donde se observa lo siguiente:

- La glucosa se descompone todavía muy rápidamente.
- Los efectos de la insulina son cero, $X(t) = 0$, cuando la respuesta de la insulina se toma como el valor de la insulina basal constante: $I(t) = I_b$.

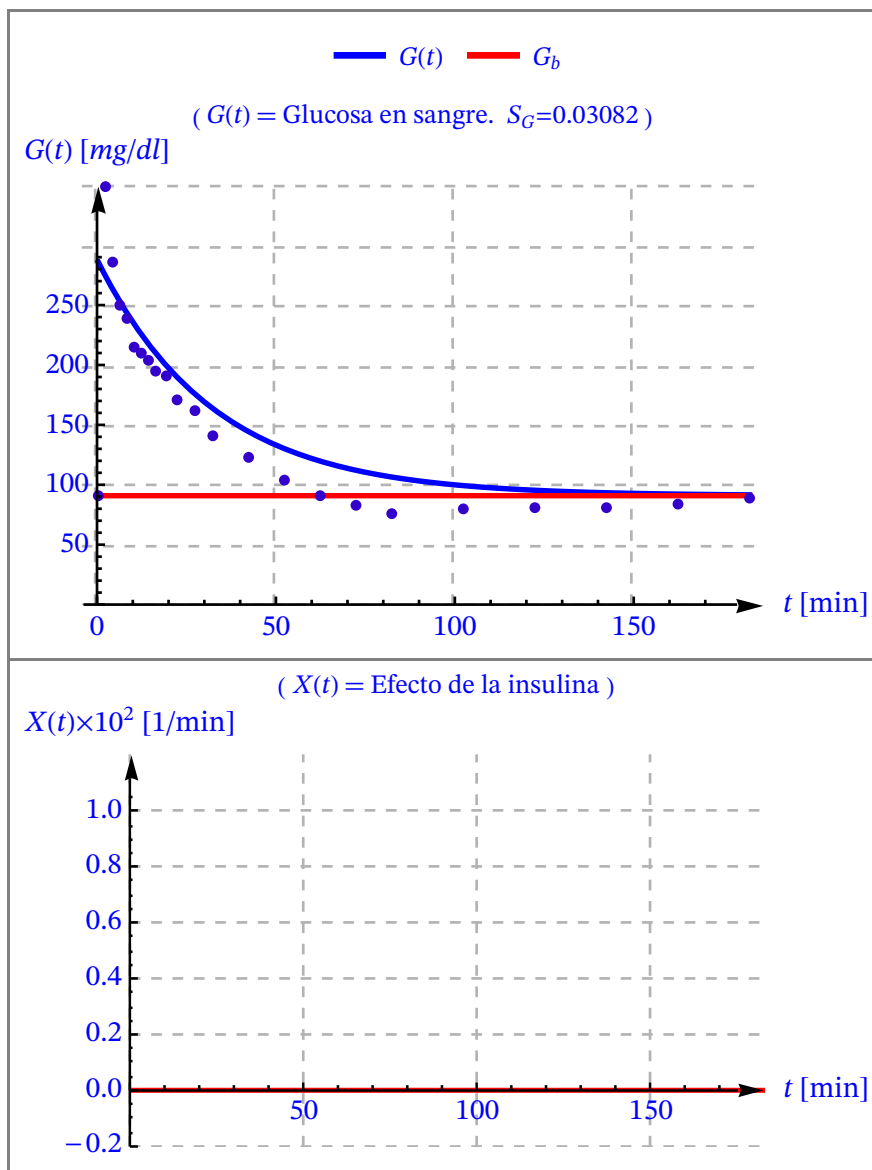


Figura 3.7. Concentración de glucosa y efecto de la insulina cuando la respuesta de la insulina es constante $I(t) = I_b$.

- Como la descomposición de la glucosa es demasiado rápida, Cobelli al et. [COBE98] utilizan dos compartimentos para estimar la efectividad de la glucosa $S_G = p_1$, que debería ser un 60% menor y el índice de la sensibilidad a la insulina S_I tendría que ser un 35% mayor.
- Al simular el modelo Mínimo de Glucosa con los parámetros expresados por Cobelli [COBE98]:

$$S_G = p_1^* = (1 - 0.6) p_1 \quad \text{y} \quad p_3^* = (1 + 0.35) p_3 \quad S_I = \frac{p_3^*}{p_2}$$

se obtienen las gráficas de la glucosa y de los efectos de la insulina de la Figura 3.8.

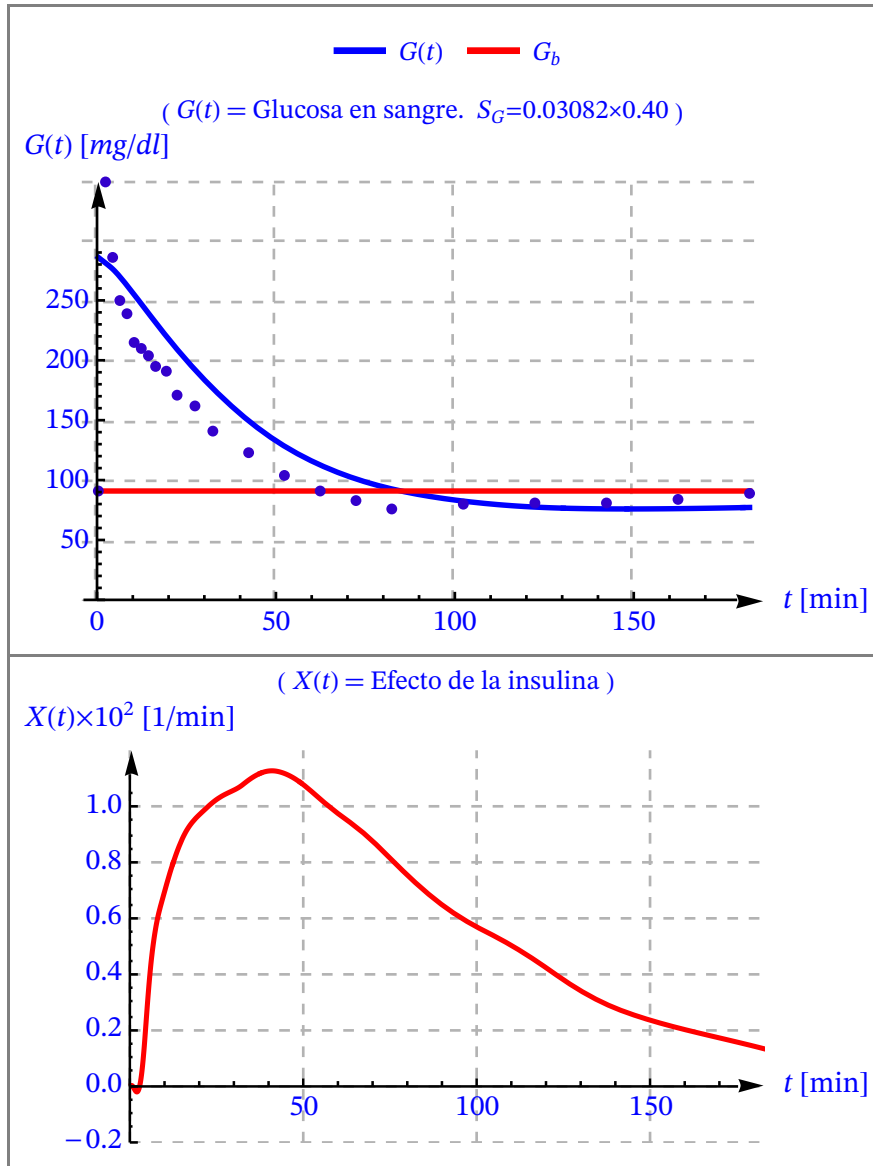


Figura 3.8. Concentración de glucosa y efecto de la insulina para $S_G = p_1 \times 0.40$ y $S_I = \frac{p_3}{p_2} \times 1.35$.

- En cambio, si se simula el modelo Mínimo de Glucosa con los parámetros expresados por Cobelli [COBE98]:

$$S_G = p_1^* = (1 - 0.6) p_1 \quad \text{y} \quad p_3^* = (1 + 0.35) p_3 \quad S_I = \frac{p_3^*}{p_2} = 1.35 \frac{p_3}{p_2}$$

sin efecto de la insulina se obtienen las gráfica de la Figura 3.9.

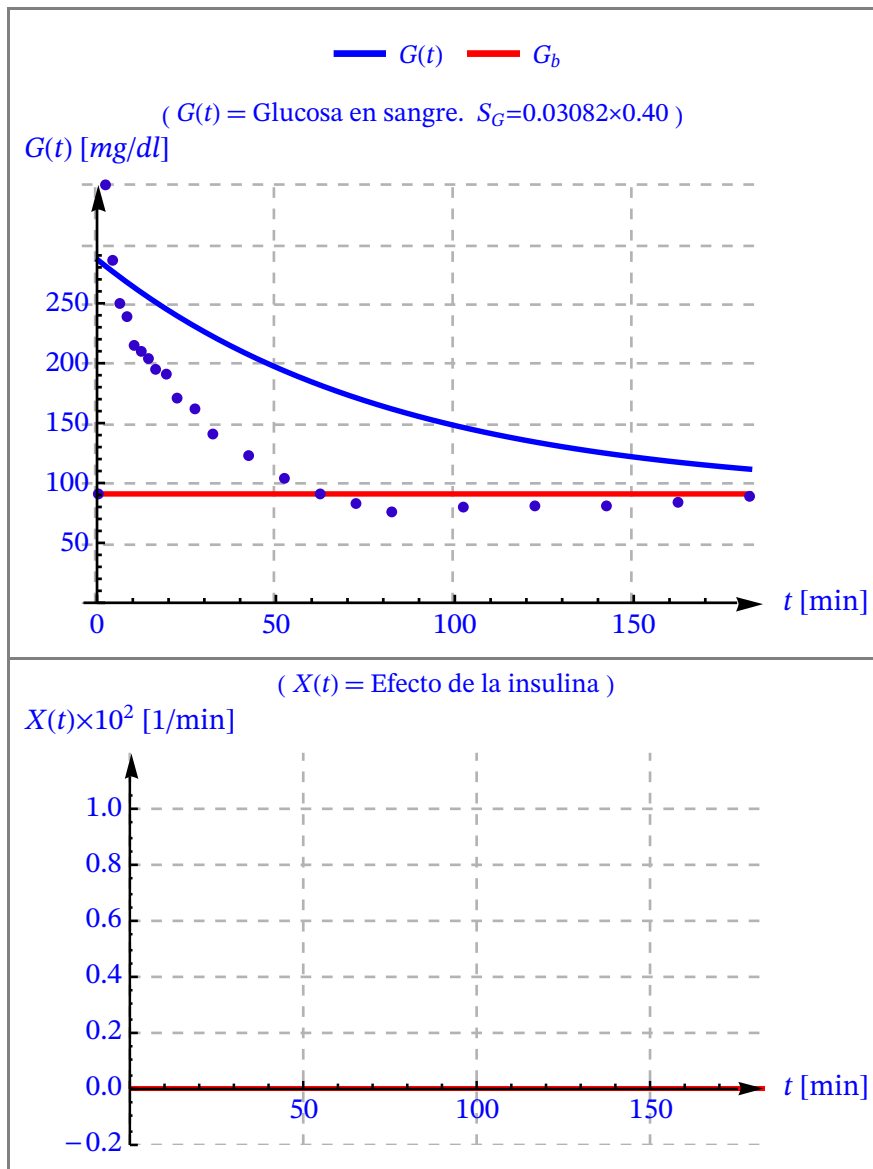


Figura 3.9. Concentración de glucosa sin efecto de la insulina para $S_G = p_1 \times 0.40$ y $S_I = \frac{p_3}{p_2} \times 1.35$.

3.7. Simulación con el Modelo Mínimo de Insulina

De modo análogo al modelo Mínimo de Glucosa, el equipo de Bergman determinó con el programa MINMOD [PAC186], con modelo de mínimos cuadrados no lineal ponderado y con los datos de la Tabla 3.5 de un paciente sin diabetes, los parámetros indicados en la Tabla 3.7.

Parámetros	Valores estimados
G_b	92 [mg/dl]
I_b	7.3 [mU/l]
p_1	0.03082
p_2	0.02093
p_3	1.062×10^{-5}
p_4	0.3
p_5	89.5
p_6	0.3349×10^{-2}
$I(0)$	403.4 mUI/l

Tabla 3.7. Parámetros del test IVGTT para el modelo Mínimo de Insulina [PAC186].

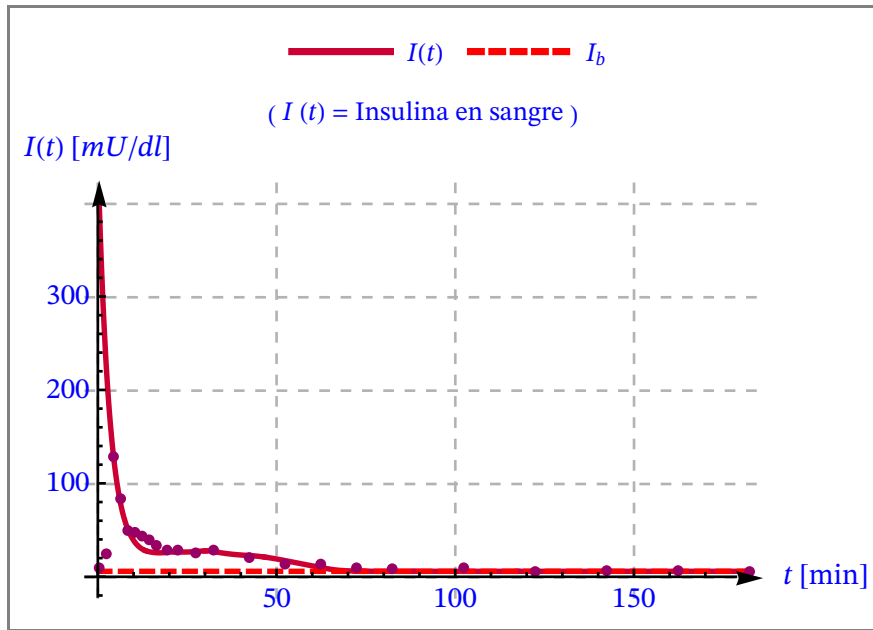
La ecuación diferencial del modelo Mínimo de Insulina viene dada por la expresión:

$$\frac{dI(t)}{dt} = p_6(G(t) - p_5) - p_4(I(t) - I_b) \quad I(0) = p_7 + I_b \quad (3.7.1)$$

$G(t) \equiv$ Polinomio interpolador de Hermite

donde la expresión de la glucosa $G(t)$ se toma como un polinomio interpolador de Hermite con los datos de la Glucosa de la Tabla 3.4.

Al resolver la ecuación diferencial de la concentración de la insulina $I(t)$ de forma numérica con los datos de la glucosa $G(t)$ dados por un polinomio interpolador de Hermite de los datos y los parámetros de la Tabla 3.7 se ha obtenido la Figura 3.10.



$$\begin{pmatrix} t \text{ [min]} \\ I(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 \\ 403.4 & 300.958 & 225.909 & 171.134 & 130.928 & 101.313 & 79.6282 & 63.8615 \end{pmatrix}$$

Figura 3.10. Concentración de insulina en sangre $I(t)$ e insulina basal I_b .

El cálculo de la respuesta pancreática ϕ_1 , que viene determinado por la expresión,

$$\phi_1 = \frac{I_{\text{máx}} - I_b}{p_4(G_0 - G_B)} \quad \phi_2 = p_6 \cdot 10^4$$

requiere conocer el valor máximo de la insulina proporcionado por el modelo Mínimo de Insulina. En el anterior ejemplo los valores obtenidos de $I(t)$ mediante el modelo durante los primeros minutos son:

$$\begin{pmatrix} t \text{ [min]} \\ I(t) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & 6 & 7 \\ 403.4 & 300.958 & 225.909 & 171.134 & 130.928 & 101.313 & 79.6282 & 63.8615 \end{pmatrix}$$

En la gráfica de la concentración de insulina $I(t)$ se produce un primer pico máximo en $I(0) = 403.4 \text{ mU/dl}$. Como el modelo mínimo de insulina exige tomar el segundo pico de valor máximo, se ha de tomar fuera de intervalo $[0, 2]$ que es donde se produce el primer pico.

Se considera que el valor máximo de insulina se produce en los datos de la muestra en $t = 4 \text{ min}$ después de la inyección de glucosa, esto es $I_{\text{máx}} = 130.928 \text{ mU/dl}$. De aquí que la respuesta pancreática sea:

$$\phi_1 = \frac{I_{\text{máx}} - I_b}{p_4(G_0 - G_B)} = \frac{130.928 - 7.3}{0.3(287 - 92)} = 2.113$$

$$\phi_2 = p_6 \times 10^4 = 0.3349 \times 10^{-2} \times 10^4 = 33.49$$

Como la respuesta pancreática satisface que

$$\phi_1 = 2.113 \in [2, 4] \frac{\text{mU} \cdot \text{dl} \cdot \text{min}}{\text{l} \cdot \text{mg}} \quad \phi_2 = 33.49 \in [20, 35] \frac{\text{mU} \cdot \text{dl}}{\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}}$$

entonces los datos corresponde a un paciente sano.

3.8. Simulación con el Modelo Mínimo Original

El modelo Mínimo Original de Bergman es el que está compuesto por tres ecuaciones diferenciales de primer orden:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t) G(t) \quad G(0) = p_0 \\ \frac{dX(t)}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad X(0) = 0 \\ \frac{dI(t)}{dt} &= p_6(G(t) - p_5) - p_4(I(t) - I_b) \quad I(0) = p_7 + I_b. \end{aligned} \tag{3.8.1}$$

Se puede simular programando las ecuaciones diferenciales mediante procedimientos numéricos y tomando los valores de los diferentes parámetros.

Se modelan las tres ecuaciones diferenciales de forma conjunta empleando los mismos parámetros en los dos modelos estudiados anteriormente de modo separado, por lo que no se necesitan los datos medidos en el test como un valor de entrada.

En la Tabla 3.8 se resumen todos los parámetros empleados en la modelización de Bergman (glucosa e insulina) en la simulación del test IVGTT.

Parámetros	Valores estimados
G_b	92 [mg / dl]
I_b	7.3 [mU / l]
p_1	0.03082
p_2	0.02093
p_3	1.062×10^{-5}
p_4	0.3
p_5	89.5
p_6	0.3349×10^{-2}
$G(0)$	287 [mg / dl]
$I(0)$	403.4 mUI / l

Tabla 3.8. Parámetros del test IVGTT para el modelo Mínimo de Bergman [PACI86].

En la Figura 3.11 se representan las concentraciones de glucosa $G(t)$ e insulina $I(t)$, así como el efecto de la insulina $X(t)$ de un paciente sano con una glucemia basal de $G_b = 92 \text{ mg / dl}$.

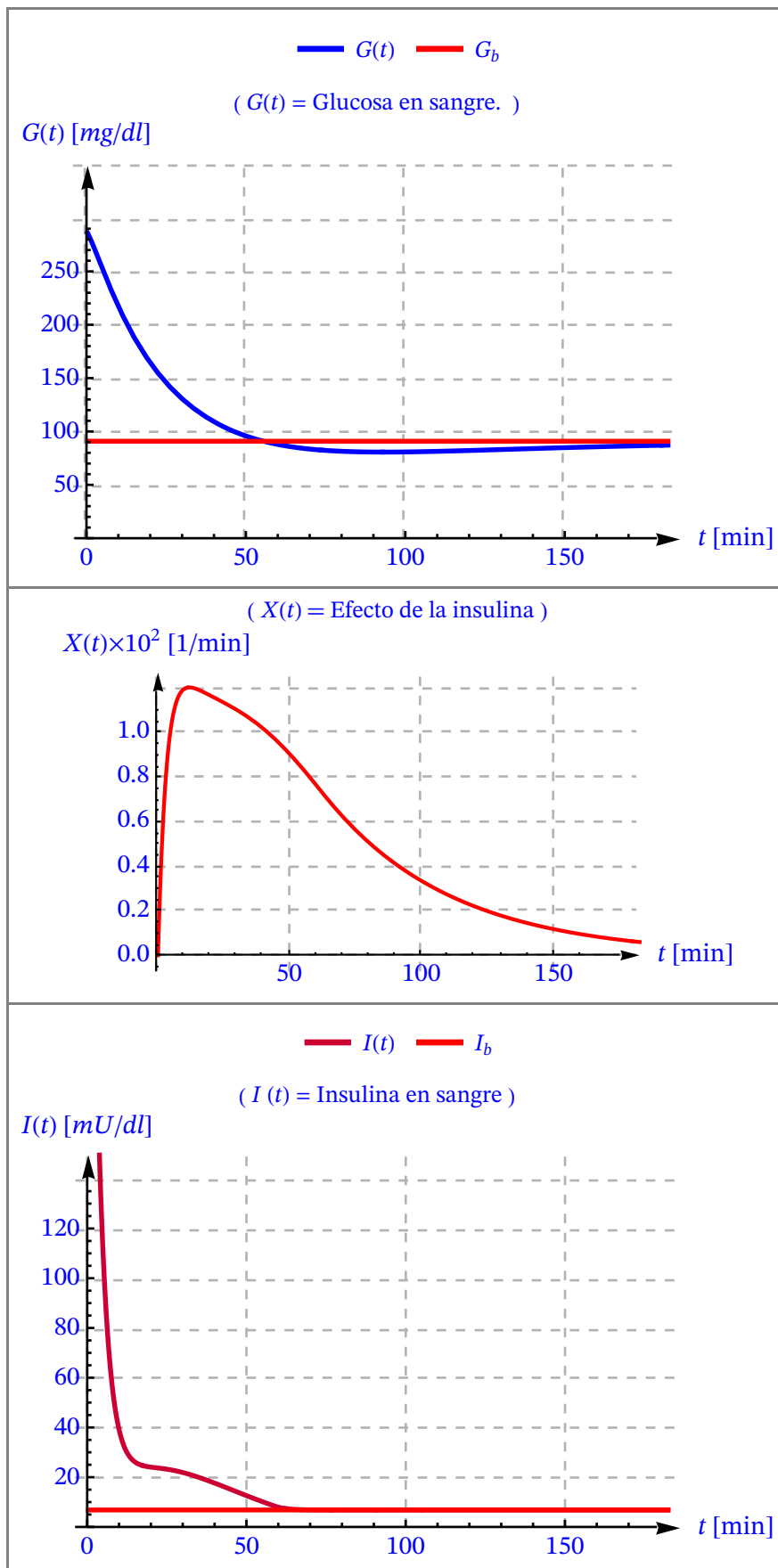


Figura 3.11. Concentración de glucosa $G(t)$ y de insulina $I(t)$ con el Modelo Mínimo de Bergman.

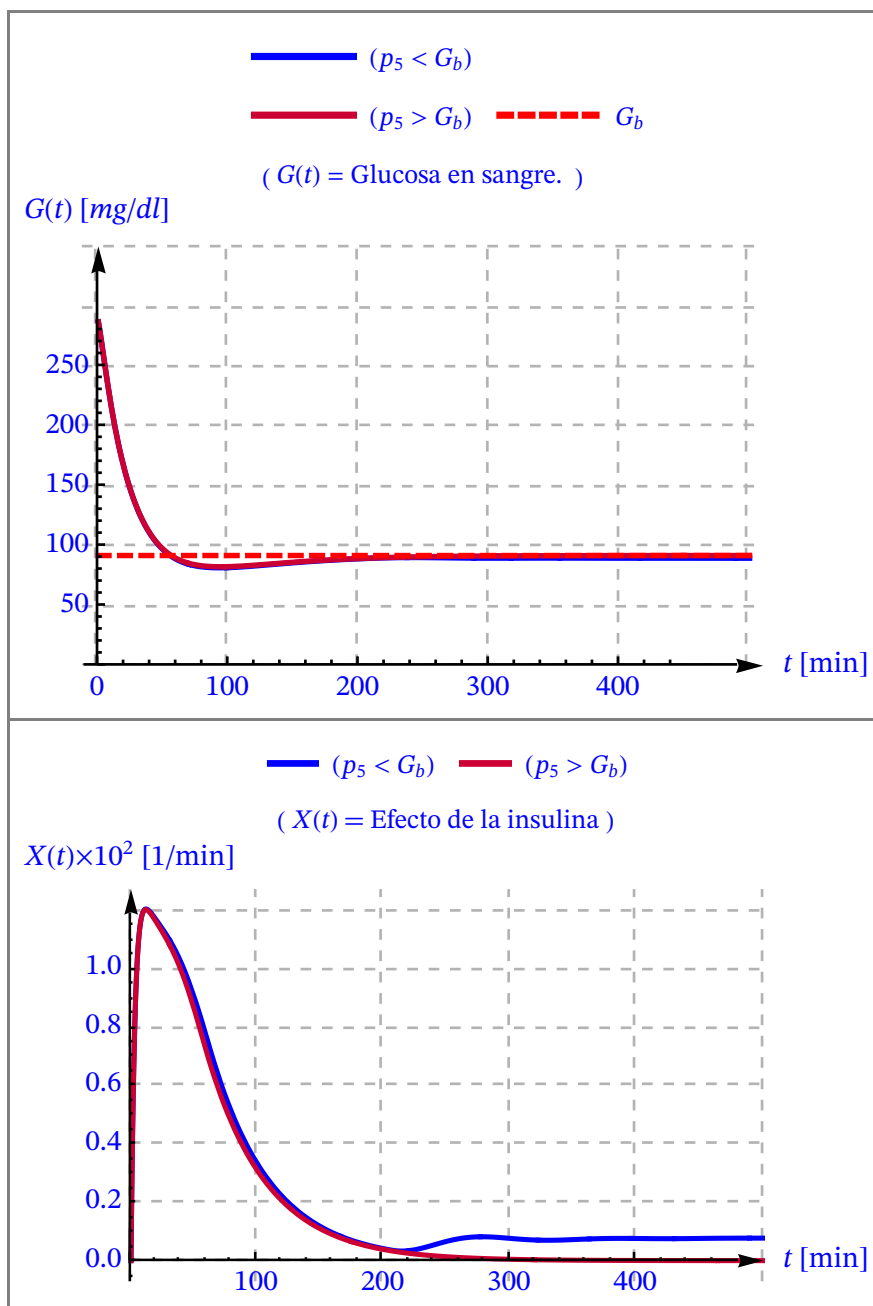
3.8.1. Restricciones del Modelo Mínimo de Bergman

El modelo Mínimo de Bergman (glucosa e insulina) tiene una restricción, y es que el acoplamiento de las ecuaciones diferenciales de $G(t)$ e $I(t)$ no consiguen un equilibrio en el caso $p_5 < G_b$ (glucemia basal).

Véase la Figura 3.12 donde se han representado las concentraciones de glucosa e insulina de dos pacientes sanos:

- (i) paciente con el parámetro $p_5 = 89.5 < G_b$ (92 mg/dl) y otro
- (ii) con el parámetro $p_5 = 94 > G_b$ (92 mg/dl).

Las gráficas muestran que la concentración $G(t)$ consigue un equilibrio cuando se logra que $G(t) = G_b$, $X(t) = 0$, e $I(t) = I_b$ cuando el parámetro $p_5 = 94 > G_b$ (92 mg/dl). En cambio, no se establece el equilibrio deseado cuando $p_5 = 89.5 < G_b$ (92 mg/dl), dado que la concentración de insulina en sangre parece crecer.



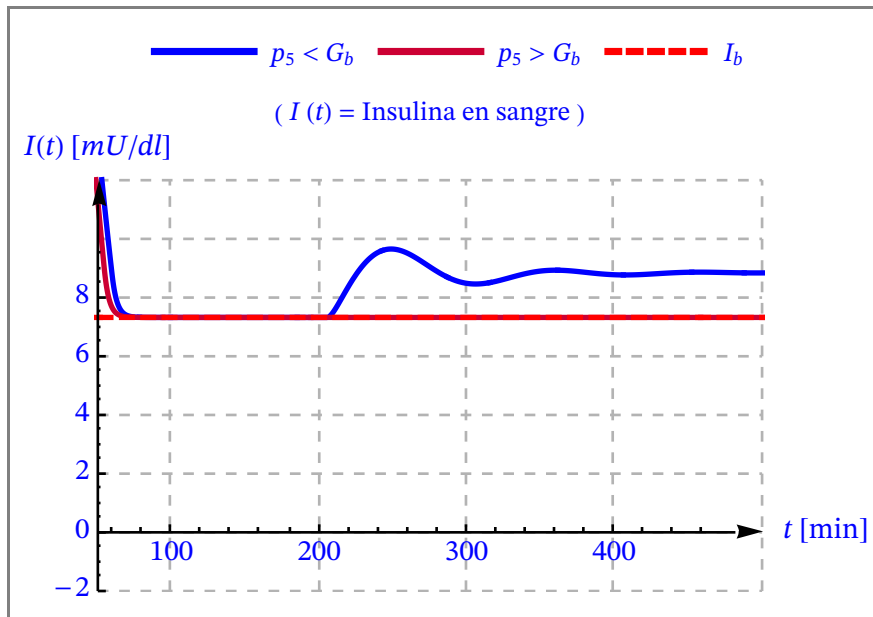


Figura 3.12. Concentraciones de glucosa $G(t)$ y de insulina $I(t)$ con el Modelo Mínimo de Bergman para valores de $p_5 < G_b$ y $p_5 > G_b$.

3.8.2. Modelo Mínimo de Bergman para Pacientes Diabéticos Tipo 2

El modelo Mínimo de Bergman permite simular el test IGVTT para pacientes diabéticos tipo 2, que no son insulino dependientes. Bergman comprobó que estos pacientes tienen una baja efectividad de la glucosa S_G , con un valor de $\phi_2 S_I$ por debajo de 75×10^{-4} . Dichos valores son comunes a los pacientes resistentes a la glucosa.

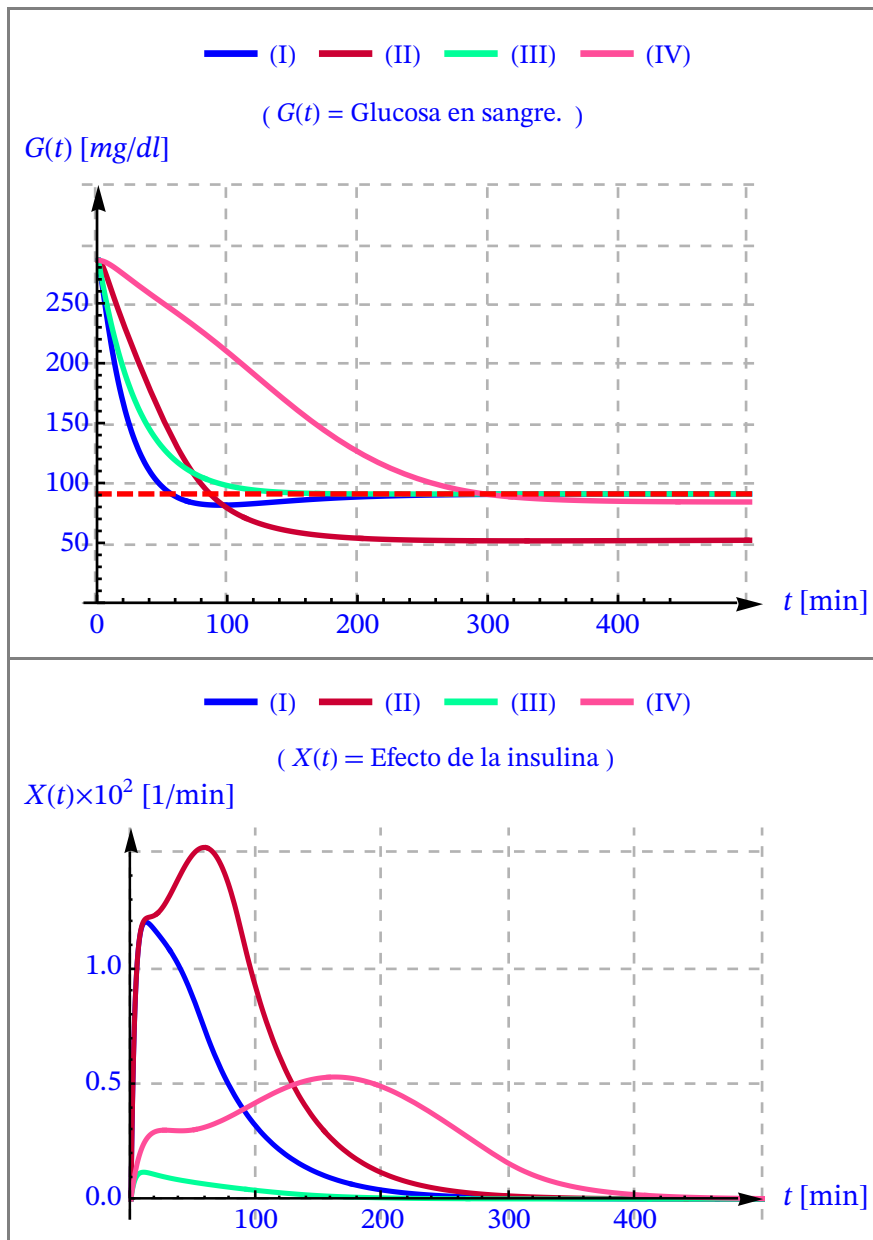
El estudio demostró que en los pacientes con baja tolerancia a la glucosa está presente una baja efectividad. Esto puede ser debido al problema o restricción del modelo Mínimo de la Glucosa en el que se sobreestima la efectividad de la glucosa y se subestima la sensibilidad a la insulina.

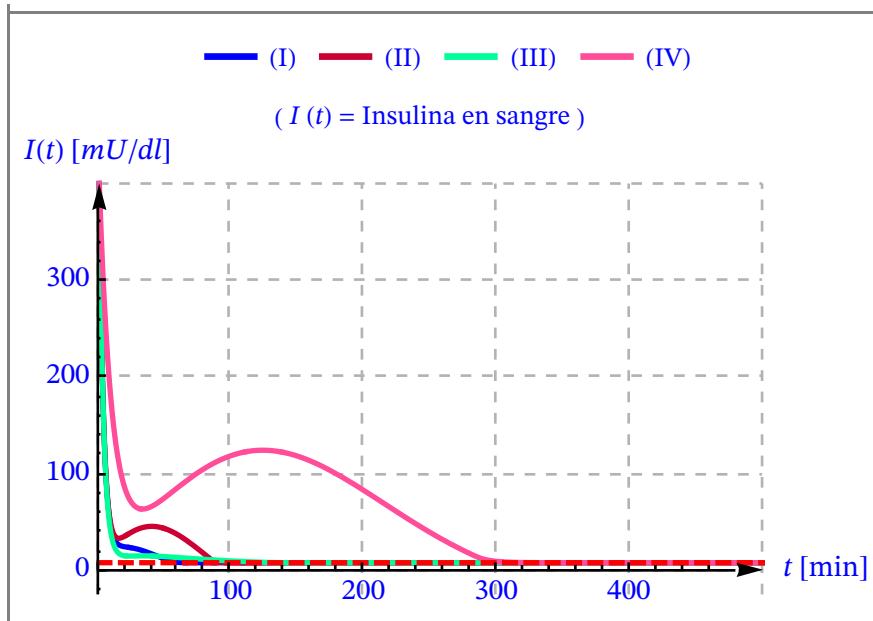
Se simulan los datos del test IVGTT para pacientes que tienen un valor normal y bajo de la efectividad de la glucosa, S_G , y valores normales y bajos de la tolerancia a la insulina $\phi_2 S_I$. A tal fin se han simulado varios pacientes empleando un valor de la $p_5 = 95 \text{ mg/dl}$ (valor umbral para la concentración de glucosa en sangre):

- (i) Valor normal de la efectividad de la glucosa $S_G = p_1 = 0.0308$ y $\phi_2 S_I = 169.93$.
- (ii) Valor bajo de $S_G = p_1 = 0.0001$, y valor normal de $\phi_2 S_I = 169.93$.
- (iii) Valor normal de $S_G = p_1 = 0.0308$, y valor bajo de $\phi_2 S_I = 5.07$.
- (iv) Valor bajo de $S_G = p_1 = 0.0001$, y bajo $\phi_2 S_I = 5.07$.

En la Figura 3.13 se indican los valores de $G(t)$, $X(t)$ e $I(t)$ de varios pacientes, donde se comprueban varias conclusiones:

- a.** Los pacientes con un valor bajo de S_G o de tolerancia a la insulina $\phi_2 S_I$ tienen una curva con una descomposición lenta (casos II y IV).
- b.** Los pacientes con un valor alto de estos parámetros tienen una curva con una descomposición más rápida (casos I y III).
- c.** Estas simulaciones muestran el patrón de descomposición de la glucosa y de la insulina de un paciente diabético tipo 2, paciente que es resistente a la insulina. Los pacientes III y IV tienen un valor de $\phi_2 S_I < 75 \times 10^{-4}$, por lo que se puede determinar que son pacientes diabéticos tipo 2.





P.	G_b	I_b	G_0	I_0	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6	$\phi_2=p_6 10^4$	$\phi_2 S_I = \phi_2 \frac{p_3}{p_2}$
I	92	7.3	287	403.4	0.03082	0.02093	0.00001062	0.3	94.	0.003349	33.49	0.016993
II	92	7.3	287	403.4	0.0001	0.02093	0.00001062	0.3	94.	0.003349	33.49	0.016993
III	92	7.3	287	403.4	0.03082	0.02093	1.062×10^{-6}	0.3	94.	0.001	10.	0.000507406
IV	92	7.3	287	403.4	0.0001	0.02093	1.062×10^{-6}	0.1	94.	0.001	10.	0.000507406

Figura 3.13. Comparación de las concentraciones de de glucosa $G(t)$ y de insulina $I(t)$ con el Modelo Mínimo de Bergman para diferentes pacientes con $p_5 = 94$ mg/dl.

3.9. El Modelo Mínimo Modificado

3.9.1. El Modelo Original

Se ha estudiado el conjunto de ecuaciones diferenciales que modelizan el modelo Mínimo original de Bergman, incluyendo el modelo Mínimo de Glucosa y el modelo Mínimo de Insulina:

$$\begin{aligned}
 \frac{dG(t)}{dt} &= -p_1(G(t) - G_b) - X(t) G(t) & G(0) &= p_0 \\
 \frac{dX(t)}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) & X(0) &= 0 \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= p_6(G(t) - p_5)^+ - p_4(I(t) - I_b) & I(0) &= p_7 + I_b = I_0.
 \end{aligned}
 \tag{3.9.1}$$

donde los parámetros y descripciones se indican en la Tabla 3.9.

Parámetros	Unidad	Descripción
t	[min]	Tiempo.
$G(t)$	[mg / dl]	Concentración de glucosa en sangre.
G_b	[mg / dl]	Concentración basal de glucosa en sangre.
$X(t)$	[1 / min]	El efecto de la insulina activa.
$I(t)$	[μ UI / ml]	Concentración de insulina en sangre.
I_b	[μ UI / ml]	Concentración basal de insulina en sangre.
p_1	[1 / min]	Tasa de depuración de glucosa independiente de la insulina.
p_2	[1 / min]	Tasa de depuración de insulina activa. (disminución de la absorción)
p_3	[$l^2 / (\text{min}^2 \cdot \text{mUI})$]	Aumento de la capacidad de absorción causada por la insulina.
p_4	[1 / min]	Tasa de descomposición de la insulina en sangre.
p_5	[mg / dl]	Nivel de glucosa objetivo.
p_6	[mU dl / (l mg min)]	Tasa de liberación del páncreas después del bolo de glucosa.

Tabla 3.9. Parámetros del Modelo Original (Glucosa e Insulina).

Este modelo matemático es adecuado para simular y evaluar las pruebas de IVCTT de pacientes sanos y pacientes diabéticos tipo 2, resistentes a la glucosa. Se ha demostrado por Gaetano et al. [GAET00] que la unión de estos dos modelos mínimos originales, modelo Mínimo de Glucosa y Mínimo de Insulina, no proporcionan una simulación estable para pacientes con $p_5 < G_b$.

Es fácil comprobar que en un estado estable se verifica que

$$\left| \frac{dG(t)}{dt} = \frac{dX(t)}{dt} = \frac{dI(t)}{dt} = 0. \right.$$

esta situación es sólo posible cuando $G(t) = G_b$, $X(t) = 0$ e $I(t) = I_b$. Pero en el caso de que $p_5 < G_b$, se tiene que el término $p_6(G(t) - p_5)^+ > 0$, lo que significa un estado constante, de equilibrio, no se puede alcanzar. Además de esta restricción, el acoplamiento de estos dos modelos mínimos adopta el problema del modelo Mínimo de Glucosa.

3.9.2. Adiciones al Modelo Mínimo de Glucosa

Se proponen dos funcionalidades al Modelo Mínimo de Glucosa que incorpora la concentración de glucosa después de la ingesta de comida, y del nivel de glucosa en el tejido subcutáneo.

(a) Adición al Modelo Mínimo de Glucosa de la Comida

Se puede aumentar las funcionalidades del Modelo Mínimo de Glucosa añadiendo una función que describe cómo influye la comida en la creación de la glucosa. Esta influencia se puede modelizar por un término $D(t)$ que representa la perturbación de la comida en la ecuación de la glucosa:

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1(G(t) + X(t)) G(t) + p_1 G_b + D(t) \quad (3.9.2)$$

siendo $D(t)$ la tasa de glucosa que entra en la sangre debido a la ingesta de comida expresada en [mg / dl / min].

El proceso de absorción de comida fue dado por estudio por Fisher [FISH91], considerando que dicha la absorcion debía ser una función que aumentara rápidamente después de cada comida y que disminuyera a cero en 2-3 horas. De ahí que estableciera una expresión para el término $D(t)$ con la forma:

$$D(t) = D_0 e^{-d_{\text{rate}} t}.$$

Dado que en proceso de modelización es más apropiado emplear ecuaciones diferenciales se establece la ecuación diferencial siguiente:

$$\frac{dD(t)}{dt} = -d_{\text{rate}} D(t) \quad D(0) = D_0 \quad (3.9.3)$$

siendo d_{rate} una constante que determina la tasa de descomposición de la alteración de la comida.

Con los valores de $D(0) = 9, 14$ y $d_{\text{rate}} = 0.05$ se tiene la gráfica de la perturbación debido a la ingesta de comida $D(t) = D(0) e^{-0.05 t}$ de la Figura 3.14.

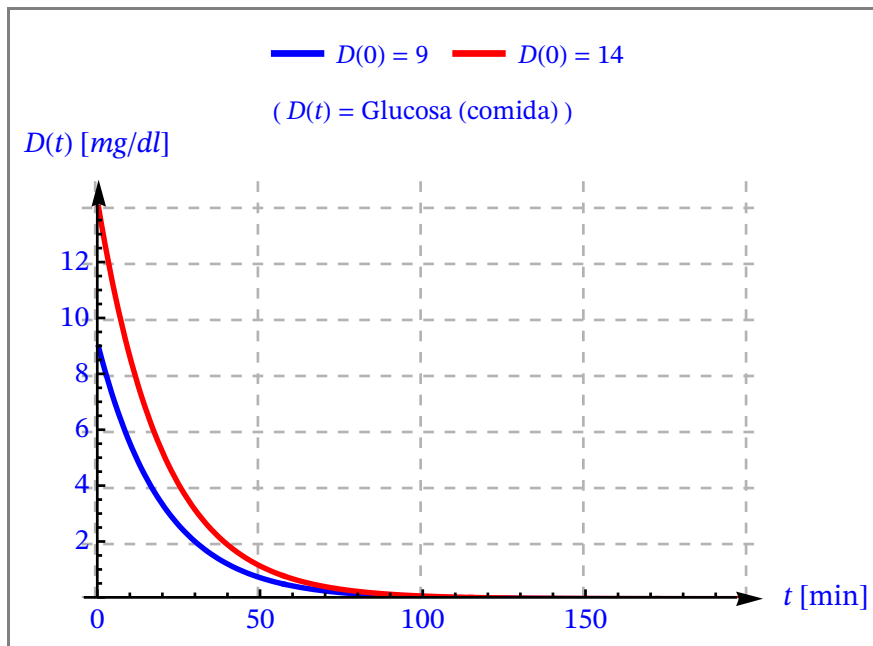


Figura 3.14. Perturbación de la comida $D(t)$ para valores distintos de $D(0)$.

El empleo de esta ecuación diferencial en una simulación debe usarse como un evento de tiempo. Esto es que en un evento de tiempo durante la simulación se detiene un momento determinado y a la ecuación se le asigna un valor inicial que se corresponde con el parámetro $B = D(0)$ en la función.

Recuérdese que esta distribución en el compartimento con el volumen V_G significa que para alcanzar la tasa en [mg / min] se de multiplicar la función con este volumen.

(b) Adición al Modelo Mínimo de Glucosa del nivel de glucosa en el tejido subcutáneo

Se puede añadir a modelo Mínimo de Glucosa la descripción del nivel de glucosa en la capa o tejido subcutáneo.

Cuando se mide a concentración de glucosa en sangre con frecuencia se obtiene las medidas en el tejido subcutáneo, de ahí que para establecer una comparación en las mediciones se introduce la función $G_{sc}(t)$, que describe la concentración glucosa en la capa subcutánea. La ecuación diferencial que describe el comportamiento de esta concentración viene determinada por la expresión:

$$\left| \begin{array}{l} \frac{dG_{sc}(t)}{dt} = \frac{1}{5} (G(t) - G_{sc}(t)) - R_{utln} \quad G_{sc}(0) = G(0) - 5 R_{utln}. \end{array} \right. \quad (3.9.4)$$

Esta ecuación diferencial de primer orden modela un retraso de 5 minutos entre la concentración de glucosa en sangre $G(t)$ y la concentración en el tejido subcutáneo $G_{sc}(t)$. El parámetro R_{utln} , la tasa de utilización, es la diferencia entre las dos concentraciones en estado estacionario [LYNC02].

Uno de los principales problemas relacionados con la creación de un páncreas artificial es el retraso entre estas dos concentraciones.

3.9.3. Adiciones al Modelo Mínimo de Insulina

El modelo Mínimo de Insulina está estrechamente relacionado con el test IVGTT, lo que permite describir la cinética de la insulina en un paciente diabético tipo 1, sin producción endógena de insulina. Esta circunstancia se puede modelar, parte entrante (generación de insulina en el páncreas) con la función $U(t)$ que describe la infusión endógena o exógena (caso de los diabéticos tipo 1) de insulina [LYNC02], [FISH91].

La ecuación diferencial tiene la expresión:

$$\left| \begin{array}{l} \frac{dI(t)}{dt} = -p_4 I(t) + \frac{U(t)}{V_I} \quad I(0) = I_0 \end{array} \right. \quad (3.9.5)$$

siendo V_I el volumen del compartimento de distribución de insulina.

Esta modificación facilita la descripción de la cinética de los pacientes diabéticos tipo 1, con diferentes tratamientos: con una bomba de insulina o con inyecciones diarias.

3.9.4. El Modelo Modificado

Habiendo estudiado el modelo que une el modelo Mínimo de Glucosa e Insulina, se propone un segundo acoplamiento entre los dos modelos mínimos con modificaciones y adiciones. A este modelo acoplado se le denomina Modelo Modificado.

El Modelo Modificado consta de las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\left| \begin{array}{l} \frac{dG(t)}{dt} = -(p_1 + X(t)) G(t) + p_1 G_b + D(t) \quad G(0) = p_0 \\ \frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) \quad X(0) = 0 \end{array} \right.$$

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} &= -p_4 I(t) + \frac{U(t)}{V_I} & I(0) &= I_0 \\ \frac{dD(t)}{dt} &= -d_{\text{rate}} D(t) & D(0) &= D_0 \\ \frac{dG_{\text{sc}}(t)}{dt} &= \frac{1}{5}[G(t) - G_{\text{sc}}(t)] - R_{\text{utln}} & G_{\text{sc}}(0) &= G_0 - 5 R_{\text{utln}} \end{aligned}$$

En la Tabla 3.10. se detallan los parámetros empleados en el Modelo Modificado.

Parámetros	Unidad	Descripción
t	[min]	Tiempo.
$G(t)$	[mg / dl]	Concentración de glucosa en sangre.
G_b	[mg / dl]	Concentración basal de glucosa en sangre.
$X(t)$	[1 / min]	El efecto de la insulina activa.
$I(t)$	[μ UI / ml]	Concentración de insulina en sangre.
I_b	[μ UI / ml]	Concentración basal de insulina en sangre.
$D(t)$	[mg / dl / min]	Función de alteración de la comida.
$G_{\text{sc}}(t)$	[mg / dl]	Concentración de glucosa subcutánea.
$U(t)$	[mU / dl]	Insulina exógena.
V_I	[l]	Volumen del compartimento de distribución de insulina.
p_1	[1 / min]	Tasa de depuración de glucosa independiente de la insulina.
p_2	[1 / min]	Tasa de depuración de insulina activa. (disminución de la absorción)
p_3	[$l^2 / (\text{min}^2 \cdot \text{mUI})$]	Aumento de la capacidad de absorción causada por la insulina.
p_4	[1 / min]	Tasa de descomposición de la insulina en sangre.
d_{rate}	[1 / min]	Tasa de descomposición de la alteración de la comida.

Tabla 3.10. Parámetros del Modelo Modificado.

Este modelo Modificado permite simular el sistema de glucosa–insulina de un paciente diabético tipo 1 con tratamiento. Facilita las simulaciones con trastornos de comida y de la insulina. Así mismo se puede usar para probar modelos de controladores predictivos.

Se puede convertir en un método de análisis en la búsqueda de un páncreas artificial.

3.10. Simulación del Modelo Modificado

En esta sección se realizan simulaciones con el modelo modificado. El modelo Modificado contiene muchas posibilidades con respecto a la alteración de las comidas y la infusión de insulina.

En primer lugar, se realiza un intento de simular el patrón de un diabético tipo 1 durante el ayuno, con una concentración alta de glucosa. Posteriormente, se muestra el efecto de las comidas y las inyecciones de insulina.

3.10.1. Modelo Modificado para Pacientes Diabéticos Tipo 1

Se quiere modelar un paciente diabético tipo 1 durante el ayuno. Un paciente diabético tipo 1 no tratado tiene una concentración de glucosa $G(t)$ en sangre muy alta, debido al hecho de que no produce insulina su páncreas o casi ninguna.

En esta simulación para un diabético tipo 1, la función $U(t)$ tiene el valor 0, el parámetro de la glucosa basal $G_b = 200$ mg/dl y la insulina basal $I_b = 0$ mU/dl. Véase la Tabla 3.11, donde se establecen los valores para un paciente diabético tipo 1 [LYNC02].

Parámetros	Valores
G_b	200 [mg / dl]
I_b	0 [mU / dl]
p_1	$0.028735 \text{ min}^{-1}$
p_2	$0.028344 \text{ min}^{-1}$
p_3	$5.035 \times 10^{-5} \text{ l} / (\text{min}^2 \text{ mU})$
p_4	0000
d_{rate}	00 000
p_6	0.3349×10^{-2}
$G(0)$	200 [mg / dl]
$I(0)$	0 mU / l
$U(t)$	0

Tabla 3.11. Parámetros de la simulación de un paciente diabético tipo 1 para el modelo Modificado.

En la Figura 3.15 se han representado las concentraciones de glucosa e insulina de una paciente diabético tipo 1 (DT1) en ayunas cuando no se ha inyectado insulina ni ha ingerido comida.

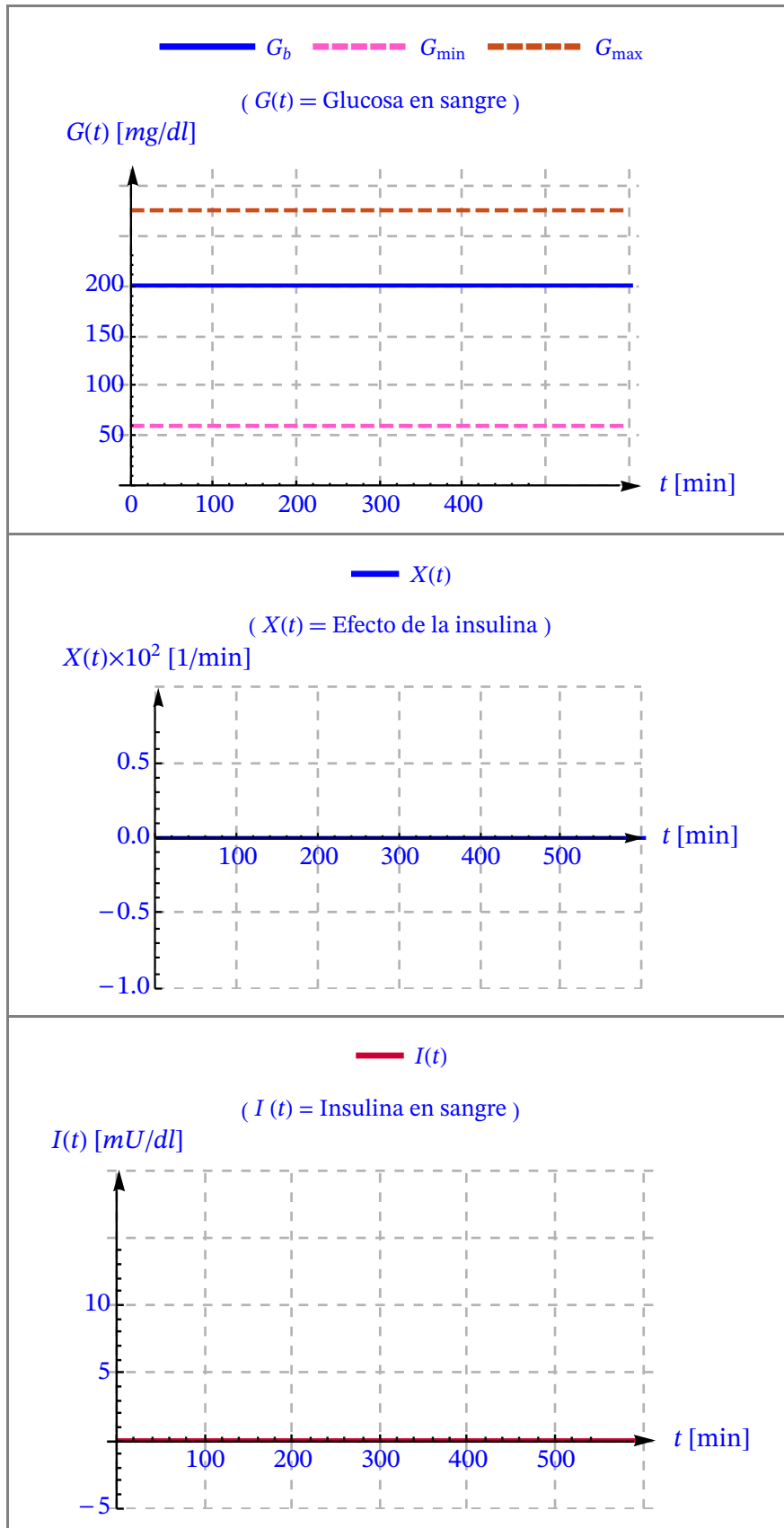


Figura 3.15. Concentración de glucosa $G(t)$ y de insulina $I(t)$ con el Modelo Modificado de un paciente Diabético Tipo 1 en ayunas. [LYNC02].

Los resultados son valores estacionarios e ideales puesto que en un caso real los niveles de glucosa descienden progresivamente con el paso del tiempo.

Podría considerarse que es incorrecto establecer la insulina basal $I_b = 0$ dado que el efecto de cualquier cantidad de insulina que ingrese en el organismo sería equivalente al de un paciente sano que tiene una insulina basal diferente de cero.

Si se tiene una $I_b = 15$ mU/dl y una producción cero de insulina produciría un efecto negativo de la insulina, lo que aumentaría el valor de la glucosa. Esta situación no parece probable. Con producción o no de insulina se tiene el mismo efecto independientemente de la concentración basal I_b .

3.10.2. Perturbación de la Comida

Se quiere comprobar cómo evoluciona el modelo Modificado cuando se altera con la ingesta de comida. A tal fin se emplean los parámetros de la Tabla 3.11 y se utilizan tres comidas de diferente tamaño: $D(0) = 3, 5, 12$ sin administración de insulina.

$$\begin{aligned}
 \frac{dG(t)}{dt} &= -(p_1 + X(t)) G(t) + p_1 G_b + D(t) & G(0) &= p_0 \\
 \frac{dX(t)}{dt} &= -p_2 X(t) + p_3(I(t) - I_b) & X(0) &= 0 \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= -p_4 I(t) + \frac{U(t)}{V_I} & I(0) &= I_0 \\
 \frac{dD(t)}{dt} &= -d_{\text{rate}} D(t) & D(0) &= D_0 \\
 \frac{dG_{\text{sc}}(t)}{dt} &= \frac{1}{5}[G(t) - G_{\text{sc}}(t)] - R_{\text{utln}} & G_{\text{sc}}(0) &= G_0 - 5 R_{\text{utln}}
 \end{aligned} \tag{3.10.1}$$

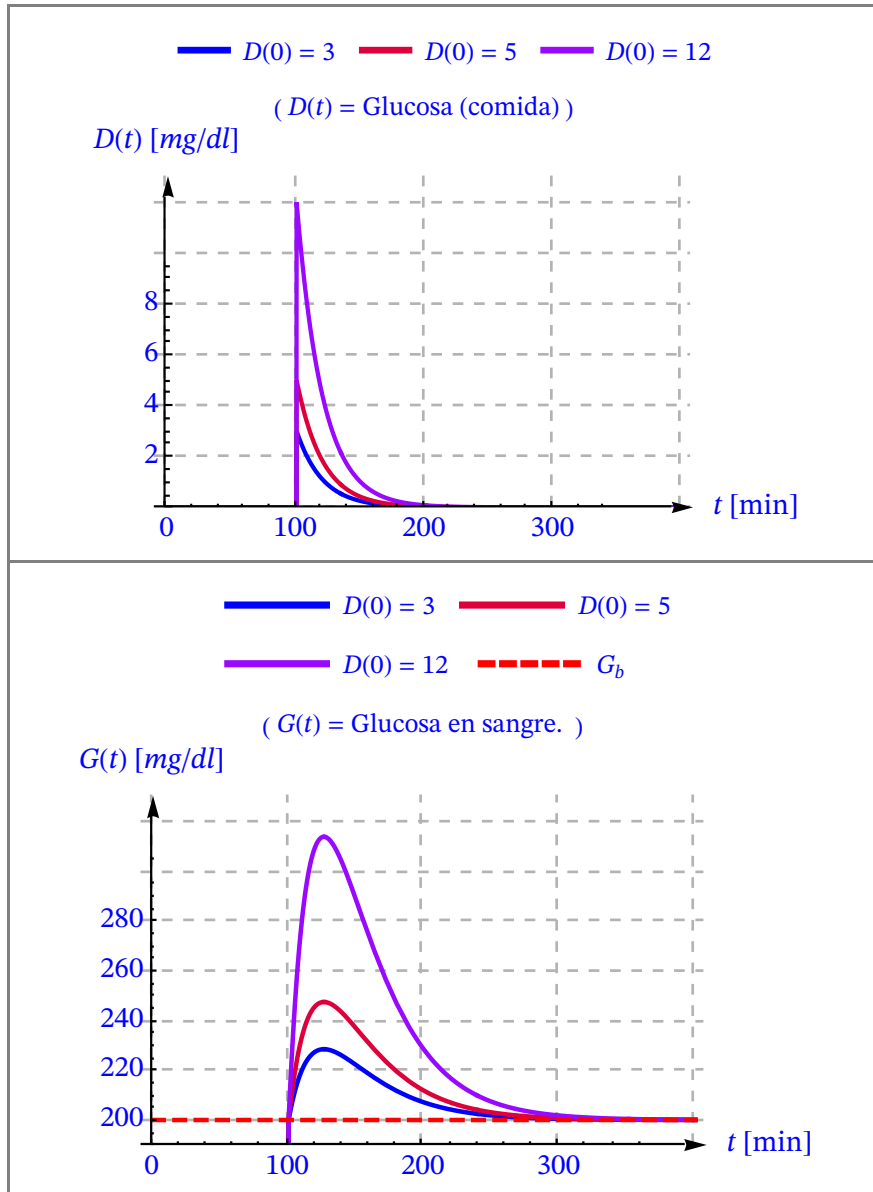


Figura 3.16. Modelo Modificado para un paciente Diabético Tipo 1. Concentración de glucosa $G(t)$ con insulina $I(t) = 0$ afectada por la ingesta de comida $D(t)$. [LYNC02].

3.10.3. Inyecciones de Insulina

Se pretende comprobar el modelo Modificado para un paciente diabético tipo 1 (DT1) al inyectarse insulina o al cambiar el suministro basal, para lo cual ha de emplearse la función $U(t)$ y verificar cómo reacciona el modelo.

Se consideran varios casos tomando los parámetros del paciente diabético de la Tabla 3.11.

1. Paciente Diabético tipo 1 sin ingesta de comida ($D(t) = 0$), con una insulina basal $I_b = 0$, con la función $U(t) = 0$ y con una inyección de insulina en el instante $t = 100 m$.

Se simula el sistema de ecuaciones diferenciales con 3 inyecciones de insulina con las siguientes unidades:

(a) $4 \text{ mU/l} = 4 U/\text{ml}$ (b) $20 \text{ mU/l} = 20 U/\text{ml}$ (c) $40 \text{ mU/l} = 40 U/\text{ml}$.

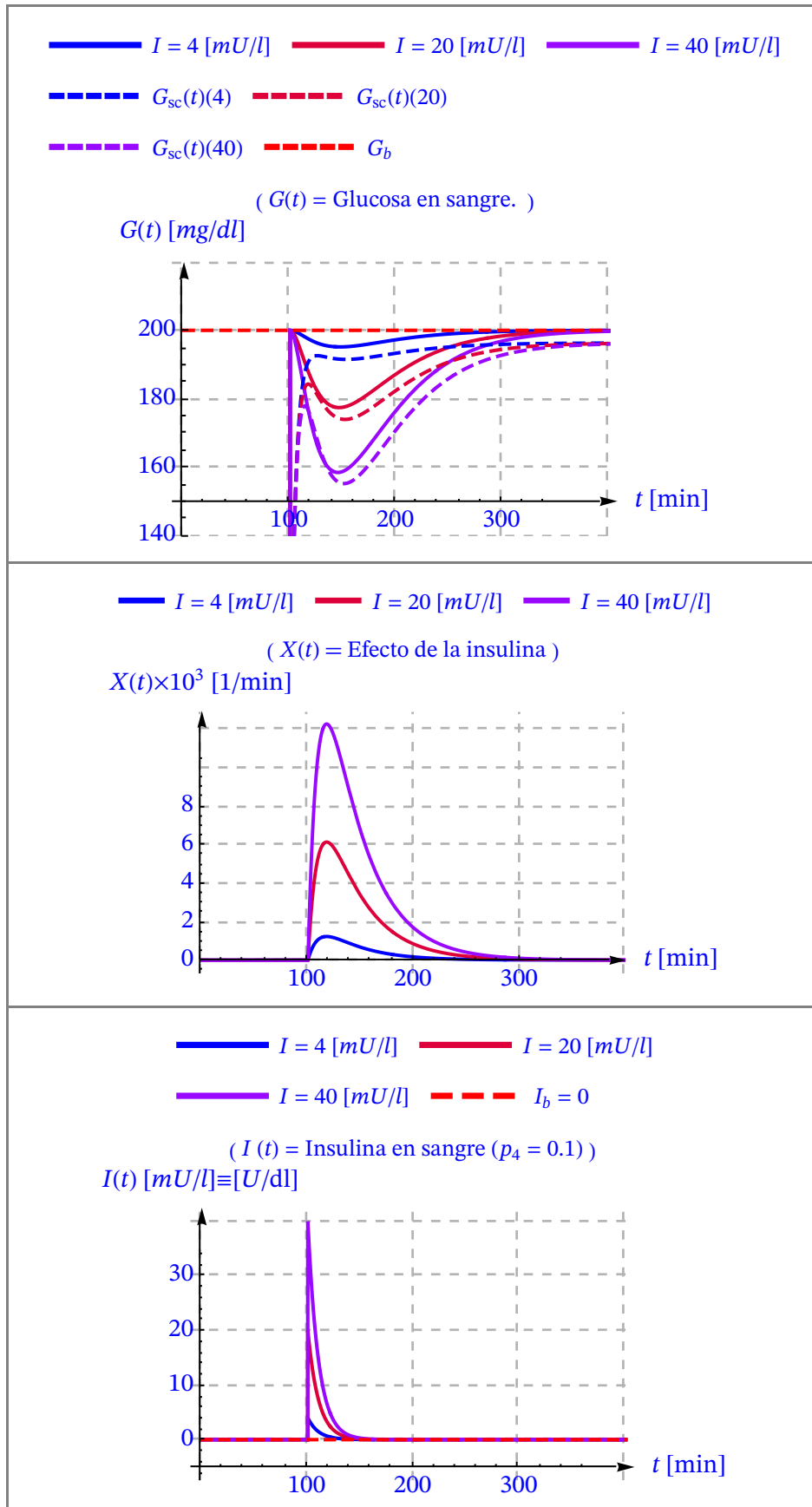


Figura 3.17. Modelo Modificado para pacientes DT1. Concentraciones de glucosa $G(t)$, $X(t)$ y $I(t)$ con diferentes inyecciones de insulina $I(t) = 0$ con $I_b = 0$ sin ingesta de comida $D(t) = 0$. [LYNC02].

- En la Figura 3.17 se comprueba cómo en el modelo Modificado afecta en la concentración de la glucosa $G(t)$, partiendo de un valor basal constante $G_b = 200$ mg/dl, la inyección de insulina que va metabolizando durante un tiempo la glucosa en sangre. Además, la glucosa subcutánea aparece con un valor por debajo de $G(t)$.

Esta simulación es relativamente simple, puesto que existen diferentes tipos de insulina: de acción lenta y retardada, y otras de acción rápida. De ahí que se aprecie que el efecto de esta insulina tiene un efecto de acción rápida, pero corta en el tiempo.

- Si se cambia el parámetro p_4 , que representa la tasa de descomposición de la insulina en sangre, pasando de un valor $p_4 = 0.1$ a otro más pequeño $p_4 = 0.01$, se obtiene una insulina con un mayor tiempo de actuación en la metabolización de la glucosa, tal y como se aprecia en la Figura 3.18.

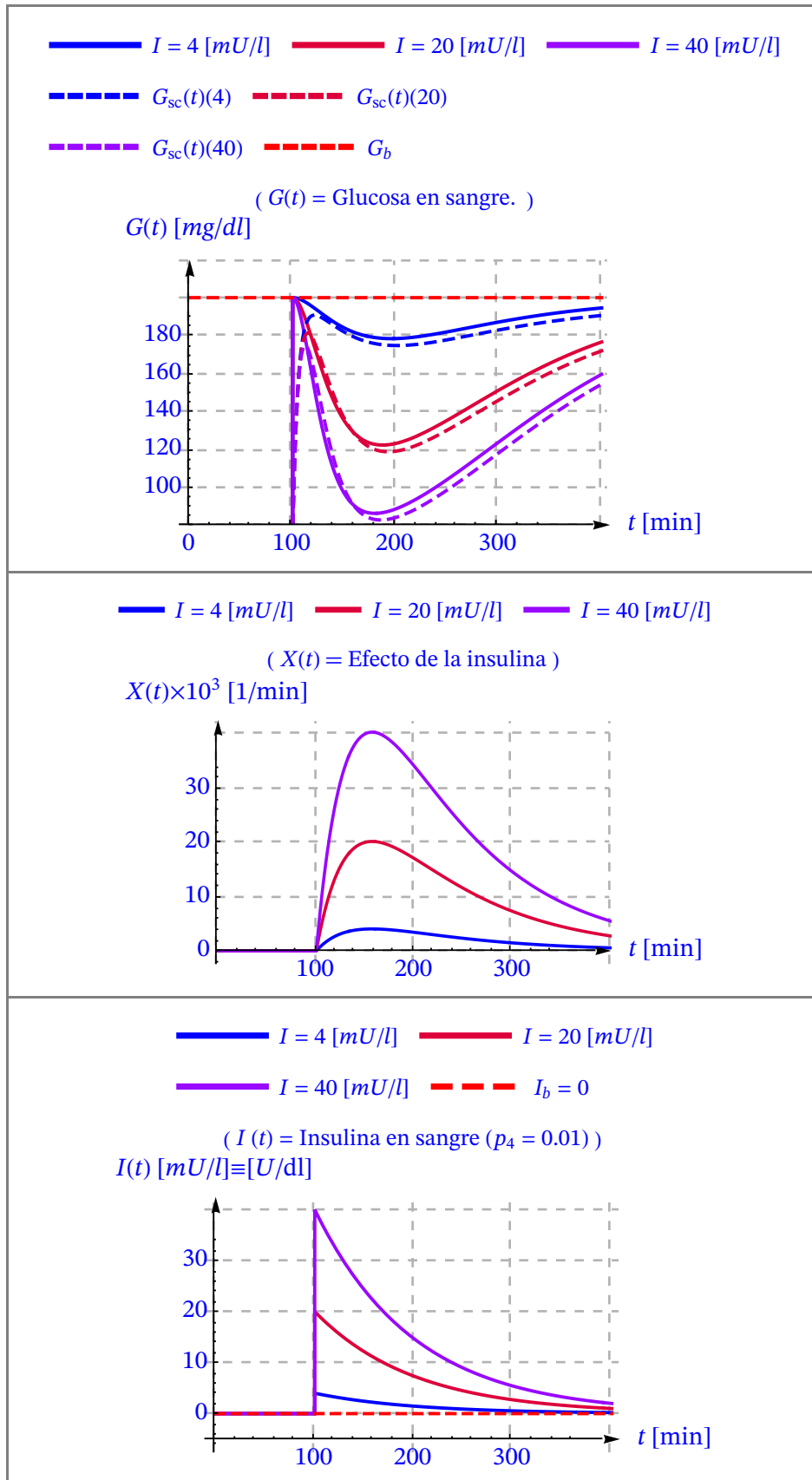


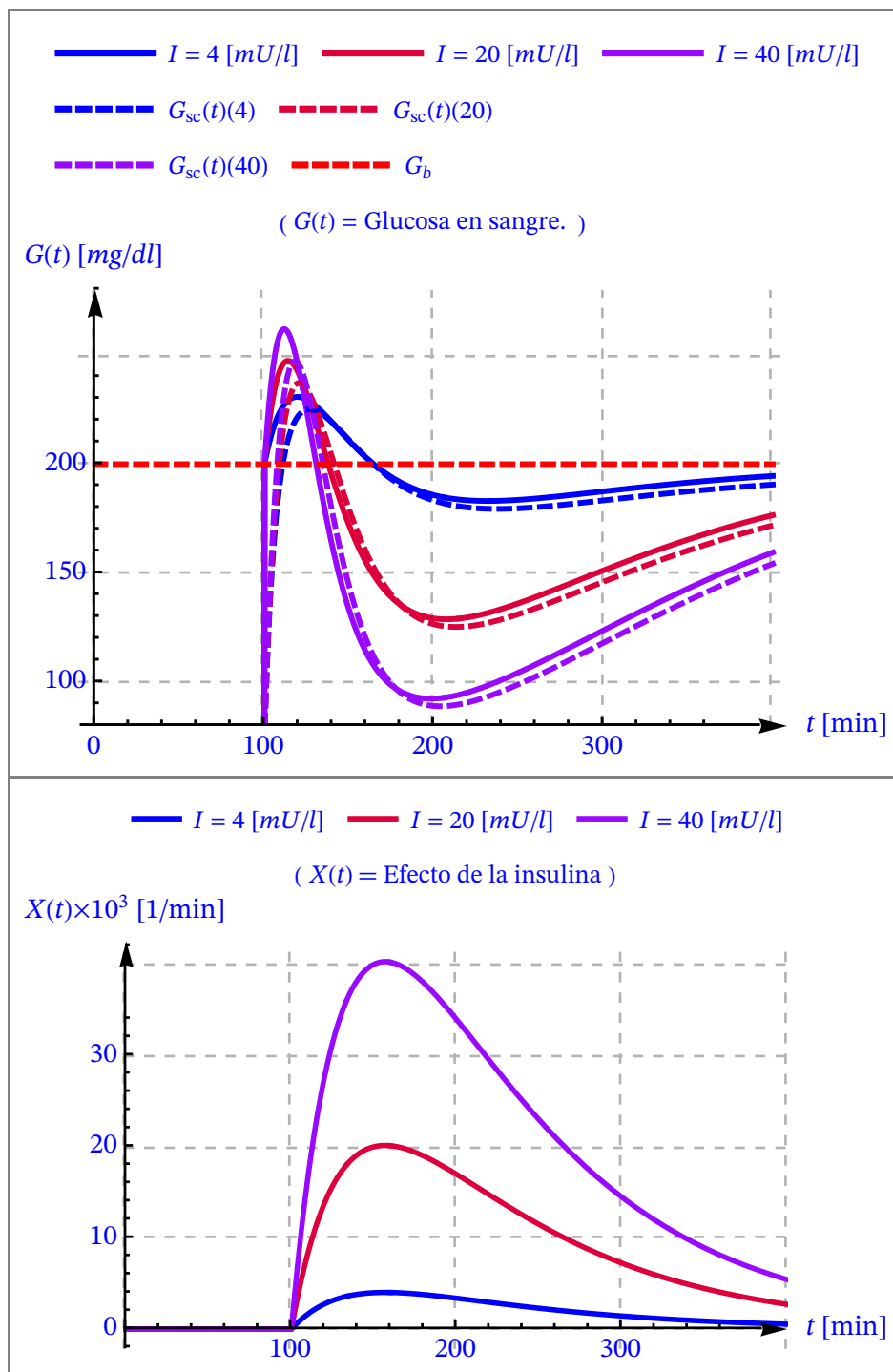
Figura 3.18. Modelo Modificado para pacientes DT1. Concentraciones de glucosa $G(t)$, $X(t)$ y $I(t)$ con diferentes inyecciones de insulina $I(t) = 0$ con $I_b = 0$ sin ingesta de comida $D(t) = 0$.

2. Paciente Diabético tipo 1 con ingesta de comida dada por la función $D(t) = D_0 e^{-d_{\text{rate}} t}$, con una insulina basal $I_b = 0$, con la función $U(t) = 0$ y con una inyección de insulina en el instante $t = 100 m$.

Se simula el sistema de ecuaciones diferenciales con 3 inyecciones de insulina con las siguientes unidades:

(a) $4 \text{ mU/l} = 4 \text{ U/ml}$ (b) $20 \text{ mU/l} = 20 \text{ U/ml}$ (c) $40 \text{ mU/l} = 40 \text{ U/ml}$.

- En la Figura 3.19 se ha simulado un paciente DT1 con un factor de descomposición de insulina $p_4 = 0.01$ y con una ingesta de comida tomando los valores iniciales de $D(0) = \{4, 8, 12\}[\text{mg/dl}]$.



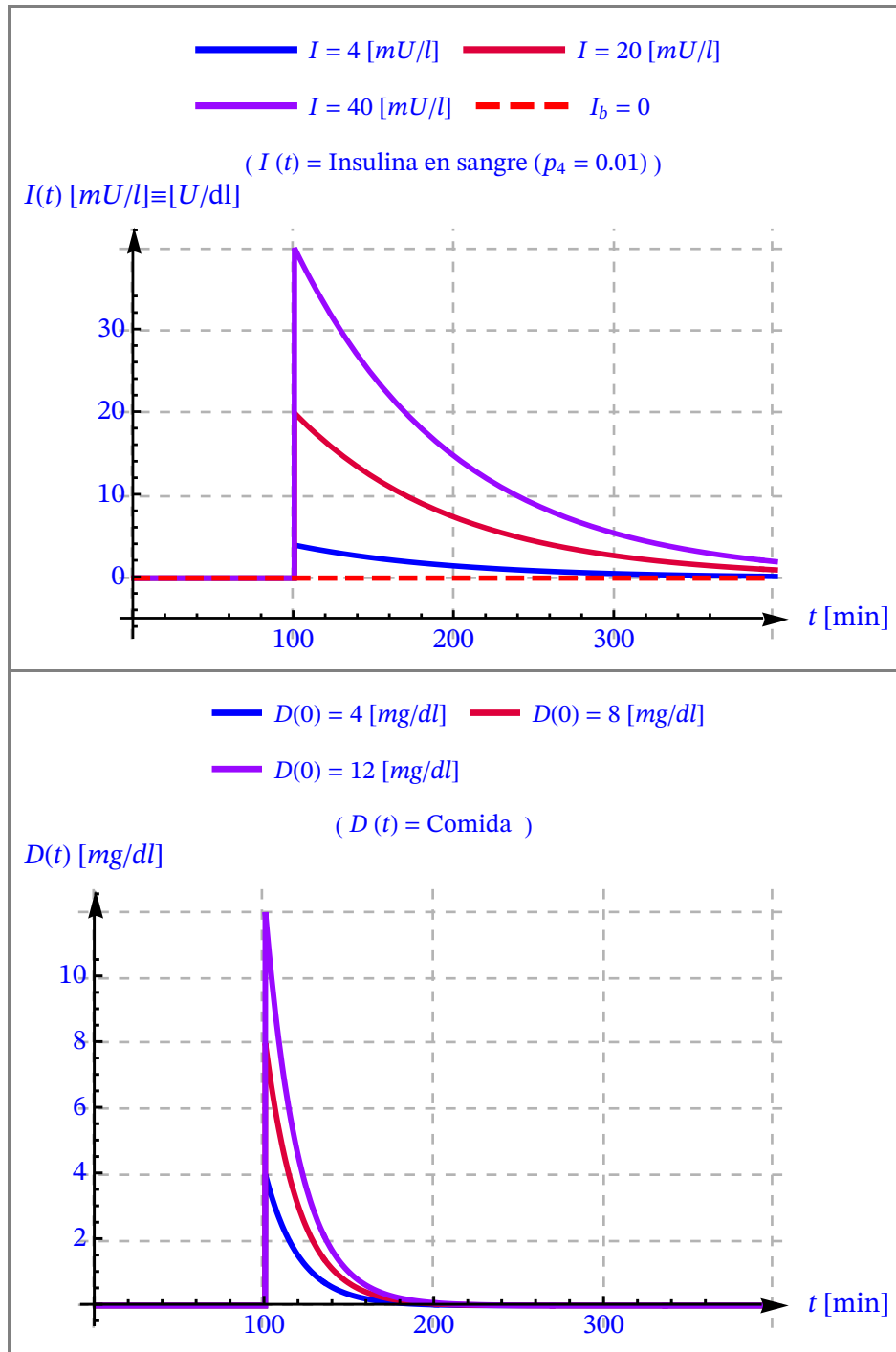


Figura 3.19. Modelo Modificado para pacientes DT1. Concentraciones de glucosa $G(t)$, $X(t)$, $I(t)$ con diferentes inyecciones de insulina $I(t)$ con $I_b = 0$ con ingesta de comida $D(t)$.

- Se comprueba que la ingesta de comida produce inicialmente una subida de los niveles de concentración de glucosa en sangre, que se va aminorando con la inyección de insulina a su valor basal $G_b = 200$ mg/dl.
- 3. Paciente Diabético tipo 1 sin ingesta de comida $D(t) = 0$, con una insulina basal $I_b = 0$, sin inyecciones de insulina, $I(0) = 0$, y tomando la función $U(t) = 20$ mU/min como una constante.
- Como puede observarse en la Figura 3.20 el resultado es el equivalente a una inyección casi constante de insulina, $I(t)$, dando una glucosa en sangre que evoluciona desde el valor basal $G_b = 200$ mg/dl al valor estable de $G(t) \approx 100$ mg/dl.
- Con este resultado se deduce que es posible cambiar la concentración basal de glucosa administrando insulina con una bomba externa, también denominado páncreas artificial.

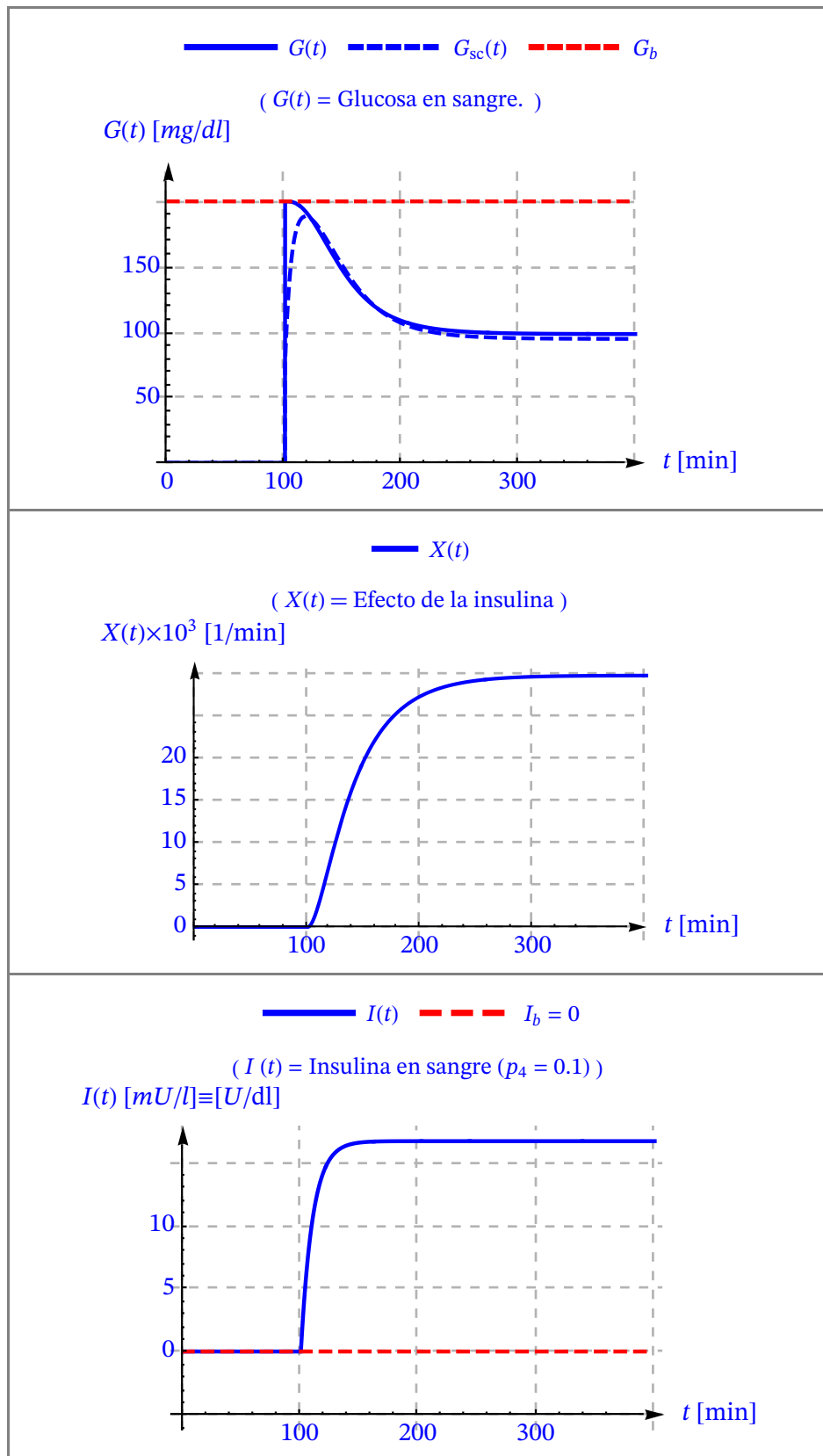


Figura 3.20. Modelo Modificado para pacientes DT1. Concentraciones de glucosa $G(t)$, $X(t)$, $I(t)$ con $D(t) = 0$, $I_b = 0$ u la función $U(t) = 20$ mU/min.

Capítulo 4

4. Modelos Basados en Ecuaciones Diferenciales con Retraso

En el presente capítulo se desarrollan los diferentes modelos matemáticos del sistema glucosa-insulina basados en ecuaciones diferenciales con retraso (EDR). Asimismo, se realiza la simulación de dichos modelos.

4.1. Introducción

Las Ecuaciones Diferenciales con Retraso (DDE–*Delay differential equation*) han sido utilizadas como modelos matemáticos en muchas áreas de la Biología y la Medicina. Tales áreas incluyen epide-miología, biología poblacional, inmunología, fisiología y movilidad celular, entre otras.

A menudo, se experimenta el efecto retardado en el sistema regulador glucosa–insulina, por ejemplo, en la secreción de insulina estimulada por un nivel elevado de concentración de glucosa, o en la producción de glucosa hepática. Por tanto, los retrasos se deben tener en cuenta al modelar los sistemas. Los enfoques generales hacia el modelo del retraso incluyen la técnica de división por compartimentos mediante la introducción de variables auxiliares en Ecuaciones Diferenciales Ordinarias (EDO) y el modelado en Ecuaciones Diferenciales con Retraso (DDE) mediante el uso de retardos de tiempo explícitos de forma discreta o distribuida.

En el ensayo [MAKR09] los retrasos en el enfoque de división por compartimentos se clasifican como “retrasos suaves” (*soft delay*) mediante el uso del kernel γ que es una aproximación del kernel de Dirac, mientras que los retrasos explícitos en los modelos como “retrasos duros” (*hard delay*).

A continuación, se incluye una clasificación de los modelos basados en DDE según sus funciones y/o propósitos:

- Modelos utilizados para analizar las oscilaciones de secreción de insulina ultradiana.
- Modelos utilizados con pruebas de diagnóstico.
- Modelos relacionados con las terapias con insulina.
- Modelos que tienen en cuenta la actividad intracelular de las células β .

4.1.1. Modelado Mediante Ecuaciones Diferenciales con Retraso

A continuación, se ilustra el modelado del retardo en la producción de glucosa hepática incluida en el ensayo [CHAL16] mediante tres variables auxiliares, x_1 , x_2 , x_3 . Estas variables provocan un retardo de tercer grado.

Se asume el siguiente retardo de primer orden (x_1):

$$x'_1(t) = \frac{3}{t_d} (I_p(t) - x_1(t)); \quad t_d > 0$$

Entonces:

$$\begin{aligned} x_1(t - t_d) t_d &= I_p(t - t_d) - x_1(t - t_d) \\ I_p(t - t_d) &= x_1(t - t_d) + x'_1(t - t_d) t_d \end{aligned}$$

Asumiendo $I_p(t - t_d) \approx x_1(t)$:

$$x_1(t) = x_1(t - t_d) + x'_1(t - t_d) t_d + O(t_d)^2$$

Finalmente, aplicando la Serie de Taylor para funciones de una única variable, se obtiene:

$$I_p(t - t_d) = I_p(t_d) + (t - t_d) I'_p(t - t_d) t_d + O(t_d)^2$$

4.1.2. Modelos Relacionados con la Secreción de Insulina Ultradiana

Un ritmo ultradiano es un ciclo que se repite en períodos de más de una hora y menos de un día, por ejemplo, el sueño, el pulso, parpadear o la circulación de la sangre. Las secreciones hormonales, como la liberación de insulina, también responden a ciclos ultradianos.

Cuando la concentración de glucosa se eleva desde el subumbral a niveles estimulantes, la insulina se libera de forma bifásica con un pico rápido a los 2-4 min (primera fase), un decremento que dura 10–15 min (secreción de insulina pulsátil) seguida de un aumento gradual a lo largo de las dos horas posteriores (50–120 minutos), (segunda fase, secreción de insulina ultradiana) [MAKR09].

Se han observado oscilaciones ultradianas tras la ingesta de alimentos durante la nutrición entérica continua y durante la infusión de glucosa intravenosa. En 1923 Karen Hansen informó de oscilaciones rápidas y más lentas en las concentraciones periféricas de glucosa, y medio siglo después se demostraron oscilaciones rápidas en las concentraciones periféricas de insulina.

Tal y como mencionan varios autores, los mecanismos exactos que generan dichas oscilaciones ultradianas aún no se comprenden completamente, y los dos mecanismos más comúnmente mencionados son:

- Inestabilidad del circuito de retroalimentación glucosa–insulina, donde las oscilaciones de la insulina arrastran las de la glucosa.
- Existencia de un marcapasos intrapancreático.

El concepto de arrastre define la capacidad de un sistema auto–oscilante, al ser perturbado exógenamente con un estímulo periódico, para ajustar su período de oscilación al del estímulo. La capacidad de arrastre parece haberse perdido en los pacientes diabéticos con diabetes tipo 2.

4.2. Modelo DDE de Retardo Único de Drozdov y Khanina

Tal y como se detalló en el anterior capítulo, Sturis sugirió un modelo para la descripción de oscilaciones ultradianas de insulina y glucosa con el uso de ecuaciones diferenciales no lineales. En ese modelo se observaban importantes oscilaciones debido a un retraso en el efecto de la insulina sobre la producción de glucosa. Se demostró que el retraso puede provocar la aparición de oscilaciones ultradianas en el rango de parámetros típicos de un paciente sano. Drozdov y Khanina introducen un modelo DDE de retardo único que describe las oscilaciones ultradianas en la secreción de insulina humana: [MAKR09], [CHAL16]. El objetivo de su ensayo es refinar el modelo sugerido por Sturis, introduciendo un retraso explícito en la tasa de producción de glucosa.

4.2.1. Modelo Matemático

El modelo de retardo único de Drozdov y Khanina se define a continuación.

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = f_1\left(\frac{0.1 z(t)}{V_3}\right) - \left(\frac{E}{V_1} - \frac{1}{T_1}\right)x(t) + \frac{E}{V_2} y(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} = \frac{E}{V_1} x(t) - \left(\frac{E}{V_2} - \frac{1}{T_2}\right)y(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = f_3\left(\frac{x(t-T)}{V_1}\right) - \frac{0.1 z(t)}{V_3} f_2\left(\frac{y(t)}{V_2}\right) + (L - p_0) \end{cases} \quad (4.2.1)$$

donde $x(t)$ (mU) es la cantidad de insulina en el plasma, $y(t)$ (mU) la cantidad de insulina en el líquido intersticial y $z(t)$ (mU) es la cantidad de glucosa tenida en cuenta como “ocupando un compartimento”; $V_1(l)$, $V_2(l)$, $V_3(l)$ son los volúmenes de plasma, líquido intersticial y compartimento de glucosa, respectivamente, con valores $V_1 = 3 l$, $V_2 = 11 l$, $V_3 = 10 l$. $T_1 = 3$ min, $T_2 = 100$ min son parámetros dados, L (mg/min) es la tasa de infusión de glucosa ($L = 100$ (mg/min) corresponde a la entrega normal de glucosa en $150 g/día$), $p_0 = 72$ es una constante, $E = 0.2/min$, y T es el retraso en la producción de glucosa.

Un valor reducido del parámetro L (mg/min) corresponde a un valor medio de los niveles de glucosa e insulina relativamente pequeño (típico en sujetos sanos). Un valor elevado, por el contrario, corresponde a unos valores medios elevados (típico en pacientes con diabetes desarrollada).

La forma de las funciones $f_1 - f_3$ es la siguiente:

$$\begin{cases} f_1(c_z) = \frac{210}{1 + e^{a+b c_z}} \quad a = 5.21 \quad b = -0.03 \\ f_2(c_y) = \frac{9}{1 + e^{7.76 - 1.772 \ln(c_y(1 + \frac{V_2}{E T_2}))}} + 0.4 \\ f_3(c_x) = \frac{160}{1 + e^{0.29 c_x - 7.5}} \end{cases} \quad (4.2.2)$$

donde c_x es la concentración plasmática de insulina, $c_x = \frac{x}{V_1}$ ($\mu U/ml$), c_y es la concentración de insulina compartimental remota, $c_y = \frac{y}{V_2}$ ($\mu U/ml$), y c_z es la concentración de glucosa

$c_z = \frac{0.1z}{V_3}$ ($\mu\text{U}/\text{dl}$). Las condiciones iniciales utilizadas en las simulaciones numéricas han sido:

$$c_x(\theta) = 30 \quad -T \leq \theta \leq 0 \quad c_y(0) = 20 \quad c_z(0) = 120.$$

Parámetros	Unidad	Descripción
$x(t)$	$[\mu\text{U}]$	Cantidad de insulina en el plasma.
$y(t)$	$[\mu\text{U}]$	Cantidad de insulina en el líquido intersticial.
$z(t)$	$[\mu\text{U}]$	Cantidad de glucosa ocupando un compartimento.
V_1	$[l]$	Volumen del plasma.
V_2	$[l]$	Volumen del líquido intersticial.
V_3	$[l]$	Volumen del compartimento de glucosa.
c_x	$[\mu\text{U}/\text{ml}]$	Concentración plasmática de insulina.
c_y	$[\mu\text{U}/\text{ml}]$	Concentración de insulina compartimental remota.
c_z	$[\mu\text{U}/\text{ml}]$	Concentración de glucosa.

Tabla 4.1. Parámetros del Modelo DDE de Retardo Único de Drozdov y Khanina.

4.2.2. Simulación

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\begin{pmatrix} L = 120 \\ \tau_1 = 25 \end{pmatrix}$$

$$\left(\begin{array}{l} x'(t) = -0.4 x(t) + 0.0181818 y(t) + \frac{210}{1+e^{5.21-0.0003 z(t)}} \\ x(t /; t \leq 0) = 90 \\ y'(t) = 0.0666667 x(t) - 0.0281818 y(t) \\ y(t /; t \leq 0) = 220 \\ z'(t) = -0.01 \left(0.4 + \frac{9}{1+\frac{473.751}{y(t)^{1.772}}} \right) z(t) + \frac{160}{1+e^{0.0966667 x(t-25)-7.5}} + 48 \\ z(t /; t \leq 0) = 12000. \end{array} \right)$$

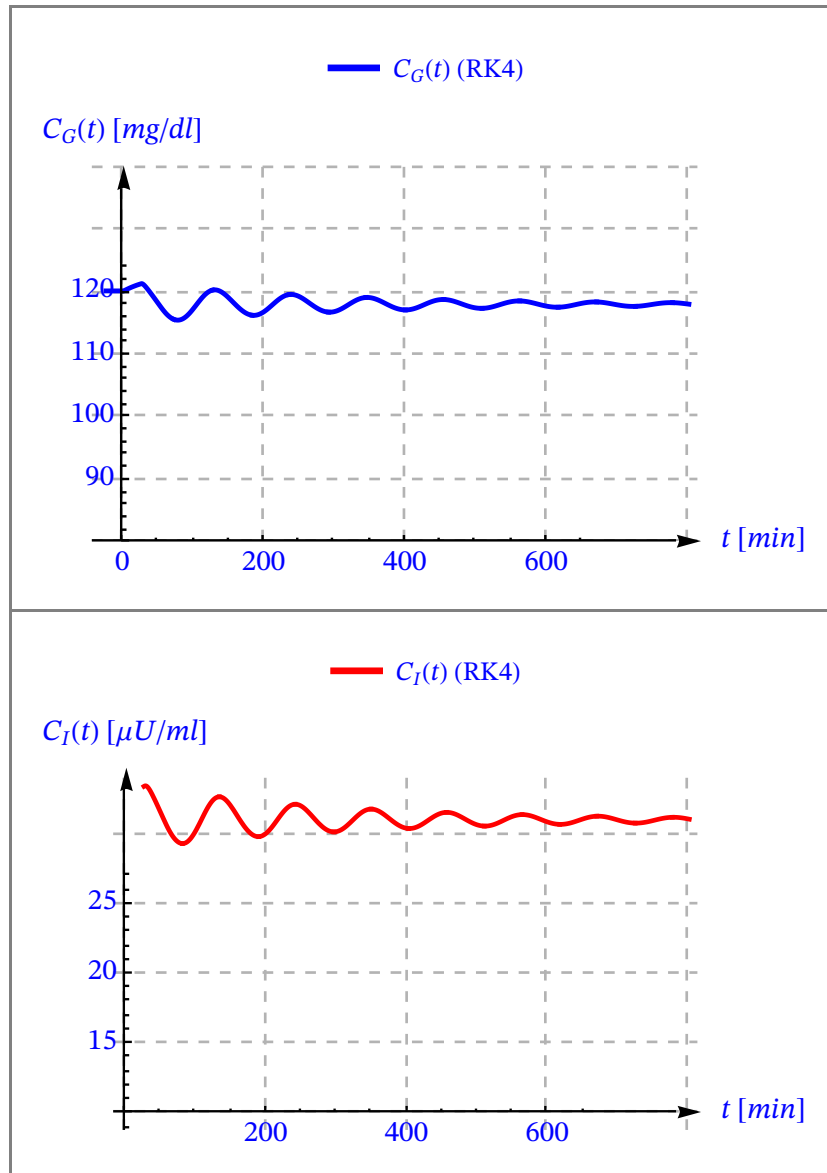


Figura 4.1. Concentración de Glucosa e Insulina. Modelo DDE de Retardo Único de Drozdov y Khanina (1995).

En [MAKR09] se realiza un análisis de sensibilidad de los parámetros L y T_1 , y se observa que para valores de L muy pequeños y muy grandes la solución es estable en estado estacionario y no surgen oscilaciones ultradianas. Para valores de L moderados, por el contrario, las soluciones en estado estacionario se vuelven inestables y se producen oscilaciones periódicas en los niveles de insulina y glucosa.

Se muestra que el parámetro más importante es el retardo en la degradación de insulina plasmática (T_1). Con el crecimiento de este parámetro, la región donde surgen las oscilaciones ultradianas se reduce, lo que imposibilita la aparición de oscilaciones ultradianas bajo tasas normales de entrega de glucosa. Por otro lado, para los valores de este parámetro correspondientes a sujetos sanos, las oscilaciones ultradianas ocurren prácticamente para todo el rango de tasas de liberación de glucosa fisiológicamente normales.

Los resultados numéricos implican la siguiente afirmación: las oscilaciones ultradianas de insulina y glucosa ocurren cuando el régimen estacionario se vuelve inestable y es reemplazado por un régimen oscilatorio estable. Esto lleva a la necesidad de estimar la región de estabilidad para predecir bajo qué condiciones surge el régimen oscilatorio.

4.3. Modelo DDE de dos Retardos de Li, Kuang y Mason

En el sistema glucosa-insulina, las dos hormonas endocrinas pancreáticas, la insulina y el glucagón, son los factores reguladores primarios. Numerosos experimentos han revelado que la secreción de insulina consiste en dos oscilaciones que ocurren con diferentes escalas de tiempo: oscilaciones rápidas, con un período de 5 a 15 min, y oscilaciones ultradianas, que ocurren cada 50–150 min.

Se supone que las oscilaciones ultradianas de la secreción de insulina son el resultado de una inestabilidad en el sistema glucosa-insulina. Sin embargo, los mecanismos precisos relacionados a este fenómeno aún no se comprenden completamente. Estas oscilaciones ultradianas se observan con una mayor claridad tras la ingesta de alimentos, la ingesta oral de glucosa o la infusión intravenosa de glucosa. Además, los músculos, el cerebro, los nervios y otros tejidos utilizan continuamente la glucosa plasmática, completando el circuito de retroalimentación del sistema regulador.

Los autores Li, Kuang y Mason ([LI06]) ([MAKR09]) proponen un modelo basado en ecuaciones diferenciales con retraso con el fin de lograr una mayor robustez, así como definir más completamente las oscilaciones secretoras de insulina ultradiana. Se introduce el concepto de “insulina remota”. Denota a la insulina que, ya sintetizada, ha cruzado la barrera endotelial (el tejido que recubre el interior de los vasos sanguíneos). Se introducen, asimismo, dos retardos de tiempo explícitos:

- Retardo τ_1 . Indica el tiempo de demora total desde el momento en que el nivel de concentración de glucosa se eleva hasta el momento en que la insulina se transporta al espacio intersticial y se convierte en “insulina remota”.
- Retardo τ_2 . Retraso del efecto de la producción de glucosa hepática medido desde el momento en el que la insulina se ha convertido en “insulina remota” hasta el momento en el que ocurre un cambio significativo en la producción de glucosa hepática.

4.3.1. Modelo Matemático

El modelo está formulado por la observación de la Ley de Conservación, y viene dado por:

$$\begin{aligned}
 \frac{dG(t)}{dt} &= G_{\text{in}} - f_2(G(t)) - f_3(G(t)) f_4(I(t)) + f_5(I(t - \tau_2)) \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= f_1(G(t - \tau_1)) - d_i I(t) \\
 I(0) &= I_0 > 0 \quad G(0) = G_0 > 0 \\
 G(t) &= G_0 \quad t \in -[\tau_1, 0], \\
 I(t) &= I_0, \quad t \in -[\tau_2, 0], \quad \tau_1, \tau_2 > 0
 \end{aligned} \tag{4.3.1}$$

La forma de las funciones $f_1 - f_5$ viene dada por:

$$\begin{aligned}
 f_1(G) &= \frac{R_m}{1 + e^{(C_1 - \frac{G}{V_g})/a_1}} \\
 f_2(G) &= U_b \left(1 - e^{-\frac{G}{C_2 V_g}} \right) \\
 f_3(G) &= \frac{G}{C_3 V_g}
 \end{aligned} \tag{4.3.2}$$

$$f_4(I) = U_0 + \frac{U_m - U_0}{1 + e^{-\beta \ln \frac{I(1 + \frac{1}{E I_i})}{c_4}}}$$

$$f_5(I) = \frac{R_g}{1 + e^{\hat{\alpha}(\frac{I}{V_p} - c_5)}}$$

siendo

$f_1(G)$: producción de insulina estimulada por la producción de glucosa.

$f_2(G)$: utilización de glucosa independiente de la insulina.

$f_3(G)f_4(I)$: captación de glucosa dependiente de insulina (principalmente debido a las células grasas y musculares).

$f_5(I)$: producción de glucosa controlada por la concentración de insulina.

$G_{in} \geq 0$ es la tasa de infusión de glucosa (proveniente de ingesta oral, de infusión constante, etc.), $d_i > 0$ es la tasa de depuración de insulina. Con base en el análisis de bifurcación, los autores sospechan que el retardo de tiempo total τ_1 es el principal responsable de la oscilación. La demora total se mide desde el momento en que el nivel de concentración de glucosa comienza a aumentar hasta el momento en que la insulina se transporta al espacio intersticial.

Observaciones 4.3.1.

(i) Las unidades de la glucosa $G(t)$ están expresadas en [mg] y las de la insulina $I(t)$ en [mU]. En las gráficas se representan las respectivas concentraciones: C_G [mg/dl] y C_I [μ U/ml]:

$$G \text{ [mg]} \Rightarrow C_G = \frac{G[\text{mg}]}{V_G[\text{l}]} = \frac{G}{10 V_G} \frac{[\text{mg}]}{[\text{dl}]}$$

$$U \text{ [mU]} \Rightarrow C_I = \frac{I[\text{mU}]}{V_I[\text{l}]} = \frac{10^3 I[\text{mU}]}{10^3 V_p[\text{l}]} \frac{[\mu\text{U}]}{[\text{ml}]} = \frac{I}{V_p} \frac{[\mu\text{U}]}{[\text{ml}]}$$

En las Tablas 4.2 y Tabla 4.3 se describen los parámetros del modelo de Li, Kuang y Mason con los valores y unidades.

Parámetros	Unidad	Descripción
τ_1	[min]	Retraso desde elevación de glucosa hasta insulina remota.
τ_2	[min]	Retraso desde insulina remota hasta cambio en la producción de glucosa.
$f_1(G)$	–	Producción de insulina estimulada por la producción de glucosa.
$f_2(G)$	–	Utilización de glucosa independiente de la insulina.
$f_3(G) f_4(I)$	–	Captación de glucosa dependiente de insulina
$f_5(G)$	–	Producción de glucosa controlada por la concentración de insulina.
G_{in}	[mg / dl]	Tasa de infusión de glucosa.
d_i	1 / min	Tasa de depuración de insulina.

Tabla 4.2. Parámetros del Modelo DDE de dos Retardos de Li, Kuang y Mason.

Parámetros	Unidad	Valores
V_g	[l]	10
R_m	[mU / min]	210
a_1	[mg / l]	300
C_1	[mg / l]	2000
U_b	[mg / min]	72
C_2	[mg / l]	144
C_3	[mg / l]	1000
V_p	[l]	3
V_i	[l]	11
E	[l / min]	0.2
U_0	[mg / min]	40
U_m	[mg / min]	940
β	[-]	1.77
C_4	[mg / l]	80
R_g	[mg / min]	180
α	[l / mU]	0.29
C_5	[mg / l]	26
t_p	[min]	6
t_i	[min]	100
t_d	[min]	36

Tabla 4.3. Parámetros de las funciones del Modelo DDE de dos Retardos de Li, Kuang y Mason.

4.3.2. Simulación

Con base en el análisis de bifurcación, los autores sospechan que el retardo de tiempo total τ_1 es fundamentalmente responsable de la oscilación. El tiempo de demora total se mide desde el momento en que el nivel de concentración de glucosa comienza a aumentar hasta el momento en que la insulina ha sido transportada al espacio intersticial.

Se representan dos perfiles del modelo de dos retardos de Li con oscilaciones autosostenidas con diferentes valores de los parámetros.

(a) En la Figura 4.2 se han tomado los valores de los parámetros de la Tablas 4.2 y Tabla 4.3 con los retrasos y parámetros siguientes:

$$\tau_1 = 6 \text{ min} \quad \tau_2 = 36 \text{ min} \quad G_{in} = 1.35 \text{ mg/dl} \quad d_i = 0.06 \text{ min}^{-1}$$

$$G(0) = G_0 = 90 \text{ mg} \quad I(0) = I_0 = 34 \mu\text{U}$$

representando la concentración de glucosa $C_G(t) = G(t)/(V_p \cdot 10)$ en mg/dl y la concentración de insulina $C_I(t) = I(t)/V_p$ expresada en $\mu\text{U/ml}$.

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\begin{pmatrix} \tau_1 = 6 & G_{in} = 1.35 \\ \tau_2 = 36 & d_{in} = 0.06 \end{pmatrix}$$

$$\left(\begin{array}{l} G'(t) = -\frac{G(t) \left(40 + \frac{900}{1 + \frac{74963}{Ii(t)^{1.77}}} \right)}{10000} - \frac{72}{1 + e^{-\frac{G(t)}{1440}}} + \frac{180}{1 + e^{0.29 \left(\frac{1}{3} Ii(t-36) - 26 \right)}} + 1.35 \\ G(t /; t \leq 0) = 9000 \\ Ii'(t) = \frac{210}{1 + e^{\frac{1}{300} \left(2000 - \frac{1}{10} G(t-6) \right)}} - 0.06 Ii(t) \\ Ii(t /; t \leq 0) = 102 \end{array} \right)$$

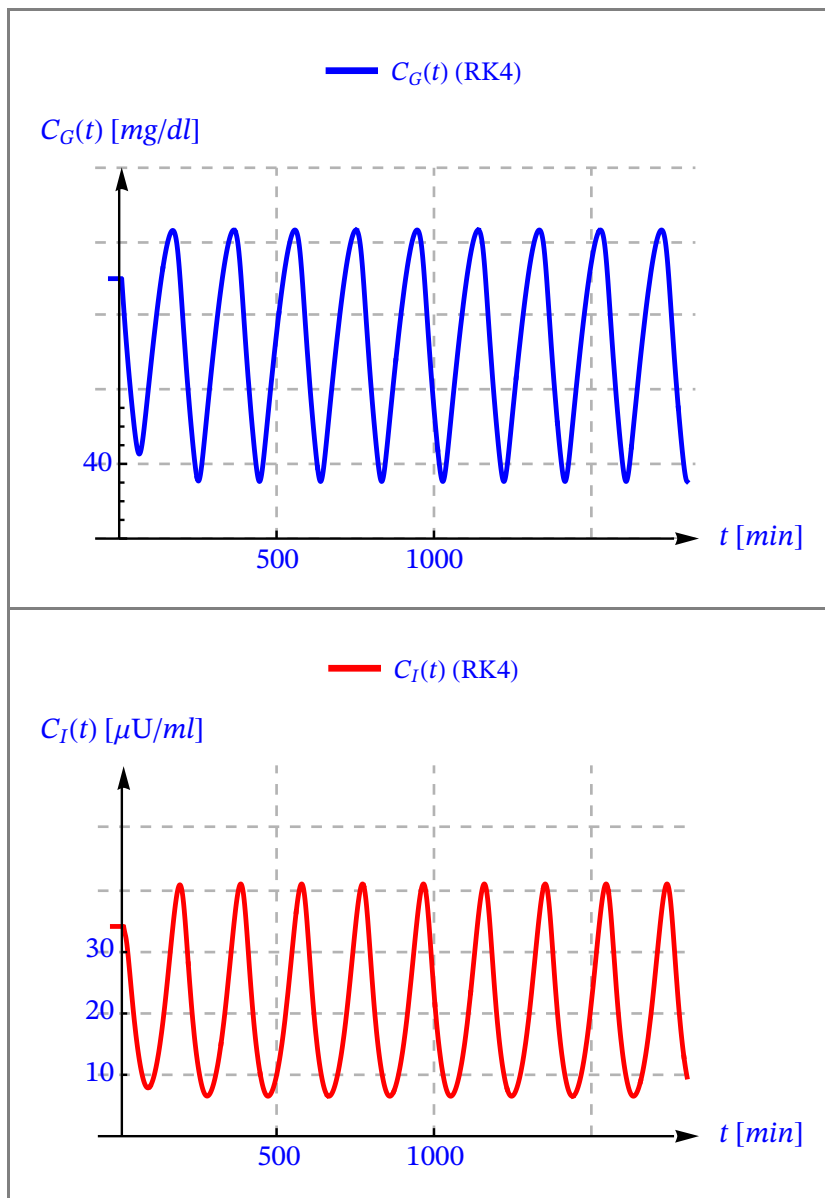


Figura 4.2. Concentración de Glucosa e Insulina. Modelo DDE de Li, Kuan y Mason (2006).

(b) En la Figura 4.3 se han considerado los valores de los parámetros siguientes:

$\tau_1 = 6 \text{ min}$ $\tau_2 = 8.5 \text{ min}$ $G_{in} = 0.54 \text{ mg/dl}$ $d_i = 0.06 \text{ min}^{-1}$.

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\begin{pmatrix} \tau_1 = 6 & G_{in} = 0.54 \\ \tau_2 = 8.5 & d_{in} = 0.06 \end{pmatrix}$$

$$\left(\begin{array}{l} G'(t) = -\frac{G(t) \left(40 + \frac{900}{1 + \frac{74963}{Ii(t)^{1.77}}} \right)}{10000} - \frac{72}{1 + e^{-\frac{G(t)}{1440}}} + \frac{180}{1 + e^{0.29 \left(\frac{1}{3} Ii(t) - 8.5 \right) - 26}} + 0.54 \\ G(t ; t \leq 0) = 9000 \\ Ii'(t) = \frac{210}{1 + e^{\frac{1}{300} \left(2000 - \frac{1}{10} G(t-6) \right)}} - 0.06 Ii(t) \\ Ii(t ; t \leq 0) = 102 \end{array} \right)$$

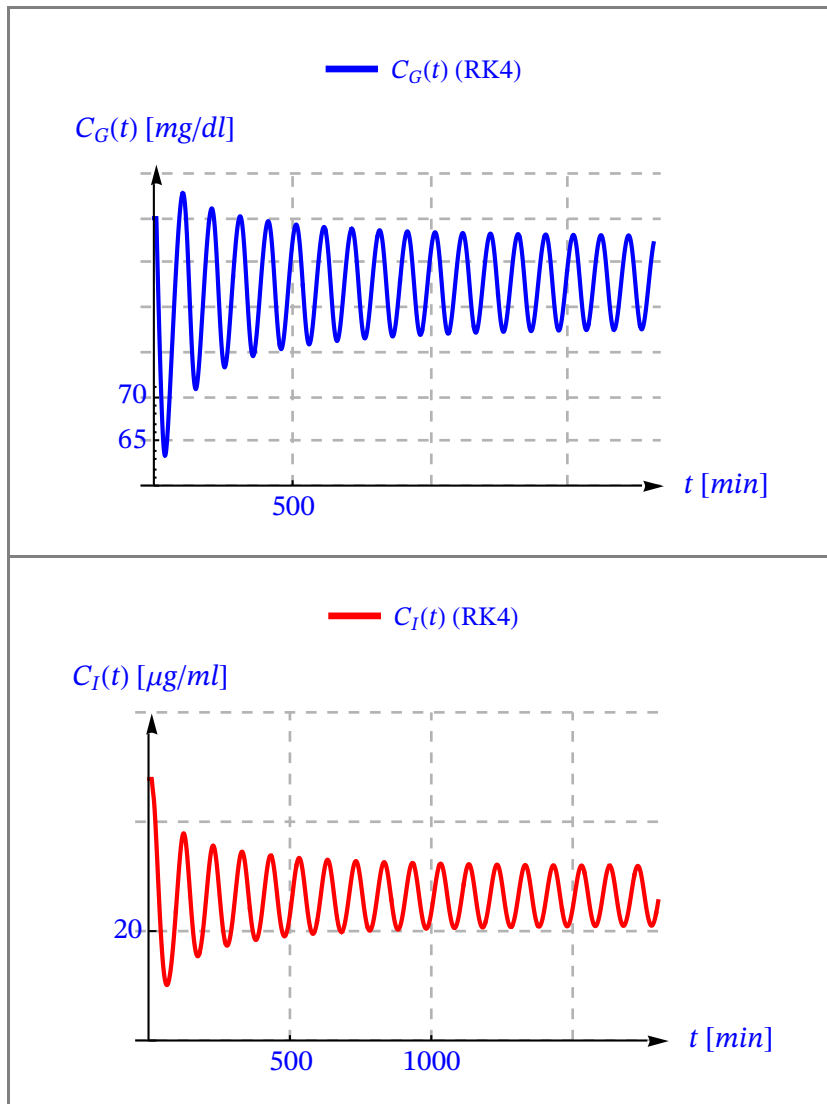


Figura 4.3. Concentración de Glucosa e Insulina. Modelo DDE de Li, Kuan y Mason.

La simulación de las Figura 4.2 y Figura 4.3 comprueba que las oscilaciones del modelo del sistema regulador de glucosa–insulina de Li son autosostenidas. También muestra que el modelo de retardo de dos tiempos es robusto, ya que permite un amplio rango en la selección de los parámetros (por ejemplo, τ_2 puede ser tan pequeño como 8.5 min y puede ser tan grande como 36 min).

(c) En la Figura 4.4 se ha representado la evolución temporal de

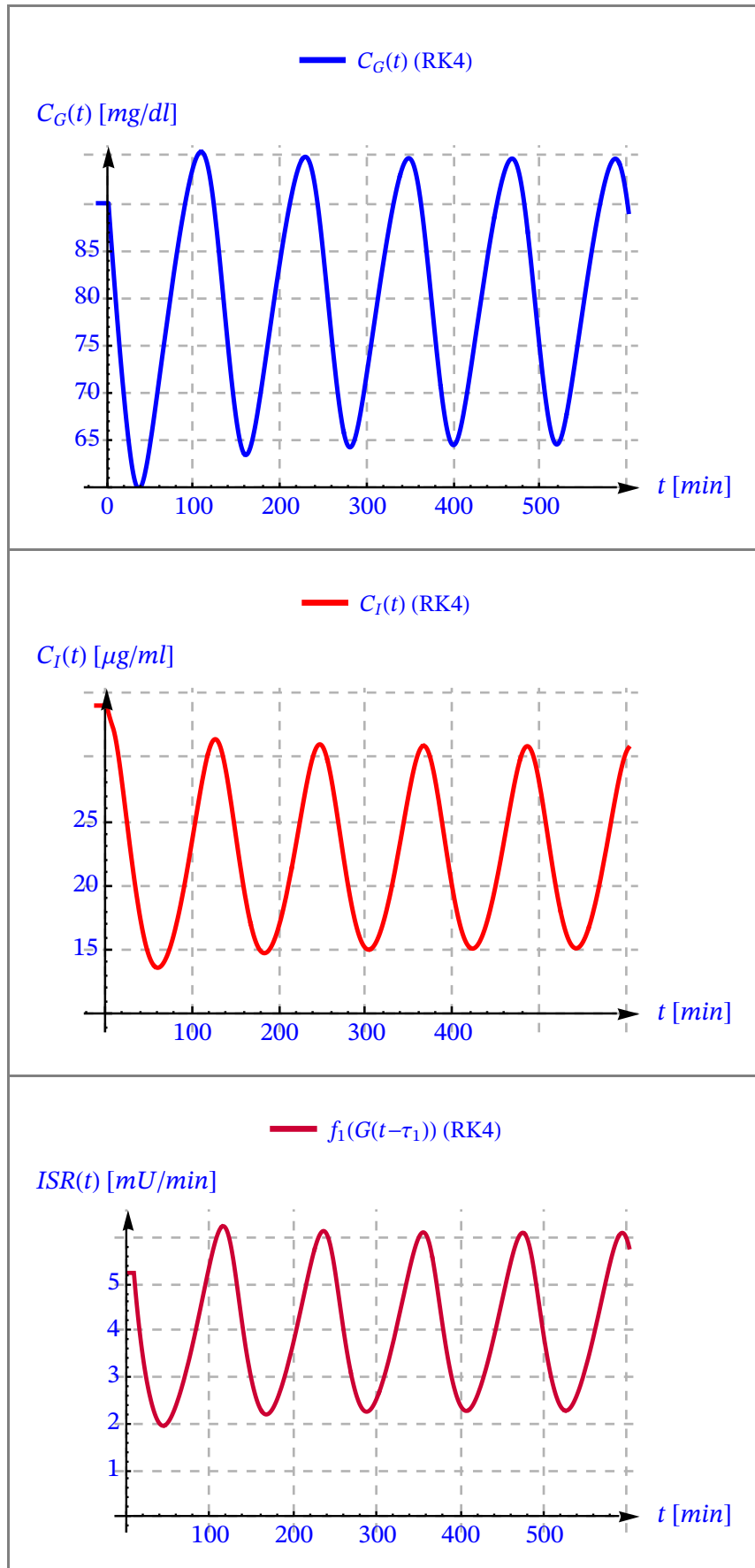
- la concentración de glucosa $C_G(t) = G(t) / (V_p \cdot 10)$ [mg/dl]
- la concentración de insulina $C_I(t) = I(t) / V_p$ [μ U/ml]
- la tasa de secreción de insulina (ISR) en [mU/min], que se puede aproximar mediante $f_1(G(t - \tau_1))$ con un retardo de tiempo $\tau_1 > 0$
- la tasa de aclaramiento de glucosa dependiente de la insulina: $d_i I(t)$
- la tasa de producción de glucosa hepática: $f_5(I(t - \tau_2))$ del modelo de dos retrasos para los valores:

$$\tau_1 = 7 \text{ min} \quad \tau_2 = 12 \text{ min} \quad G_{in} = 1.08 \text{ mg/dl} \quad d_i = 0.06 \text{ min}^{-1}$$

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\begin{pmatrix} \tau_1 = 7 & G_{in} = 1.08 \\ \tau_2 = 12 & d_{in} = 0.06 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} G'(t) = - \frac{G(t) \left(40 + \frac{900}{1 + \frac{74963}{I(t)^{1.77}}} \right)}{10000} - \frac{72}{1 + e^{-\frac{G(t)}{1440}}} + \frac{180}{1 + e^{0.29 \left(\frac{1}{3} I(t-12) - 26 \right)}} + 1.08 \\ G(t; t \leq 0) = 9000 \\ I_i'(t) = \frac{210}{1 + e^{\frac{1}{300} \left(2000 - \frac{1}{10} G(t-7) \right)}} - 0.06 I_i(t) \\ I_i(t; t \leq 0) = 102 \end{pmatrix}$$



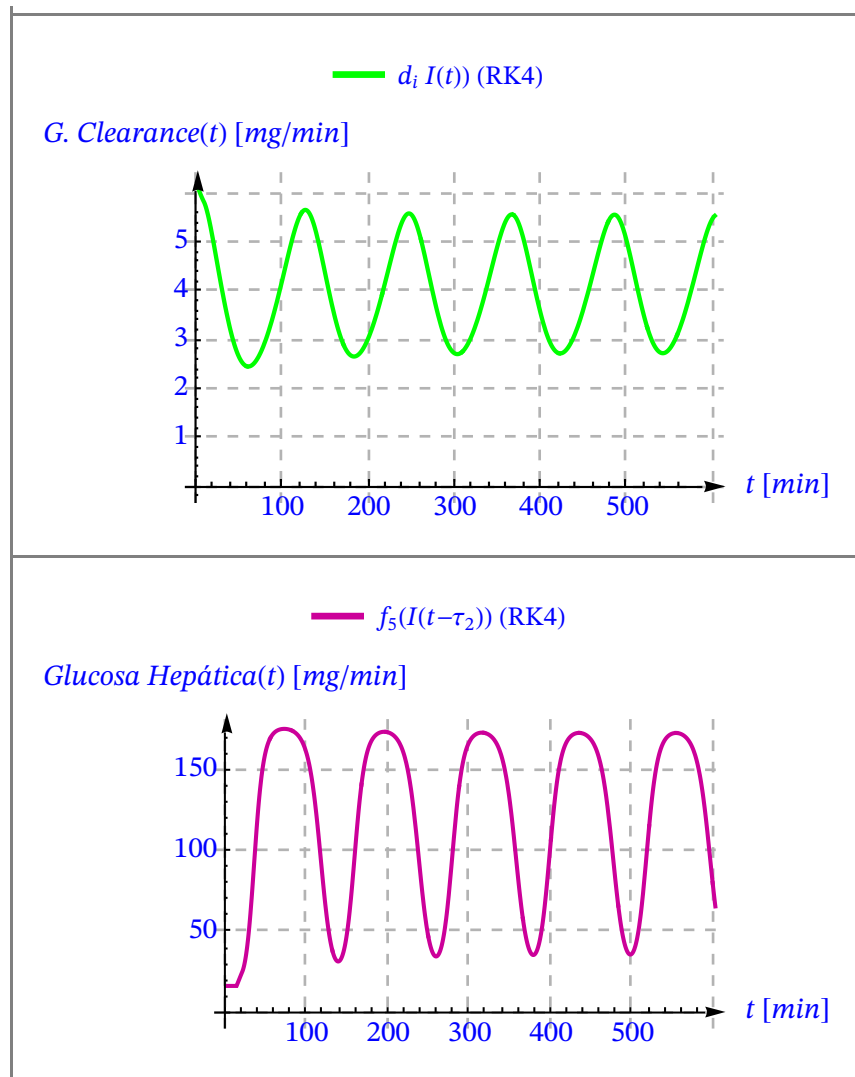


Figura 4.4. Concentración de Glucosa e Insulina, tasa de secreción de insulina (ISR), producción de glucosa hepática y aclaramiento de glucosa insulín dependiente.

En este modelo de dos retrasos las gráficas de la Figura 4.4 muestran la oscilación autosostenida con un período de unos $T \approx 110$ min, como establece el modelo de Li.

En la modelación se comprueba que cuando aumenta la concentración de glucosa $C_G(t)$ se aumenta a su vez el ISR (la gráfica de $C_G(t)$ se adelanta a la de $ISR(t)$), y este aumento está por delante de los aumentos de la concentración de insulina ($ISR(t)$ adelanta a $C_I(t)$).

Por otro lado, el aclaramiento de glucosa dependiente de insulina $d_i I(t)$ está casi sincronizado con la $ISR(t)$ y la concentración de insulina $C_I(t)$: gráfica $d_i I(t)$ entre $ISR(t)$ y $C_I(t)$.

Cuando $ISR(t)$ aumenta, el hígado recibe una señal y detiene su producción de glucosa rápidamente. Esto baja la producción de glucosa hepática:

- $t \in [110, 120]$, • $t \in [220, 230]$...

El modelo DDE de dos retardos de Li, Kuang y Mason es adecuado para simular el caso de nutrición continua e infusión constante de glucosa. La velocidad de infusión en tales casos se puede considerar como una constante.

Observaciones 4.3.2.

- (i) El estudio [ESNA17] tiene como objetivo proporcionar un método de control predictivo para mejorar el rendimiento de un sistema de inyección automática de insulina a

pacientes diabéticos. El control propuesto es capaz de predecir variaciones de nivel de insulina y azúcar en sangre usando mediciones actuales. Siguiendo la predicción realizada por el controlador, la inyección de insulina óptima se calcula en tiempo real utilizando un algoritmo genético con el fin de que el nivel de azúcar en sangre se mantenga en niveles normales (intervalo de normogluemia). Para evaluar el desempeño del controlador diseñado, se diseñan e implementan diversos escenarios, desde condiciones normales y ruidosas con factores impredecibles, hasta incertidumbre paramétrica; teniéndose en cuenta, asimismo, la incertidumbre del modelo. Los resultados muestran la capacidad del control predictivo para regular los niveles de azúcar en sangre, asegurando la precisión de su desempeño en diferentes condiciones.

- (ii) En el artículo [[ANGE20](#)] se estudia la estabilidad del sistema DDE, que describe un modelo de sistema de regulación glucosa–insulina. Se analiza la dependencia de los tipos de solución (periódica o asintóticamente estable) de los parámetros de producción de insulina dependiente de la glucosa. Se demuestra que cuanto más fuerte es la no linealidad en las funciones de Hill (funciones descriptoras de los componentes del sistema de regulación glucosa-insulina), más amplio es el rango de parámetros (incluido el parámetro de retardo) para el que se observa un comportamiento oscilatorio.

4.4. Modelo DDE de dos Retardos de Chen y Tsai

Cheng–Liang Chen y Hong–Wen Tsai [[MAKR09](#)], [[CHEN10](#)] proponen una modificación del modelo de dos retardos propuesto por Li, Kuang y Mason con respecto a lo siguiente:

- Se utiliza una función de infusión de glucosa variable $G_{in}(t)$ en lugar de la G_{in} constante durante el tiempo de simulación, de modo que las entradas externas como la absorción de alimentos pueden simularse también.
- Introducen dos funciones adicionales f_6 y f_7 para incluir los efectos de la hiperglucemia. El resto de las funciones $f_1 - f_5$ permanecen intactas.
- Introducen dos parámetros adicionales α , β con el propósito de ‘estimar la condición de disfunción mayor de la diabetes’, (α para la liberación de insulina del páncreas, β para la capacidad de utilización de glucosa dependiente de la insulina, (*insulin-dependent glucose utilization* (IDGU), el valor de β pequeño indica una gravedad creciente de la resistencia a la insulina).
- La función $f_7(G(t) - 330)$ describe la tasa de excreción de glucosa renal (*kidney glucose excretion*–KGE) por encima del umbral urinario (330 mg / dl).
- Se realizan estimaciones mediante el método de mínimos cuadrados de los parámetros $G_0, I_0, \theta_1, \theta_2, \alpha, \beta, d_i, t_m, m \in M$, donde $m = 1, 2, 3$ y t_m son los carbohidratos infundidos.

4.4.1. Modelo Matemático

Las ecuaciones del modelo propuestas son las siguientes [[CHEN10](#)]:

$$\begin{cases} \frac{dG(t)}{dt} = [G_{in}(t) + f_5(I(t - \theta_2)) f_6(G(t))] \\ \quad - [f_2(G(t)) + f_7(G(t) - 330) + \beta f_3(G(t)) f_4(I(t))] \\ \frac{dI(t)}{dt} = \alpha f_1(G(t - \theta_1)) - d_i I(t) \end{cases} \quad (4.4.1)$$

donde

$$G_{in}(t) = \sum_{m \in M} G_m(t - t_m) u(t - t_m)$$

donde las funciones $G(t)$, $I(t)$ denotan las concentraciones de glucosa e insulina, respectivamente, y $G_m(t - t_m)$, $m \in M$ denota la m -ésima absorción exógena de alimentos en el instante t_m , y la función $u(t - t_m)$ es una función de paso unitario que tiene el valor unitario para $t \geq t_m$. $G_{in}(t)$ es la absorción total eficaz de alimentos exógenos.

La forma de la función $G_m(t)$ es

$$G_m(t; k, b) = \frac{k t}{b^2} e^{-\frac{t^2}{2b^2}} \tag{4.4.2}$$

siendo k, b los parámetros de la función de densidad de probabilidad de Rayleigh para implementa G_m .

Este modelo modificado formado por ecuaciones diferenciales con retardo (*Delay Differential Equations*–DDE) describe las concentraciones de glucosa e insulina y proporcionando el enfoque para simular la entrada externa como la absorción de alimentos.

Las funciones componentes originales, $f_1 - f_5$ son las mismos que los del modelo de Li pero adaptada a la variable con retardo $(t - \theta_1)$, donde θ_1 representa el retardo fisiológico de la insulina secretada por las células β del páncreas y el segundo retardo $(t - \theta_2)$, siendo θ_2 el retraso de reacción a la producción de glucosa hepática.

Las funciones componentes f_6 y f_7 se adoptan para proporcionar los efectos de la hiperglucemia.

En la Tabla 4.4 se indican las formas precisas y significados fisiológicos de las funciones $f_1 - f_7$ [CHEN10]:

Componentes	Unidad	Descripción
$f_1(G(t - \theta_1))$	–	Producción de insulina estimulada por la producción de glucosa con retraso fisiológico θ_1 .
$f_2(G(t))$	–	Utilización de glucosa independiente de la insulina (IIDGU) producida en el cerebro y la células nerviosas.
$f_3(G(t)) f_4(I)$	–	Captación de glucosa dependiente de insulina
$f_5(I(t - \theta_1))$	–	Producción de glucosa hepática con un retraso de reacción θ_2 .
$f_6(G(t))$	–	Para evaluar el efecto de la hiperglucemia.
$f_7(G(t) - 330)$	–	Para evaluar el efecto de la hiperglucemia.
$G_{in}(t)$	[mg / min]	Absorción total de alimentos exógenos eficaz.
α	–	Estimación de la liberación de insulina del páncreas.
β	–	Estimación de la capacidad de liberación de glucosa dependiente de la insulina.
θ_1	[min]	Retardo fisiológico de la insulina secretada por las células β del páncreas.
θ_2	[min]	Retardo de reacción a la producción de glucosa hepática.

Tabla 4.4. Parámetros y valores asociados del Modelo DDE de dos Retardos de Chen y Tsai.

Las expresiones de las funciones componentes vienen dadas por las funciones siguientes:

$$\begin{aligned}
 f_1(G(t - \theta_1)) &= \frac{R_c}{1 + e^{\frac{C_1 - \frac{G(t - \theta_1)}{V_g}}{e_1}}} \\
 f_2(G(t)) &= U_b \left(1 - e^{-\frac{G(t)}{c_2 V_g}} \right) \\
 f_3(G(t)) &= \frac{G(t)}{C_3 V_g} \\
 f_4(I(t)) &= U_0 + \frac{U_c - U_0}{1 + e^{-\kappa \log \left(\frac{I(t)}{c_4} \left(\frac{1}{V_c} + \frac{1}{E t_c} \right) \right)}} \\
 f_5(I(t - \theta_1)) &= \frac{R_g}{1 + e^{e_1 \left(\frac{I(t - \theta_1)}{V_p} - C_5 \right)}} \\
 f_6(G(t)) &= \frac{1}{1 + e^{\gamma \left(\frac{G(t)}{c_3 V_g} - C_6 \right)}} \\
 f_7(G(t) - 330) &= S_b + \frac{S_c - S_b}{1 + e^{\delta \left(\left(\frac{G(t) - 330}{c_3 V_g} \right) - C_7 \right)}}.
 \end{aligned} \tag{4.4.3}$$

En la Tabla 4.5 se muestran parámetros y los valores asociados.

Parámetros	Valores	Unidades	Parámetros	Valores	Unidades
V_g	10	[l]	E	0.2	[l / min]
V_p	3	[l]	e_1	300	[mg / l]
V_c	11	[l]	c_1	2000	[mg / l]
U_b	72	[mg / min]	c_2	144	[mg / l]
U_c	940	[mg / min]	c_3	1000	[mg / l]
U_0	40	[mg / min]	c_4	80	[mU / l]
κ	1.77	[-]	c_5	26	[mU / l]
t_c	100	[min]	R_g	180	[mg / min]
R_c	210	[mU / min]	c_6	2	[mg / l]
γ	5	[-]	S_c	140	[mg / min]
S_b	20	[mg / min]	c_7	2	[mU / l]
δ	-2.4	[-]			

Tabla 4.5. Parámetros y valores asociados del Modelo DDE de dos Retardos de Chen y Tsai.

En este modelo, los parámetros adicionales α y β se crean con el propósito de estimar las condiciones de disfunciones mayores en la diabetes. El perfil de entradas de glucosa exógena también se expresa para describir prácticamente el comportamiento de absorción de

glucosa. La función \bar{f}_7 está reformada para mejorar la precisión.

Otro componente que debe tenerse presente es la entrada de glucosa exógena. Las formas más comunes son la ingestión de alimentos y la ingesta oral de glucosa. Se simular la condición de la ingesta mediante la comida m –ésima G_m en el instante t_m , $m \in M$.

La tasa típica del patrón de absorción de glucosa depende del tamaño de la comida, como se muestra en la Figura 1, donde la comida se infunde a los 100 minutos. La cantidad de carbohidratos infundidos (CHO) se supone que es de 60 g por cada entrada de comida en la situación general.

La función $G_{in}(t)$ se deduce integrando todas las ingestas G_m . La función de densidad de probabilidad de Rayleigh se selecciona para aproximarse a G_m . Los diversos G_m se pueden generar mediante la ecuación siguiente:

$$G_m(t; k, b) = \frac{k t}{b^2} e^{-\frac{t^2}{2b^2}}$$

con diferentes valores paramétricos para k y b como se indica en la Tabla 4.6.

Parámetros	10 g CHO	30 g CHO	60 g CHO	75 g CHO
b	80	80	80	80
k [mg/dl]	1500	3400	4300	5100

Tabla 4.6. Parámetros de la función de densidad de probabilidad de Rayleigh.

Se han representado en la Figura 4.5 diferentes gráficas de la tasa de absorción $G_m(t)$ [mg/min] para ingestas de carbohidratos diferentes, con un retraso de 100 minutos.

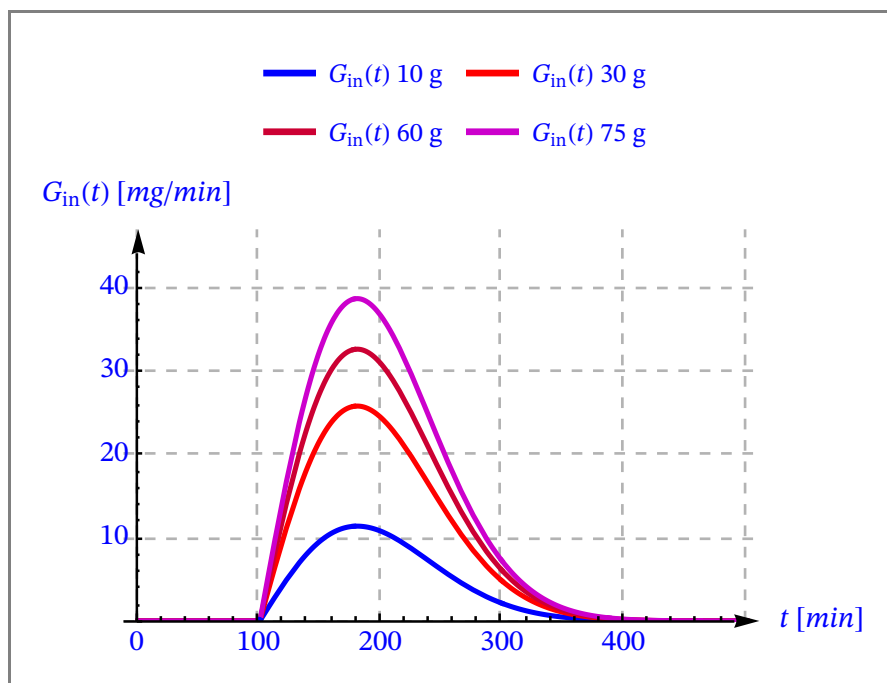


Figura 4.5. Tasa de absorción de glucosa para diferentes ingestas de carbohidratos (CHO).

Para cada función en este modelo, se examina la tasa de IIDGU (glucosa independiente de la insulina) de los resultados de Sorensen reemplazando $f_7(G(t))$ por $f_7(G(t) - 330)$ para describir la tasa de excreción de glucosa renal (*kidney glucose excretion rate*–KGE) por

encima del umbral urinario (330 mg/dl) con mayor precisión.

En la Figura 4.6 se muestra la tasa de utilización de glucosa independiente de la insulina (IIDGU):

(a) • La tasa de utilización de glucosa en el cerebro (r_{BGU}), riñón (r_{KGE}), intestino (r_{GGU}) y sangre roja en la circulación (r_{RBCU})

- la tasa de la glucosa en el cerebro y las células nerviosas: $f_2(G(t))$, y
- la tasa que evalúa el efecto de la hiperglucemia: $f_7(G(t))$.

$$r_{BGU} = 70 \text{ [mg/min]}$$

$$r_{RBCU} = 10 \text{ [mg/min]}$$

$$r_{GGU} = 20 \text{ [mg/min]}$$

$$r_{KGE} = \begin{cases} 71 + 71 \operatorname{tgh}(0.11 (G_k - 460)) & 0 \leq G_k < 460 \\ -300 + 0.872 G_k & G_k \geq 460 \end{cases} \text{ [mg/min]}$$

$$[G_k] \equiv \text{[mg/min]}$$

donde r_{KGE} es la tasa de excreción de glucosa renal, y G_k representa la tasa de concentración de glucosa en agua en sangre total.

(b) La misma tasa de glucosa independiente de la insulina con modificaciones:

- $f_2(G(t)) + f_7(G(t))$
- $f_2(G(t)) + f_7(G(t) - 330)$
- $r_{BGU} + r_{RBCU} + r_{GGU} + r_{KGE}$

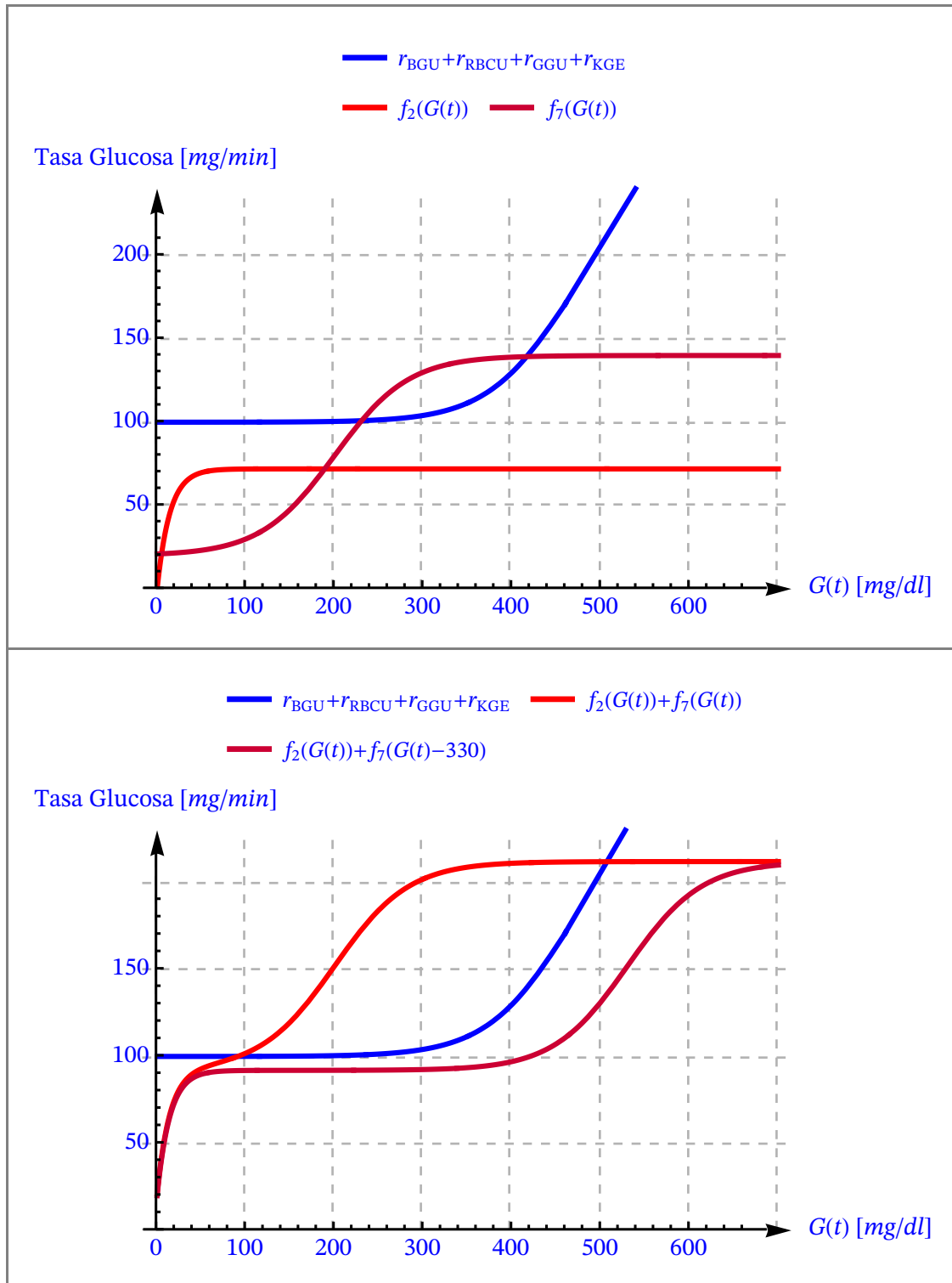


Figura 4.6. Tasa de utilización de glucosa independiente de la insulina.

La gráfica de la suma de las tasas $f_2(G(t)) + f_7(G(t) - 330)$ se aproxima a la tasa IIDGU determinada por el modelo de Sorensen: $r_{BGU}+r_{RBCU}+r_{GGU}+r_{KGE}$.

4.4.2. Simulación

Se pretende probar el modelo de Chen y Tsai, basado en las ecuaciones diferenciales con dos retardos (DDE) utilizando varios conjuntos de datos clínicos para determinar su rendimiento [CHEN10].

La estimación de los parámetros del sistema dinámico para el desarrollo de modelos matemáticos en ecuaciones diferenciales es de suma importancia en los fenómenos reales. El objetivo para Chen y Tsai era encontrar parámetros del modelo $\theta = \{G_0, I_0, \alpha, \beta, \theta_1, \theta_2, d_i, t_m, m \in M\}$ de modo que se pueda minimizar la discrepancia entre la salida del modelo y los datos de medición observados. Observó que aquí solo está disponible la concentración de glucosa de los datos clínicos.

Se presentan a continuación diferentes gráficos obtenido con $b = 80$, $k = 4300$ y los parámetros asociados con los

- Paciente normal.
- Paciente con Diabetes tipo 1.
- Paciente con Diabetes tipo 2.

Casos	α	β	θ_1	θ_2	$d_i[1/\text{min}]$	$G_0[\text{mg}/\text{dl}]$	$I_0[\text{mU}/l]$	$t_m[\text{min}]$
<i>Normal</i>	0.896	0.818	5.02	15.2	0.107	90	10	50, 150, 900
<i>Diabetes Tipo 1</i>	0.221	0.894	16.2	35.1	0.26	100	12	0, 600, 1000
<i>Diabetes Tipo 2</i>	0.899	0.487	12.2	15.1	0.18	80	8	200, 550, 850

Tabla 4.7. Parámetros estimados para diferentes tipos de pacientes.

4.4.3. Paciente normal

α	β	θ_1	θ_2	$d_i[1/\text{min}]$	$G_0[\text{mg}/\text{dl}]$	$I_0[\text{mU}/l]$	$t_m[\text{min}]$
0.896	0.818	5.02	15.2	0.107	90	10	50, 150, 900

Funciones

$$\left(\begin{array}{l} f_1(G(t-\theta_1)) = \frac{210}{1+e^{\frac{1}{300}\left(2000-\frac{1}{10}G(t-5.02)\right)}} \\ f_2(G(t)) = 72\left(1-e^{-\frac{G(t)}{1440}}\right) \\ f_3(G(t)) = \frac{G(t)}{10000} \\ f_4(I(t)) = 40 + \frac{900}{1+\frac{74963}{I(t)^{1.77}}} \\ f_5(I(t-\theta_2)) = \frac{180}{1+e^{300\left(\frac{1}{3}I(t-15.2)-26\right)}} \\ f_6(G(t)) = \frac{1}{1+e^{5\left(\frac{G(t)}{10000}-2\right)}} \\ f_7(G(t)-330) = 20 + \frac{120}{1+e^{-2.4\left(\frac{G(t)-330}{10000}-2\right)}} \end{array} \right)$$

Absorción total de alimentos exógenos eficaz

$$G_{\text{in}}(t) = \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-900)^2}{12800}} (t-900) \theta(t-900) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-150)^2}{12800}} (t-150) \theta(t-150) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-50)^2}{12800}} (t-50) \theta(t-50) \quad [\text{mg}/\text{min}]$$

Sistema de Ecuaciones Diferenciales con retraso

$$\left\{ \begin{array}{l} G'(t) = -72\left(1-e^{-\frac{G(t)}{1440}}\right) - 0.0000818 G(t) \left(40 + \frac{900}{1+\frac{74963}{I(t)^{1.77}}}\right) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-900)^2}{12800}} (t-900) \\ \quad \theta(t-900) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-150)^2}{12800}} (t-150) \theta(t-150) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-50)^2}{12800}} (t-50) \theta(t-50) - \\ \quad \frac{120}{1+e^{-2.4\left(\frac{G(t)-330}{10000}-2\right)}} + \frac{180}{\left(1+e^{5\left(\frac{G(t)}{10000}-2\right)}\right)\left(1+e^{300\left(\frac{1}{3}I(t-15.2)-26\right)}\right)} - 20, \\ G(t; t \leq 0) = 9000, I_i'(t) = \frac{188.16}{1+e^{\frac{1}{300}\left(2000-\frac{1}{10}G(t-5.02)\right)}} - 0.107 I_i(t), I_i(t; t \leq 0) = 30 \end{array} \right\}$$

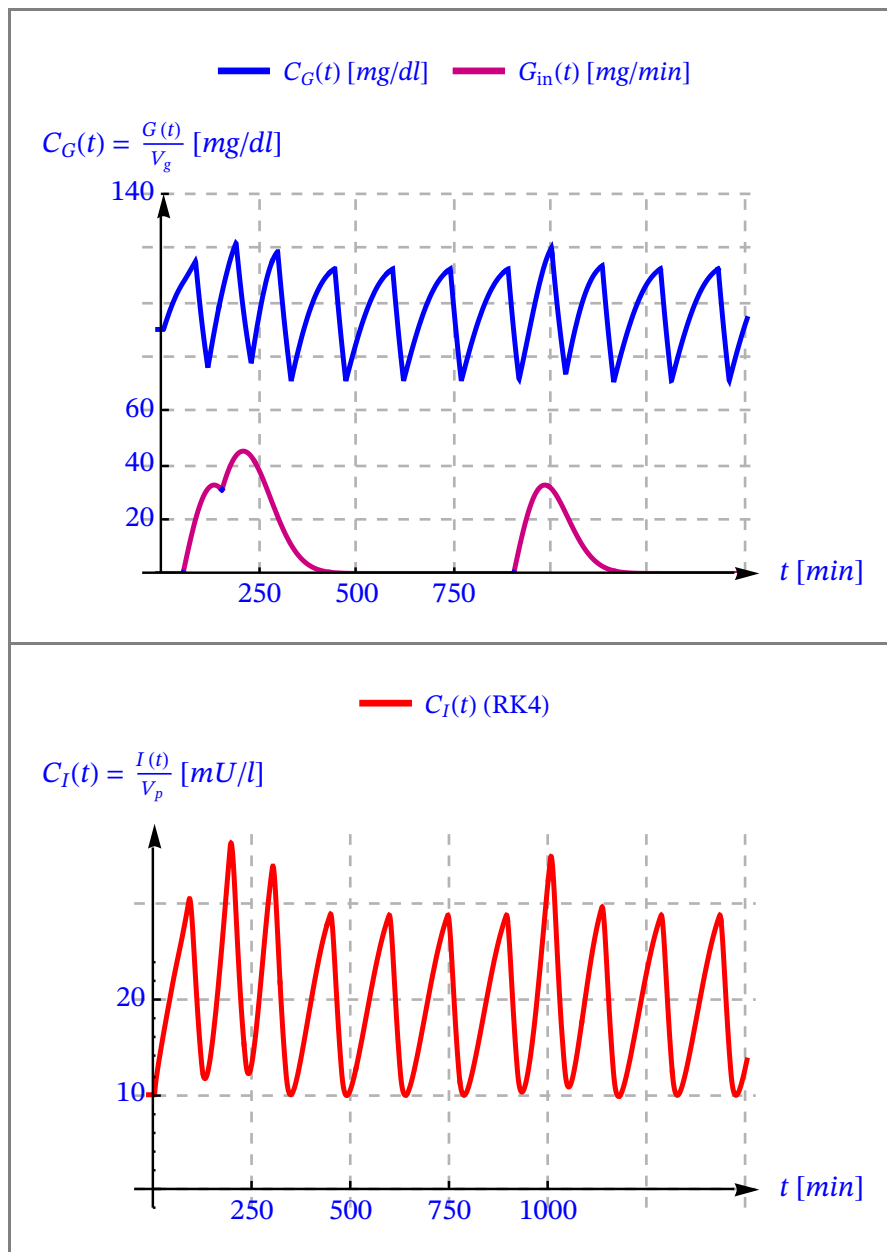


Figura 4.7. Modelo DDE de Chen y Tsai. Concentración de Glucosa e Insulina (paciente normal).

4.4.4. Paciente con Diabetes tipo 1

α	β	θ_1	θ_2	$d_i[1/\text{min}]$	$G_0[\text{mg}/\text{dl}]$	$I_0[\text{mU}/\text{l}]$	$t_m[\text{min}]$
0.221	0.894	16.2	35.1	0.26	100	12	0, 600, 1000

Funciones

$$\left(\begin{array}{l} f_1(G(t-\theta_1)) = \frac{210}{1+e^{\frac{1}{300}\left(2000-\frac{1}{10}G(t-16.2)\right)}} \\ f_2(G(t)) = 72\left(1-e^{-\frac{G(t)}{1440}}\right) \\ f_3(G(t)) = \frac{G(t)}{10000} \\ f_4(I(t)) = 40 + \frac{900}{1+\frac{74963}{\text{Ii}(t)^{1.77}}} \\ f_5(I(t-\theta_2)) = \frac{180}{1+e^{300\left(\frac{1}{3}\text{Ii}(t-35.1)-26\right)}} \\ f_6(G(t)) = \frac{1}{1+e^{5\left(\frac{G(t)}{10000}-2\right)}} \\ f_7(G(t)-330) = 20 + \frac{120}{1+e^{-2.4\left(\frac{G(t)-330}{10000}-2\right)}} \end{array} \right)$$

Absorción total de alimentos exógenos eficaz

$$G_{\text{in}}(t) = \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-1000)^2}{12800}} (t-1000) \theta(t-1000) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-600)^2}{12800}} (t-600) \theta(t-600) + \frac{43}{64} e^{-\frac{t^2}{12800}} t \theta(t) \quad [\text{mg}/\text{min}]$$

Sistema de Ecuaciones Diferenciales con retraso

$$\left\{ \begin{array}{l} G'(t) = -72\left(1-e^{-\frac{G(t)}{1440}}\right) - 0.0000894 G(t) \left(40 + \frac{900}{1+\frac{74963}{\text{Ii}(t)^{1.77}}}\right) + \\ \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-1000)^2}{12800}} (t-1000) \theta(t-1000) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-600)^2}{12800}} (t-600) \theta(t-600) + \\ \frac{43}{64} e^{-\frac{t^2}{12800}} t \theta(t) - \frac{120}{1+e^{-2.4\left(\frac{G(t)-330}{10000}-2\right)}} + \frac{180}{\left(1+e^{5\left(\frac{G(t)}{10000}-2\right)}\right)\left(1+e^{300\left(\frac{1}{3}\text{Ii}(t-35.1)-26\right)}\right)} - 20, \\ G(t; t \leq 0) = 10000, \text{Ii}'(t) = \frac{46.41}{1+e^{\frac{1}{300}\left(2000-\frac{1}{10}G(t-16.2)\right)}} - 0.26 \text{Ii}(t), \text{Ii}(t; t \leq 0) = 36 \end{array} \right\}$$

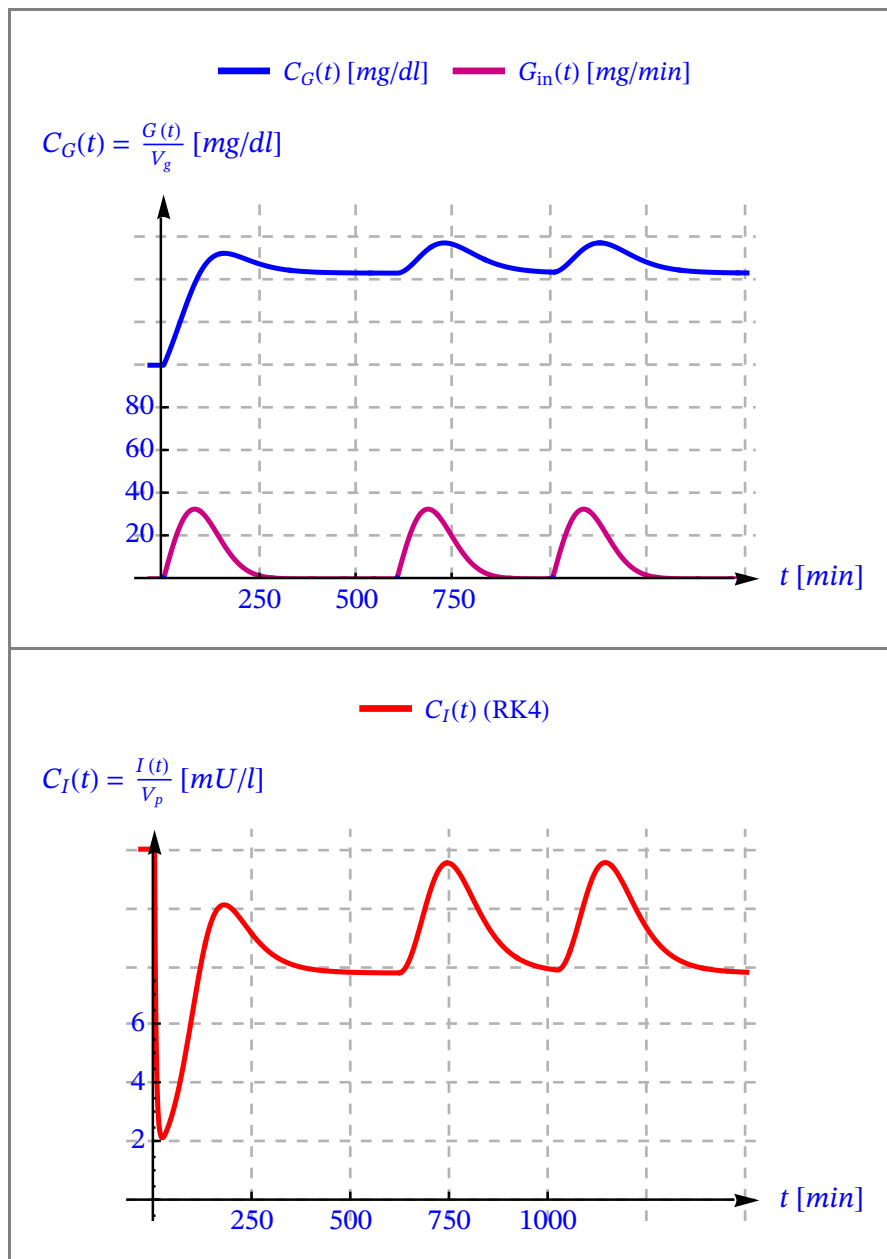


Figura 4.8. Modelo DDE de Chen y Tsai. Concentración de Glucosa e Insulina (paciente Diabético Tipo 1).

4.4.5. Paciente con Diabetes tipo 2

α	β	θ_1	θ_2	$d_i[1/\text{min}]$	$G_0[\text{mg/dl}]$	$I_0[\text{mU/l}]$	$t_m[\text{min}]$
0.899	0.487	12.2	15.1	0.18	80	8	200, 550, 850

Funciones

$$\left(\begin{array}{l} f_1(G(t-\theta_1)) = \frac{210}{1+e^{\frac{1}{300}\left(2000-\frac{1}{10}G(t-12.2)\right)}} \\ f_2(G(t)) = 72\left(1-e^{-\frac{G(t)}{1440}}\right) \\ f_3(G(t)) = \frac{G(t)}{10000} \\ f_4(I(t)) = 40 + \frac{900}{1+\frac{74963}{I(t)^{1.77}}} \\ f_5(I(t-\theta_2)) = \frac{180}{1+e^{300\left(\frac{1}{3}I(t-15.1)-26\right)}} \\ f_6(G(t)) = \frac{1}{1+e^{5\left(\frac{G(t)}{10000}-2\right)}} \\ f_7(G(t)-330) = 20 + \frac{120}{1+e^{-2.4\left(\frac{G(t)-330}{10000}-2\right)}} \end{array} \right)$$

Absorción total de alimentos exógenos eficaz

$$G_{\text{in}}(t) = \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-850)^2}{12800}} (t-850) \theta(t-850) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-550)^2}{12800}} (t-550) \theta(t-550) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-200)^2}{12800}} (t-200) \theta(t-200) \quad [\text{mg/min}]$$

Sistema de Ecuaciones Diferenciales con retraso

$$\left\{ \begin{array}{l} G'(t) = -72\left(1-e^{-\frac{G(t)}{1440}}\right) - 0.0000486 G(t) \left(40 + \frac{900}{1+\frac{74963}{I(t)^{1.77}}}\right) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-850)^2}{12800}} (t-850) \\ \quad \theta(t-850) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-550)^2}{12800}} (t-550) \theta(t-550) + \frac{43}{64} e^{-\frac{(t-200)^2}{12800}} (t-200) \theta(t-200) - \\ \quad \frac{120}{1+e^{-2.4\left(\frac{G(t)-330}{10000}-2\right)}} + \frac{180}{\left(1+e^{5\left(\frac{G(t)}{10000}-2\right)}\right)\left(1+e^{300\left(\frac{1}{3}I(t-15.1)-26\right)}\right)} - 20, \\ G(t; t \leq 0) = 8000, I'(t) = \frac{188.79}{1+e^{\frac{1}{300}\left(2000-\frac{1}{10}G(t-12.2)\right)}} - 0.18 I(t), I(t; t \leq 0) = 24 \end{array} \right\}$$

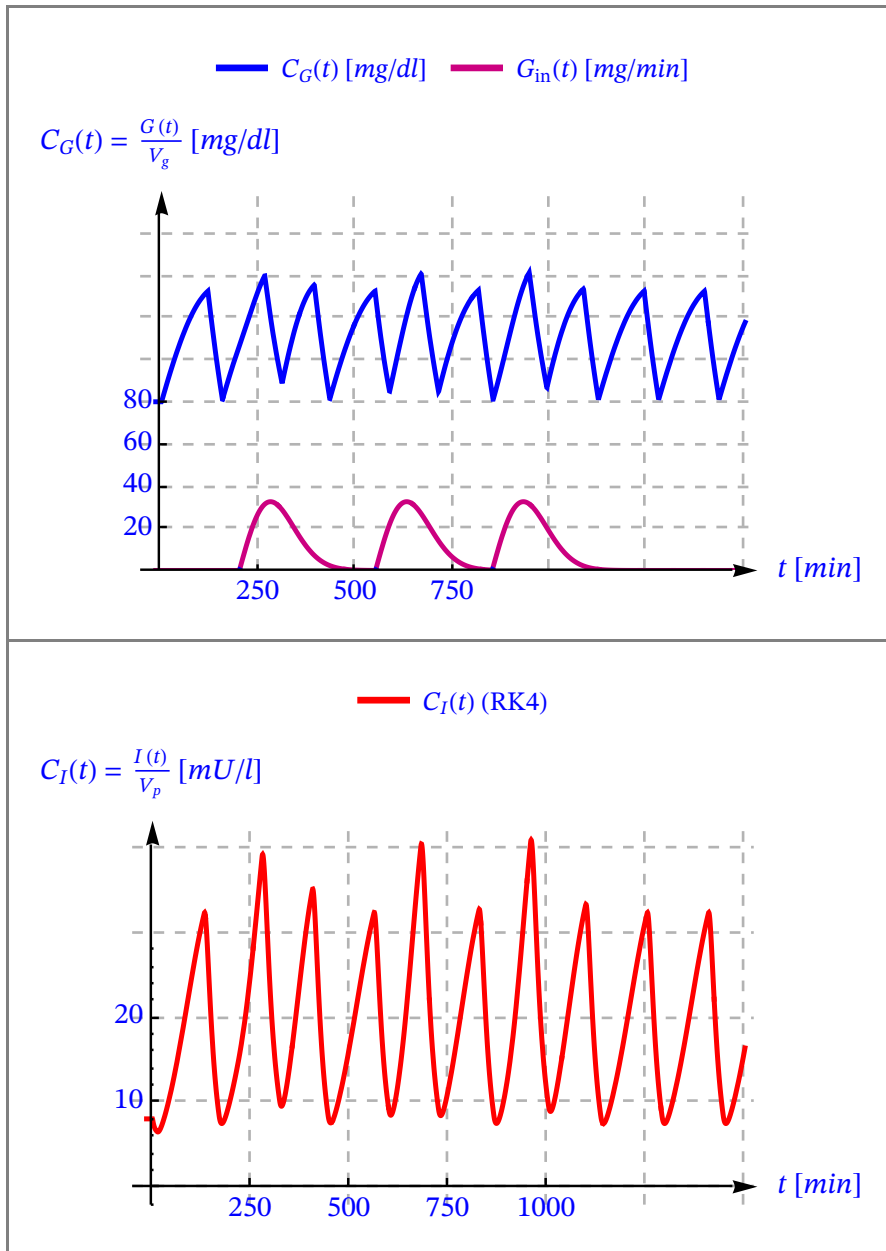


Figura 4.9. Modelo DDE de Chen y Tsai. Concentración de Glucosa e Insulina (paciente Diabético Tipo 2).

4.4.6. Resultados del modelo

En la Tabla 4.8 se representan los resultados de la estimación mediante el modelo DDE de Chen y Tsai, así como los rangos normales para cada parámetro. Los parámetros que se incluyen son los siguientes:

- Parámetro α . Representa la eficiencia en la liberación de insulina. Un valor de α que cae bajo el umbral inferior normal revela una liberación insuficiente de insulina, que impide que las células capten la cantidad de glucosa necesaria.
- Parámetro β . Representa la habilidad de utilización de la glucosa dependiente de la insulina. Un valor de β que cae bajo el umbral inferior normal revela una creciente severidad de la resistencia a la insulina, provocando una acumulación de glucosa en sangre.
- Parámetro θ_1 . Retardo fisiológico de la insulina secretada por las células β del páncreas.
- Parámetro θ_2 . Retraso de reacción a la producción de glucosa hepática.
- Parámetro d_i . Tasa de depuración de insulina.

Casos	α	β	θ_1 [min]	θ_2 [min]	d_i [1/min]
Rango normal	[0.7, 1]	[0.5, 1]	[5, 15]	[5, 30]	[0.05, 0.17]
Paciente sano	0.896	0.900	5.07	15.2	0.107
Diabetes tipo 1	0.221	0.894	16.2	35.1	0.26
Diabetes tipo 2	0.899	0.487	12.2	15.1	0.18

Tabla 4.8. Parámetros estimados mediante el modelo DDE de Chen y Tsai.

Los valores obtenidos reflejan los resultados esperados para un paciente sano, un paciente con diabetes tipo 1 (defecto en la producción de insulina), y un paciente con diabetes tipo 2 (defecto en la utilización de insulina).

Los parámetros para el paciente sano se encuentran dentro de los rangos normales, como era de esperar. Sin embargo, ciertos valores cruzan los umbrales superiores o inferiores en el caso de los pacientes con diabetes.

En el caso del paciente con diabetes tipo 1, el valor de α es muy bajo (0.221), mientras el valor de β se mantiene dentro del rango normal (0.894). El valor de d_i es muy superior al normal (0.26). De la misma forma, los valores de θ_1 (16.2) y θ_2 (35.1) se sitúan por encima del umbral superior.

Para el paciente con diabetes tipo 2, el valor de α se encuentra dentro de los niveles normales (0.899), mientras el valor de β se sitúa por debajo del umbral superior (0.487). El valor de d_i se encuentra próximo al umbral superior (0.18). Los valores de θ_1 (12.2) y θ_2 (15.1) se sitúan entre los valores normales.

En la Figura 4.7 se muestran las concentraciones de glucosa e insulina en función del tiempo para el paciente normal, así como una representación de la ingesta de glucosa. Se puede apreciar que los valores más altos tanto de glucosa como de insulina se dan tras el comienzo de la ingesta de comida, aunque siempre permaneciendo dentro de los valores normales. Se observa que, si bien el paciente ingiere glucosa en repetidas ocasiones, no se aprecia un gran cambio en los niveles de glucosa e insulina, volviendo estos de nuevo a los niveles medios pasado un corto periodo de tiempo.

La Figura 4.8 muestra las curvas para el paciente con diabetes tipo 1. La forma de estas curvas es notablemente diferente a las anteriores. Desde el instante en el que se inicia la ingesta de comida, los niveles de glucosa se incrementan, llegando a picos cerca de 160 mg/dl. Se observa cómo a estos picos de glucosa le acompañan picos de insulina, aunque la

insulina se mantiene en todo momento por debajo de los niveles normales. El periodo de recuperación de los niveles de glucosa e insulina son mucho mayores que en el caso del paciente sano.

Finalmente, la Figura 4.9 muestra las curvas anteriores para el paciente con diabetes tipo 2. De nuevo se observa una notable diferencia de estas curvas con respecto a las anteriores. Los niveles de glucosa se mantienen elevados en el tiempo, con diferencias apenas apreciables durante la ingesta de glucosa. Sin embargo, sí pueden apreciarse importantes picos de insulina durante la ingesta, de hasta 40 mU/l.

Mediante la observación de las imágenes se extraen las siguientes conclusiones:

- El paciente sano tiene la capacidad de secretar insulina a tiempo, de modo que la glucosa pueda ser utilizada por las células correctamente. Esto no ocurre en los casos de los pacientes con diabetes.
- En el paciente diabético tipo 1, a pesar de ingerir glucosa repetidas veces, los niveles de insulina se mantienen por debajo de los niveles normales. En el caso del paciente con diabetes tipo 2, sí que se produce insulina, pero no se aprecia el efecto de la insulina en los niveles de glucosa.
- El paciente con diabetes tipo 1, al tener defecto en la producción de insulina, mantiene los niveles de glucosa altos en todo momento.
- Las curvas de concentración de insulina $C_I(t)$ muestran que la cantidad de insulina consumida por el paciente diabético tipo 2 es superior a la consumida por los otros pacientes. A pesar de ello, el paciente tipo 2 mantiene los niveles de glucosa elevados en todo momento, debido a la resistencia a la insulina característica de la enfermedad.

4.5. Modelo DDE de dos Retardos de Palumbo, Panunzi, DeGaetano

Palumbo, Panunzi y DeGaetano estudian una familia de modelos diferenciales de retardo para el sistema glucosa–insulina. La familia considerada es similar a la estudiada por Li, Kuang y Mason, introduciendo la posibilidad de considerar retrasos tanto en la acción de la insulina sobre la captación tisular de glucosa como en la acción de la glucosa sobre la secreción pancreática de insulina. El objetivo del modelo DDE de dos retardos de Palumbo, Panunzi y DeGaetano es describir la actividad de las células β del páncreas.

4.5.1. Modelo Matemático

El modelo se basa en las ecuaciones siguientes [CHAL16]:

$$\begin{aligned}
 \frac{dG(t)}{dt} &= G_{in} - f_2(G(t)) - f_3(G(t)) f_4(I(t - \tau_g)) + f_5(I(t)) \\
 \frac{dI_p(t)}{dt} &= b f_1(G(t - \tau_i)) - \frac{dI_i(t)}{dt} \\
 \frac{dx_1}{dt} &= \frac{3}{t_d} (I_p - x_1) \\
 \frac{dx_2}{dt} &= \frac{3}{t_d} (x_1 - x_2) \\
 \frac{dx_3}{dt} &= \frac{3}{t_d} (x_2 - x_3)
 \end{aligned} \tag{4.5.1}$$

donde τ_g es el retraso aparente con el que el páncreas varía la liberación de insulina secundaria en respuesta a la concentración variable de glucosa plasmática. τ_i es el retraso con el que actúa la insulina para estimular la captación de glucosa por los tejidos periféricos.

Hay dos posibilidades de retraso en la liberación de insulina por el páncreas τ_g en respuesta a la variación de la concentración de glucosa en plasma τ_i :

$$(1) \quad \tau_g = \tau_i = \pm \infty \quad (2) \quad \tau_g \neq \tau_i.$$

Este modelo describe la dinámica del sistema de retroalimentación glucosa–insulina, que involucra una ecuación para el número de células β . Además, proporciona una descripción de los mecanismos que vinculan el metabolismo de la glucosa a cambios en la actividad eléctrica de la célula β que induce la secreción de insulina.

4.6. Modelo de DDE de un Retardo de Wang

4.6.1. Descripción

En el ensayo [WANG09] se modela el sistema glucosa–insulina utilizando un modelo de un retardo, así como desarrollando su potencial aplicación en terapias de insulina. Los modelos desarrollados para la terapia con insulina existentes son inadecuados, o sólo se considera la administración de insulina para la diabetes tipo 1, o algún factor en el sistema está demasiado simplificado. Por ejemplo, se supone que la tasa de degradación de la insulina es proporcional a la concentración de insulina. Es bien sabido que en una reacción química, la tasa de cambio normalmente aumenta con el aumento del recurso, pero no aumenta indefinidamente cuando hay un exceso de recurso disponible. En el sistema metabólico glucosa-insulina, el número de receptores de insulina de cada célula cambia a la inversa con el nivel de concentración de insulina circulante:

- A medida que aumenta la concentración de insulina y se ocupan más receptores, la afinidad de los receptores por la insulina disminuye.
- Por el contrario, a bajas concentraciones de insulina, se ha registrado una cooperación positiva. En otras palabras, la unión de la insulina a su receptor a concentraciones bajas de insulina parece mejorar aún más la unión.

Por lo tanto, es más realista suponer que la tasa de degradación de la insulina obedece a la cinética de Michaelis-Menten dada por

$$\frac{d_1 I(t)}{d_2 + I(t)},$$

donde d_1 es la tasa máxima de eliminación de insulina y d_2 es el valor de semisaturación. Haiyan Wang propone un modelo de terapia con insulina adecuado para la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, e incorpora la función de respuesta de Michaelis–Menten como la tasa de degradación de la insulina. El objetivo de la terapia intensiva con insulina es imitar el patrón natural de liberación de insulina del páncreas para que los niveles de glucosa en plasma se puedan mantener dentro de los niveles normales.

4.6.2. Modelo Matemático

El modelo de Wang viene dado por:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= G_{in}(t) - f_2(G(t)) - f_3(G(t)) f_4(I(t)) + f_5(I(t)) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \alpha I_{in}(t) + \beta f_1(G(t - \tau_1)) - \frac{d_1 I(t)}{d_2 + I(t)} \\ I(0) &= I_0 > 0 \quad G(0) = G_0 > 0 \\ G(t) &= G_0 \quad t \in [-\tau_1, 0] \quad \tau_1 > 0 \\ I(t) &= I_0, \quad \alpha > 0 \quad \beta \in [0, 1] \end{aligned} \tag{4.6.1}$$

$$f_1(G) = \frac{R_m}{1 + e^{((C_1 - \frac{G}{V_g})/a_1)}}$$

$$f_2(G) = U_b \left(1 - e^{-\frac{G}{c_2 V_g}} \right)$$

$$f_3(G) = \frac{G}{C_3 V_g}$$

$$f_4(I) = U_0 + \frac{U_m - U_0}{1 + e^{-\beta \ln \frac{I \left(1 + \frac{1}{E I} \right)}{c_4}}}$$

$$f_5(I) = \frac{R_g}{1 + e^{\alpha \left(\frac{I}{V_p} - C_5 \right)}}$$

4.6.3. Simulación

A continuación, se procede a simular el modelo de Wang para un paciente diabético con y sin terapia de insulina. Se han tomado los valores de las Tablas 4.2 y Tabla 4.3 con los retrasos y parámetros siguientes:

Paciente diabético con

$$\tau_1 = 5 \text{ min} \quad \alpha = 1 \quad \beta = 0.3 \quad d_1 = 150 \quad d_2 = 2300$$

$$G_{in} = 0 \text{ mg/dl} \quad I_{in} = 0 \mu\text{U}$$

$$G(0) = G_0 = 90 \text{ mg} \quad I(0) = I_0 = 34 \mu\text{U}$$

representando la concentración de glucosa $C_G(t) = G(t) / (V_p 10)$ en mg/dl y la concentración de insulina $C_I(t) = I(t) / V_p$ expresada en $\mu\text{U/ml}$.

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\left(\begin{array}{l} \tau_1 = 5 \quad \beta = 0.3 \quad (G_{in}(t) = 0) \\ \alpha = \tau_2 \quad d_1 = 150 \quad (I_{in}(t) = 0) \end{array} \right)$$

$$\left(\begin{array}{l} G'(t) = -72 \left(1 - e^{-\frac{G(t)}{1440}} \right) - \frac{G(t) \left(40 + \frac{900}{74963} \frac{1}{1 + \frac{1}{I(t) 1.77}} \right)}{10000} + \frac{180}{1 + e^{0.29 \left(\frac{I(t)}{3} - 26 \right)}} \\ G(t ; t \leq 0) = 15000 \\ I_i'(t) = \frac{63}{1 + e^{\frac{1}{300} \left(2000 - \frac{1}{10} G(t-5) \right)}} - \frac{150 I_i(t)}{I_i(t) + 2300} \\ I_i(t ; t \leq 0) = 45 \end{array} \right)$$

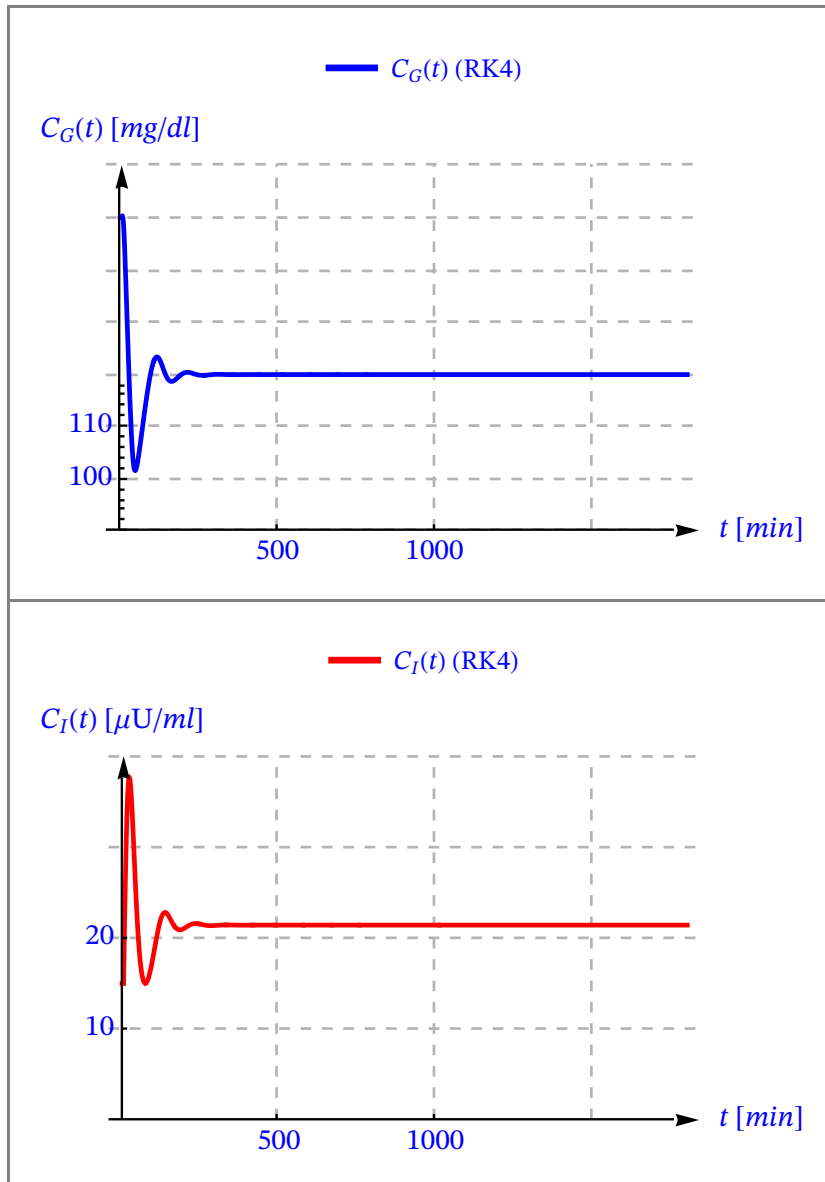


Figura 4.10. Perfiles de glucosa ($C_G(t)$) e insulina ($C_I(t)$) sin terapia de insulina.

$$\tau_1 = 5 \text{ min} \quad \alpha = 1 \quad \beta = 0.3 \quad d_1 = 150 \quad d_2 = 2300$$

$$G_{\text{in}}(t) = \begin{cases} \frac{t}{3} + 0.25 & 0 \leq t < 15 \\ \frac{35-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t < 240 \end{cases}$$

$$G(0) = G_0 = 90 \text{ mg} \quad I(0) = I_0 = 34 \mu\text{U}$$

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\left(\begin{array}{l} \tau_1 = 5 \quad \beta = 0.3 \\ \alpha = \tau_2 \quad d_1 = 150 \end{array} \right. \left(\begin{array}{l} G_{in}(t) = \begin{cases} \frac{t}{3} + 0.25 & 0 \leq t < 15 \\ \frac{35-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t < 240 \end{cases} \\ I_{in}(t) = \begin{cases} 0.25 & 0 \leq t < 15 \\ 2\left(\frac{t-30}{15} + 1\right) + 0.25 & 15 \leq t < 30 \\ 2\left(\frac{30-t}{90} + 1\right) + 0.25 & 30 \leq t < 120 \\ 0.25 & 120 \leq t < 240 \end{cases} \end{array} \right)$$

$$\left(\begin{array}{l} G'(t) = -72 \left(1 - e^{-\frac{G(t)}{1440}} \right) - \frac{G(t) \left(40 + \frac{900}{74963} \frac{1}{1 + \frac{1}{\ln(t)^{1.77}}} \right)}{10000} + \end{array} \right. \left. \left(\begin{array}{l} \begin{cases} \frac{t}{3} + 0.25 & 0 \leq t < 15 \\ \frac{35-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t < 240 \end{cases} \quad 0 \leq \\ \begin{cases} \frac{t-240}{3} + 0.25 & 0 \leq t-240 < 15 \\ \frac{275-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t-240 < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t-240 < 240 \end{cases} \quad 240 \\ \begin{cases} \frac{t-480}{3} + 0.25 & 0 \leq t-480 < 15 \\ \frac{515-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t-480 < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t-480 < 240 \end{cases} \quad 480 \\ \begin{cases} \frac{t-720}{3} + 0.25 & 0 \leq t-720 < 15 \\ \frac{755-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t-720 < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t-720 < 240 \end{cases} \quad 720 \\ \begin{cases} \frac{t-960}{3} + 0.25 & 0 \leq t-960 < 15 \\ \frac{995-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t-960 < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t-960 < 240 \end{cases} \quad 960 \\ \begin{cases} \frac{t-1200}{3} + 0.25 & 0 \leq t-1200 < 15 \\ \frac{1235-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t-1200 < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t-1200 < 240 \end{cases} \quad 120 \\ \begin{cases} \frac{t-1440}{3} + 0.25 & 0 \leq t-1440 < 15 \\ \frac{1475-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t-1440 < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t-1440 < 240 \end{cases} \quad 144 \\ \begin{cases} \frac{t-1680}{3} + 0.25 & 0 \leq t-1680 < 15 \\ \frac{1715-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t-1680 < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t-1680 < 240 \end{cases} \quad 168 \\ \begin{cases} \frac{t-1920}{3} + 0.25 & 0 \leq t-1920 < 15 \\ \frac{1955-t}{4} + 0.25 & 15 \leq t-1920 < 35 \\ 0.25 & 35 \leq t-1920 < 240 \end{cases} \quad 1920 \end{array} \right)$$

$$\begin{aligned}
 & \left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{3} + 0.25 \quad 0 \leq t - 1920 < 15 \\ \frac{1955-t}{4} + 0.25 \quad 15 \leq t - 1920 < 35 \\ 0.25 \quad 35 \leq t - 1920 < 240 \end{array} \right. \quad 192 \\
 & G(t; t \leq 0) = 15000 \\
 \text{Ii}'(t) = -\frac{150 \text{Ii}(t)}{\text{Ii}(t)+2300} + & \left\{ \begin{array}{l} 0.25 \quad 0 \leq t < 15 \\ 2\left(\frac{t-30}{15} + 1\right) + 0.25 \quad 15 \leq t < 30 \\ 2\left(\frac{30-t}{90} + 1\right) + 0.25 \quad 30 \leq t < 120 \\ 0.25 \quad 120 \leq t < 240 \end{array} \right. \quad 0 \leq t < 240 \\
 & \left\{ \begin{array}{l} 0.25 \quad 0 \leq t - 240 < 15 \\ 2\left(\frac{t-270}{15} + 1\right) + 0.25 \quad 15 \leq t - 240 < 30 \\ 2\left(\frac{270-t}{90} + 1\right) + 0.25 \quad 30 \leq t - 240 < 120 \\ 0.25 \quad 120 \leq t - 240 < 240 \end{array} \right. \quad 240 \leq t < 480 \\
 & \left\{ \begin{array}{l} 0.25 \quad 0 \leq t - 480 < 15 \\ 2\left(\frac{t-510}{15} + 1\right) + 0.25 \quad 15 \leq t - 480 < 30 \\ 2\left(\frac{510-t}{90} + 1\right) + 0.25 \quad 30 \leq t - 480 < 120 \\ 0.25 \quad 120 \leq t - 480 < 240 \end{array} \right. \quad 480 \leq t < 720 \\
 & \left\{ \begin{array}{l} 0.25 \quad 0 \leq t - 720 < 15 \\ 2\left(\frac{t-750}{15} + 1\right) + 0.25 \quad 15 \leq t - 720 < 30 \\ 2\left(\frac{750-t}{90} + 1\right) + 0.25 \quad 30 \leq t - 720 < 120 \\ 0.25 \quad 120 \leq t - 720 < 240 \end{array} \right. \quad 720 \leq t < 960 \\
 & \left\{ \begin{array}{l} 0.25 \quad 0 \leq t - 960 < 15 \\ 2\left(\frac{t-990}{15} + 1\right) + 0.25 \quad 15 \leq t - 960 < 30 \\ 2\left(\frac{990-t}{90} + 1\right) + 0.25 \quad 30 \leq t - 960 < 120 \\ 0.25 \quad 120 \leq t - 960 < 240 \end{array} \right. \quad 960 \leq t < 1200 \\
 & \left\{ \begin{array}{l} 0.25 \quad 0 \leq t - 1200 < 15 \\ 2\left(\frac{t-1230}{15} + 1\right) + 0.25 \quad 15 \leq t - 1200 < 30 \\ 2\left(\frac{1230-t}{90} + 1\right) + 0.25 \quad 30 \leq t - 1200 < 120 \\ 0.25 \quad 120 \leq t - 1200 < 240 \end{array} \right. \quad 1200 \leq t < 1440 \\
 & \left\{ \begin{array}{l} 0.25 \quad 0 \leq t - 1440 < 15 \\ 2\left(\frac{t-1470}{15} + 1\right) + 0.25 \quad 15 \leq t - 1440 < 30 \\ 2\left(\frac{1470-t}{90} + 1\right) + 0.25 \quad 30 \leq t - 1440 < 120 \\ 0.25 \quad 120 \leq t - 1440 < 240 \end{array} \right. \quad 1440 \leq t < 1680 \\
 & \left\{ \begin{array}{l} 0.25 \quad 0 \leq t - 1680 < 15 \\ 2\left(\frac{t-1710}{15} + 1\right) + 0.25 \quad 15 \leq t - 1680 < 30 \\ 2\left(\frac{1710-t}{90} + 1\right) + 0.25 \quad 30 \leq t - 1680 < 120 \\ 0.25 \quad 120 < t - 1680 < 240 \end{array} \right. \quad 1680 \leq t < 1920
 \end{aligned}$$

$$\begin{cases}
 0.25 & 0 \leq t - 1920 < 15 \\
 2 \left(\frac{t-1950}{15} + 1 \right) + 0.25 & 15 \leq t - 1920 < 30 \\
 2 \left(\frac{1950-t}{90} + 1 \right) + 0.25 & 30 \leq t - 1920 < 120 \\
 0.25 & 120 \leq t - 1920 < 240
 \end{cases}
 \quad 1920 \leq t < 2160$$

$I_i(t /; t \leq 0) = 0.3$

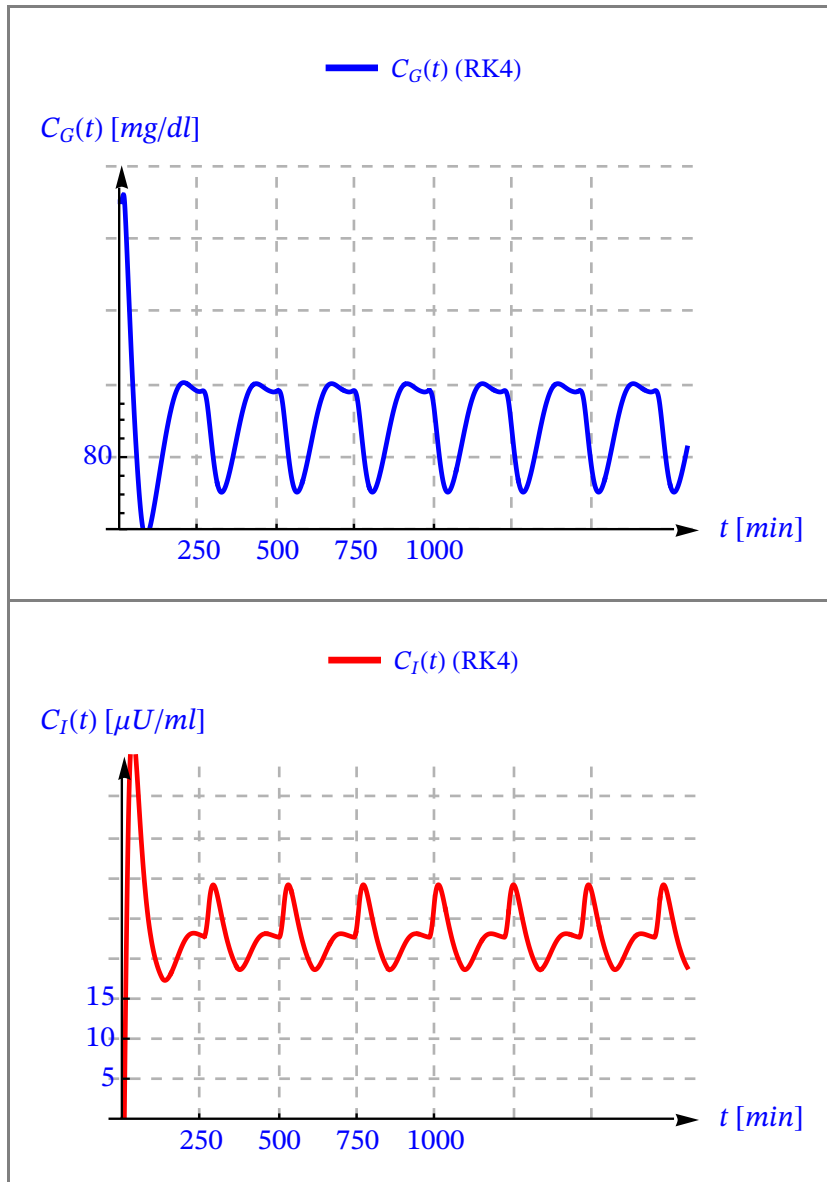


Figura 4.11. Perfiles de glucosa ($C_G(t)$) e insulina ($C_I(t)$) con la combinación de Lispro y Glargina para el modelo de degradación de insulina Monod.

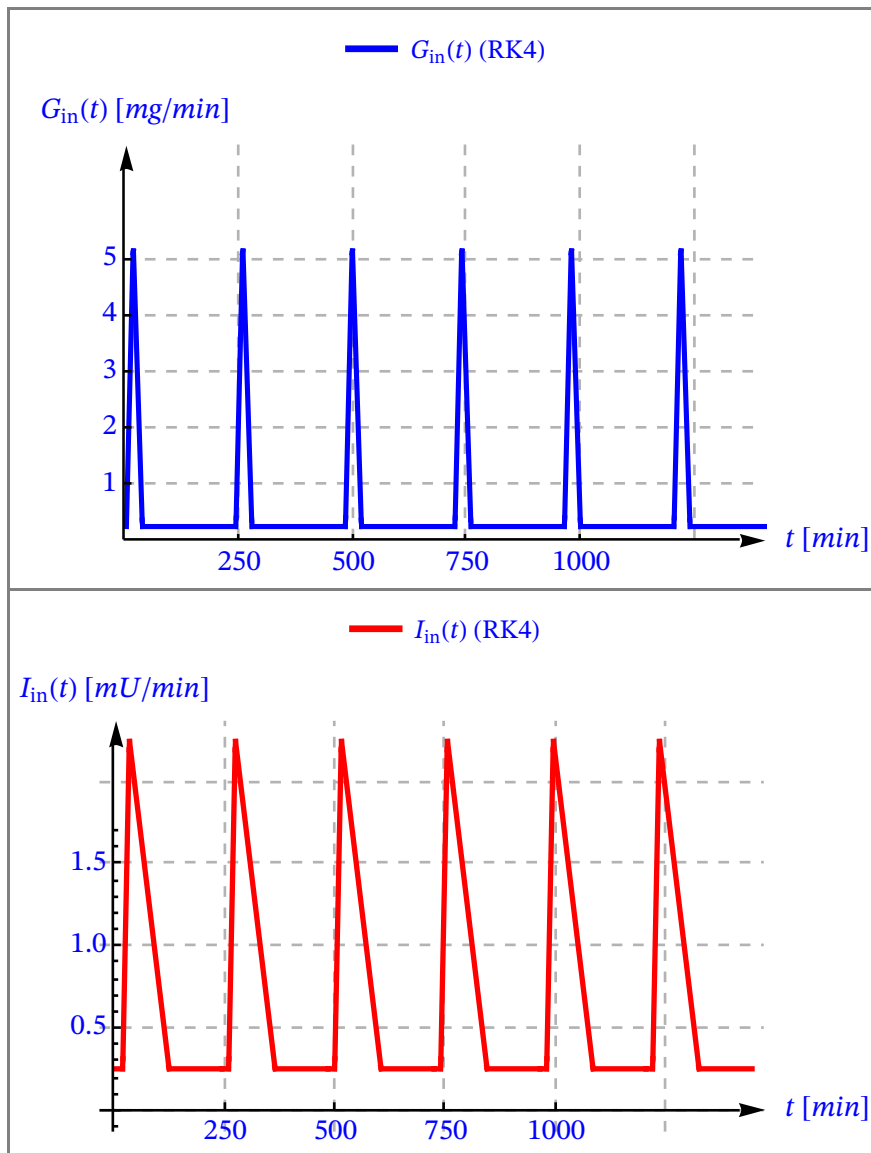


Figura 4.12. Tasa de ingesta de glucosa ($G_{in}(t)$) y tasa de inyección de insulina Lispro ($I_{in}(t)$).

$$\tau_1 = 5 \text{ min} \quad \alpha = 1 \quad \beta = 0.3 \quad d_1 = 150 \quad d_2 = 2300$$

$$G_{in} = 0 \text{ mg/dl} \quad I_{in} = 0 \text{ } \mu\text{U}$$

$$G(0) = G_0 = 90 \text{ mg} \quad I(0) = I_0 = 34 \text{ } \mu\text{U}$$

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\begin{pmatrix} \tau_g = 0.46 \\ \tau_i = 0.05 \end{pmatrix}$$

$$\left(\begin{array}{l} x'(t) = -0.025 y(t) x(t) - 0.2275 x(t) + 0.472 y(t - 0.46) z(t - 0.46) + 0.1 z(t - 0.46) \\ x(t /; t \leq 0) = 2.5 \\ y'(t) = -0.6 x(t - 0.05) + \frac{1.0414}{z(t)} + 0.8 \\ y(t /; t \leq 0) = 2 \\ z'(t) = 0.3 (y(t) - 1.42) (1.5 - z(t)) + 0.3 z(t) (1.5 - z(t)) - 0.2 z(t) \\ z(t /; t \leq 0) = 0.5 \end{array} \right)$$

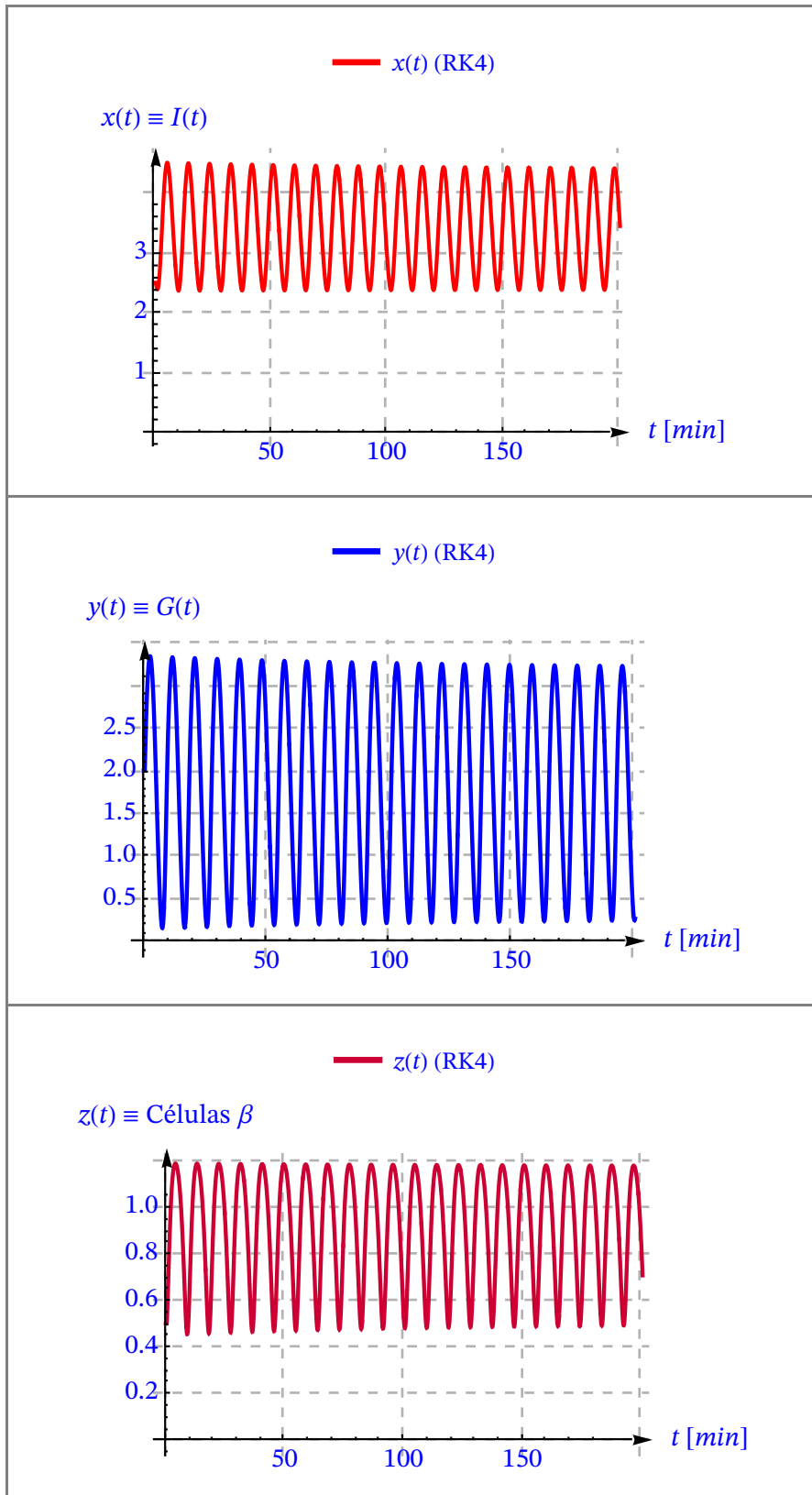


Figura 4.13. Comportamiento periódico del modelo de Wang. Serie temporal de insulina, glucosa y células β , respectivamente.

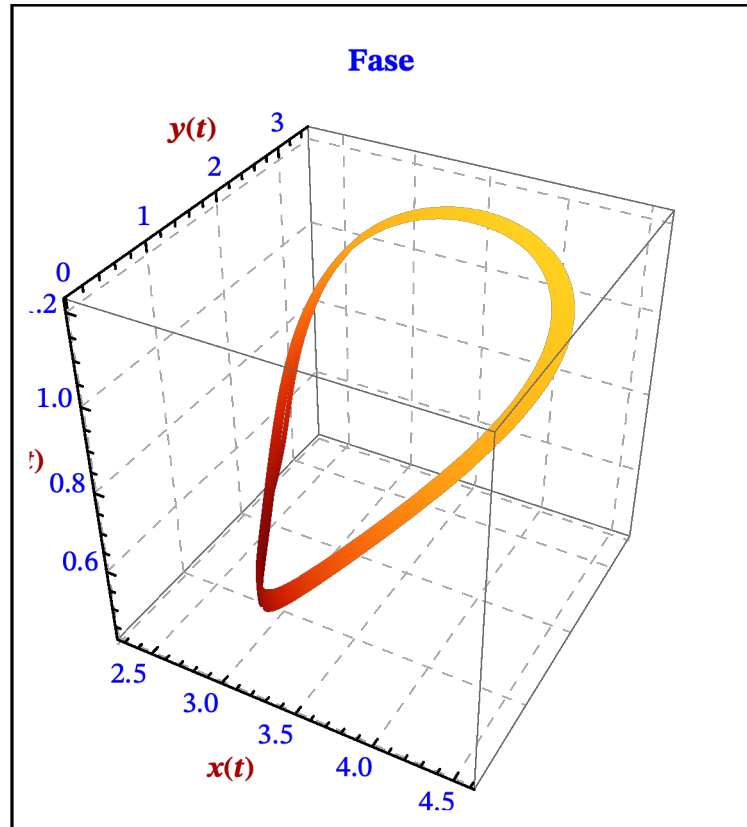


Figura 4.14. Comportamiento periódico del modelo de Wang. Atractor correspondiente en el plano de fase.

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\begin{pmatrix} \tau_g = 3.5 \\ \tau_i = 3.5 \end{pmatrix}$$

$$\left(\begin{array}{l} x'(t) = -0.025 y(t) x(t) - 0.2275 x(t) + 0.472 y(t - 3.5) z(t - 3.5) + 0.1 z(t - 3.5) \\ x(t /; t \leq 0) = 2.5 \\ y'(t) = -0.6 x(t - 3.5) + \frac{1.0414}{z(t)} + 0.8 \\ y(t /; t \leq 0) = 2 \\ z'(t) = 0.3 (y(t) - 1.42) (1.5 - z(t)) + 0.3 z(t) (1.5 - z(t)) - 0.2 z(t) \\ z(t /; t \leq 0) = 0.5 \end{array} \right)$$

Con los resultados de la simulación se comprueba que el modelo de Wang es un modelo más realista que los propuestos anteriormente. En un sujeto normal, el hígado libera glucosa a la sangre. El páncreas responde liberando una pequeña pero constante cantidad de insulina (insulina basal) en el torrente sanguíneo de manera pulsátil. Después de las comidas, se libera una gran cantidad de insulina (en bolos) suficiente para absorber la glucosa producida cuando se digieren los alimentos.

Las simulaciones demuestran que el modelo de Wang es adecuado para el estudio de la eficacia de las terapias clínicas con insulina, ya que las curvas de insulina, glucosa y células β con terapia de insulina se asemejan a las curvas típicas de un paciente sano.

Actualmente se encuentran disponibles varios análogos de insulina para inyección subcutánea, tal y como se ilustra en la Tabla 4.9.

Insulina	Comienzo	Pico	Duración
Lispro	5 – 15 min	30 – 90 min	3 – 5 h
Aspart	10 – 20 min	1 – 3 h	3 – 5 h
Insulina regular	30 – 60 min	1 – 5 h	6 – 10 h
Insulina en disolución amortiguadora	30 – 60 min	1 – 3 h	8 h
Lente	1 – 3 h	6 – 14 h	16 – 24 h
NPH	1 – 2 h	6 – 14 h	16 – 24 + h
Glargina	1.1 h	Ninguno	24 h
Ultralente	4 – 6 h	8 – 20 h	> 24 h

Tabla 4.9. Farmacocinética de los productos de insulina disponibles .

4.7. Modelo DDE para la Retroalimentación Reguladora Sistema Glucosa–Insulina

En el ensayo [ALHU20] se propone un modelo matemático no lineal para el sistema regulador glucosa–insulina. En dicho trabajo se agrega un nuevo factor, que representa la degradación de la insulina debido a la interacción con la glucosa. Este nuevo parámetro convierte al nuevo modelo en uno más realista y más factible biológicamente. Los resultados demuestran que el modelo basado en ecuaciones diferenciales con retraso de tiempo proporciona una buena herramienta para emular el complejo sistema metabólico mediante la inclusión de los términos de retardo de tiempo.

Este modelo introduce la tasa de degradación de insulina como variable en lugar de tomar un valor promedio como constante, tal y como toman otros modelos. En el sistema endocrino glucosa–insulina existen diferentes factores que afectan la tasa de degradación de la insulina, y son diferentes incluso de una persona a otra. Además, la tasa de degradación de la insulina depende del estado humano de excitación y estrés, por lo que resulta más realista incluir una tasa variable.

4.7.1. Modelo Matemático

Las ecuaciones del modelo se convierten entonces en un modelo de ecuaciones diferenciales de retardo descrito a continuación:

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = r_1 y(t - \tau_g) z(t - \tau_g) - r_2 x(t) - r_1 x(t) y(t) + c_1 z(t - \tau_g) \\ \frac{dy(t)}{dt} = \frac{R_3 N}{z(t)} - R_4 x(t - \tau_i) + c_2 \\ \frac{dz(t)}{dt} = R_5(y(t) - \hat{y})(T - z(t)) + R_6 z(t)(T - z(t)) - R_7 z(t) \end{cases} \quad (4.7.1)$$

- $x(t)$ es la concentración de insulina por encima de su nivel basal, $y(t)$ es la concentración de glucosa por encima de su nivel basal, y $z(t)$ es el número de células β .
- τ_g es el retardo de la secreción de insulina estimulada por el cambio en el nivel de glucosa en plasma, y τ_i es el retardo en la reducción de glucosa causado por el aumento de la concentración de insulina.
- El parámetro \hat{y} representa la diferencia entre el nivel basal de glucosa y el nivel de glucosa en ayunas.
- El parámetro T en el modelo representa la densidad total de células β .
- El término $r_1 y(t - \tau_g) z(t - \tau_g)$ representa el aumento de la concentración de insulina en respuesta al aumento previo de la glucosa plasmática en el retraso de tiempo τ_g .
- $R_4 x(t - \tau_i)$ es la tasa de reducción de la concentración de glucosa en respuesta a la secreción de insulina con el retardo de tiempo τ_i .
- El término $R_5(y(t) - \hat{y})(T - z(t))$ representa el aumento de las células β en división debido a la interacción entre la glucosa en sangre por encima del nivel de ayuno y las células β que no se dividen.
- El término $R_6 z(t)(T - z(t))$ representa la tasa de aumento de z causada por la interacción bilateral entre las células β en división y las no divididas.

- El término $R_7 z(t)$ representa la reducción de z debida al nivel actual de las células β .

Parámetros	Valores estimados
r_1	0.472
r_2	0.2275
r_3	0.025
R_3	0.82
R_4	0.6
R_5	0.3
R_6	0.3
R_7	0.2
c_1	0.1
c_2	0.8
\hat{y}	1.42
T	1.5
N	1.27

Tabla 4.10. Coeficientes del modelo de Retroalimentación.

4.7.2. Simulación

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\begin{pmatrix} \tau_g = 0.46 \\ \tau_i = 0.05 \end{pmatrix}$$

$$\left(\begin{array}{l} x'(t) = -0.025 y(t) x(t) - 0.2275 x(t) + 0.472 y(t - 0.46) z(t - 0.46) + 0.1 z(t - 0.46) \\ x(t /; t \leq 0) = 2.5 \\ y'(t) = -0.6 x(t - 0.05) + \frac{1.0414}{z(t)} + 0.8 \\ y(t /; t \leq 0) = 2 \\ z'(t) = 0.3 (y(t) - 1.42) (1.5 - z(t)) + 0.3 z(t) (1.5 - z(t)) - 0.2 z(t) \\ z(t /; t \leq 0) = 0.5 \end{array} \right)$$

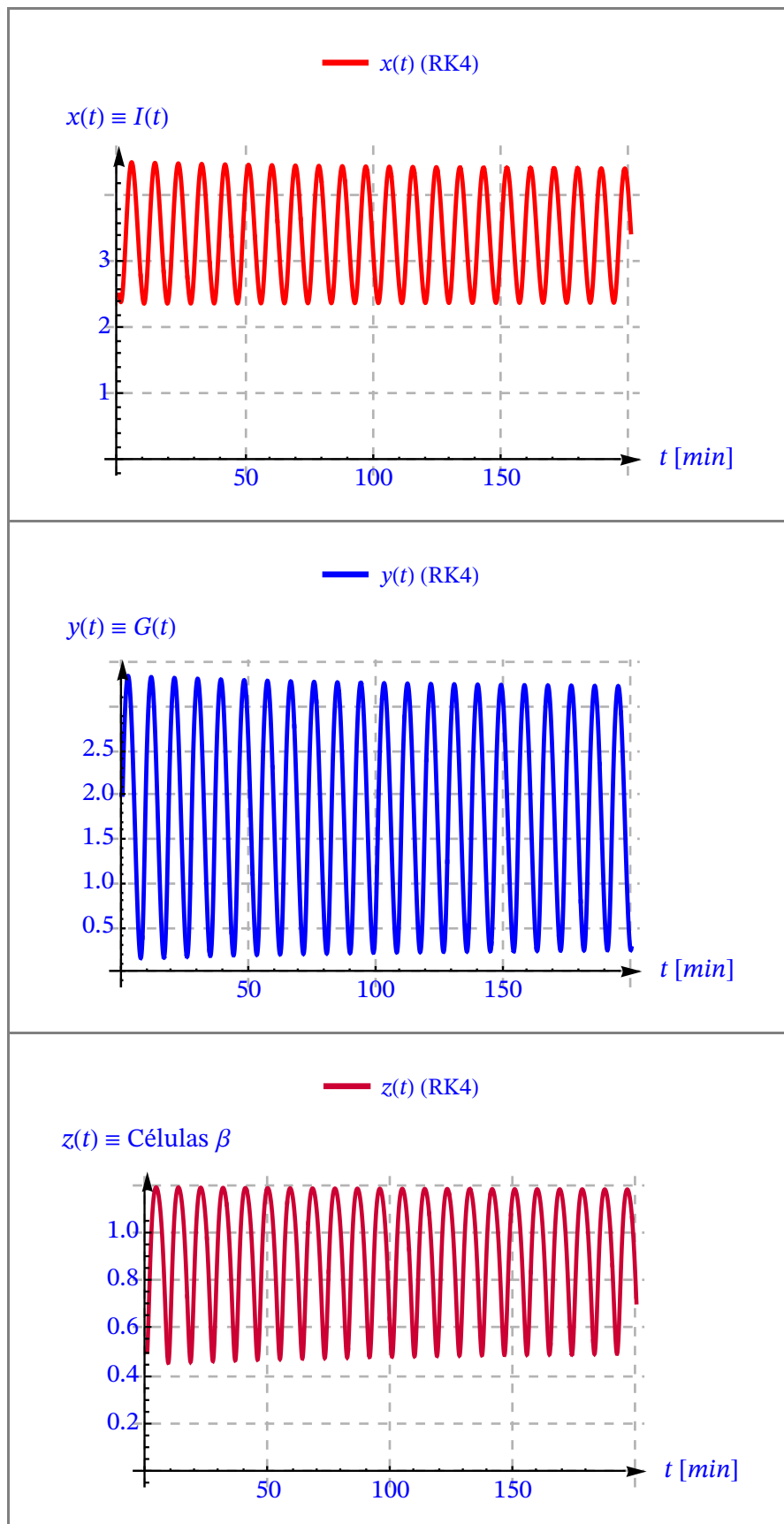


Figura 4.15. Comportamiento periódico del modelo de Retroalimentación. Serie temporal de insulina, glucosa y células β , respectivamente.

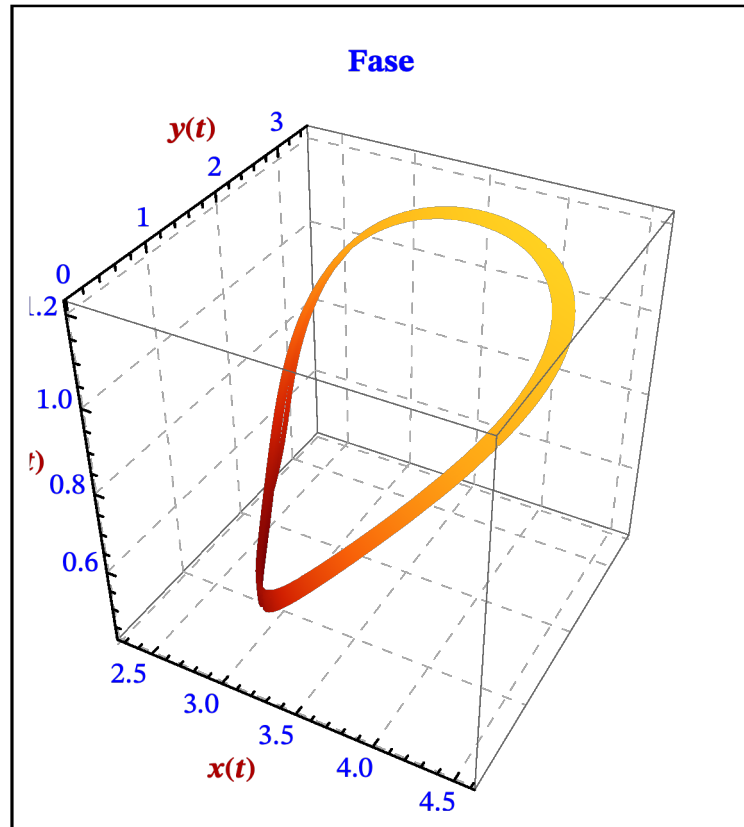


Figura 4.16. Comportamiento periódico del modelo de Retroalimentación. Atractor correspondiente en el plano de fase.

La Figura 4.16 muestra la correspondiente evolución en el tiempo de la concentración de insulina, por encima de su nivel basal $x(t)$, la concentración de glucosa por encima de su nivel basal $y(t)$ y el número de células β para $\tau_i = 0.05 \text{ min}$ y $\tau_g = 0.46 \text{ min}$. Para estos parámetros se obtiene una solución periódica. En diversas investigaciones se ha observado experimentalmente un comportamiento periódico similar para las variables biológicas de la insulina y la glucosa se ha informado para el sistema metabólico endocrino normal.

El estrecho acoplamiento entre las oscilaciones de glucosa e insulina sugiere lo siguiente:

- Ambas oscilaciones representan una propiedad dinámica del ciclo de retroalimentación glucosa-insulina.
- Las señales moduladas periódicamente son más efectivas que los estímulos constantes, estocásticos o caóticos para producir una respuesta fisiológica sostenida en las células objetivo.

Sistema de ecuaciones diferenciales con retraso

$$\begin{pmatrix} \tau_g = 3.5 \\ \tau_i = 3.5 \end{pmatrix}$$

$$\left(\begin{array}{l} x'(t) = -0.025 y(t) x(t) - 0.2275 x(t) + 0.472 y(t - 3.5) z(t - 3.5) + 0.1 z(t - 3.5) \\ x(t /; t \leq 0) = 2.5 \\ y'(t) = -0.6 x(t - 3.5) + \frac{1.0414}{z(t)} + 0.8 \\ y(t /; t \leq 0) = 2 \\ z'(t) = 0.3 (y(t) - 1.42) (1.5 - z(t)) + 0.3 z(t) (1.5 - z(t)) - 0.2 z(t) \\ z(t /; t \leq 0) = 0.5 \end{array} \right)$$

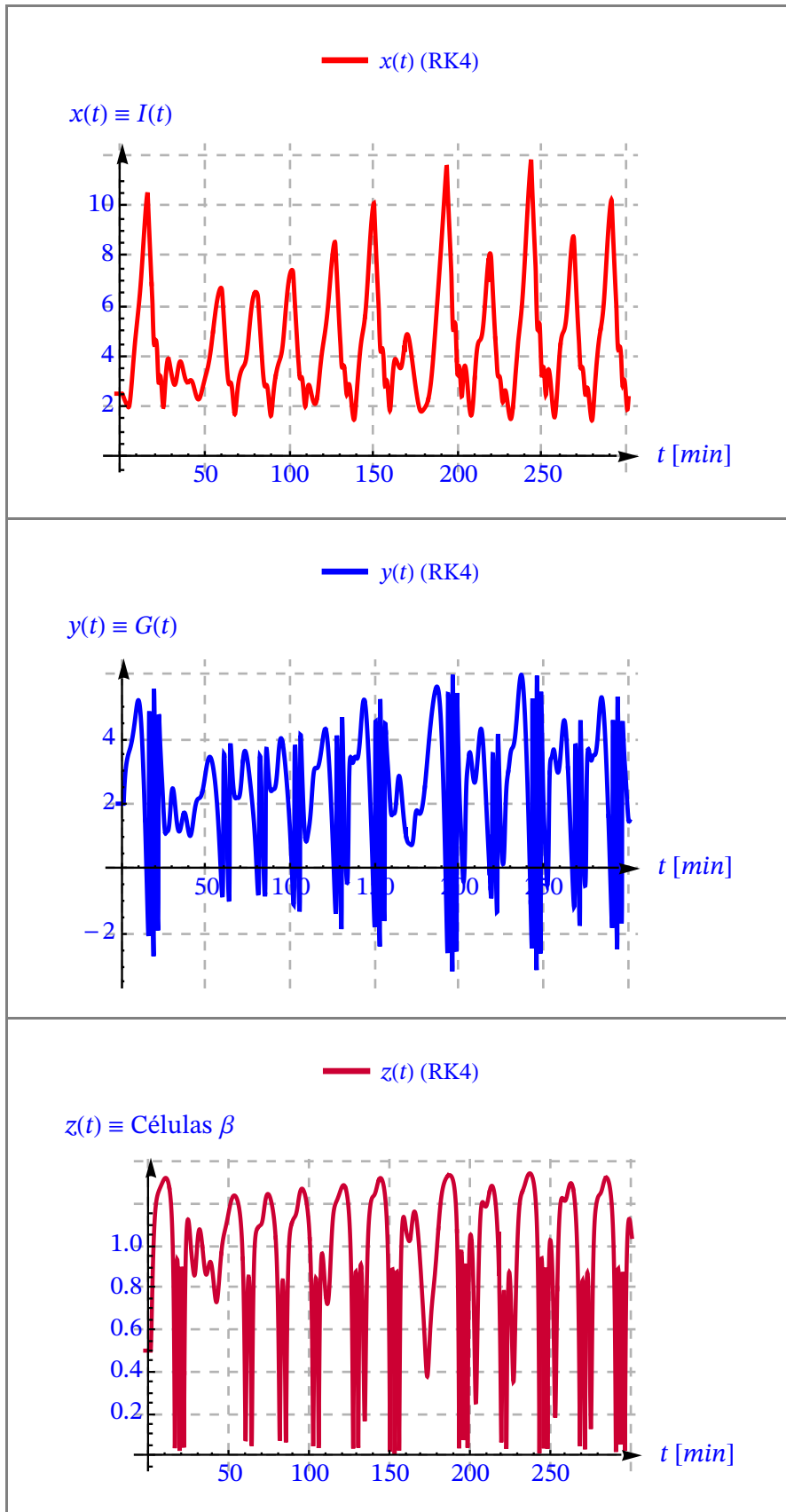


Figura 4.17. Comportamiento caótico del modelo de Retroalimentación. Serie temporal de insulina, glucosa y células β , respectivamente.

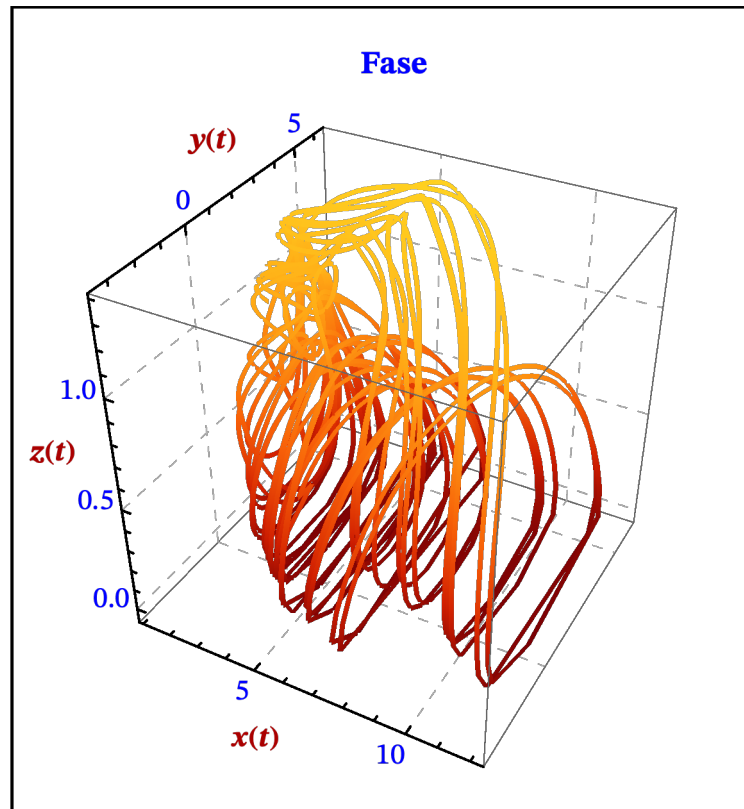


Figura 4.18. Comportamiento caótico del modelo de Retroalimentación. Atractor correspondiente en el plano de fase.

La Figura 4.18 muestra la serie temporal donde el comportamiento del sistema es caótico para $\tau_i = 3.5 \text{ min}$ y $\tau_g = 3.5 \text{ min}$. Los resultados están en línea con las investigaciones anteriores, que revelan que un comportamiento caótico en las formas de onda de glucosa-insulina es un signo de un trastorno existente. Debido al comportamiento caótico, estabilizar el nivel de glucosa en sangre para los sujetos diabéticos es un desafío (el paciente continúa evitando la hipoglucemia y la hiperglucemia). Generalmente, el análisis de las mediciones de la concentración de glucosa en plasma es una de las tareas más cruciales para apoyar el control metabólico de la glucosa. Como consecuencia, el nivel de evolución de la glucosa en sangre de los sujetos diabéticos puede predecirse con un rango de confianza aceptable. Fuera de este rango el proceso es caótico, donde, según la teoría del caos, el sistema es determinista pero impredecible a largo plazo debido a su sensibilidad a las condiciones iniciales.

En los resultados de las simulaciones del modelo se observa:

- En condiciones metabólicas normales, un comportamiento periódico con un pequeño retraso en el tiempo.
- En un estado defectuoso, un comportamiento caótico o un retraso prolongado en el sistema metabólico.

El tiempo de evolución tanto de la glucosa como de la insulina revela un comportamiento oscilatorio con un período de aproximadamente 8 minutos que se encuentra en el rango aceptable (de 5 a 15 minutos), lo que resulta consistente con los resultados reportados en los experimentos biológicos. Además, el modelo exhibe caos, una medida de desorden en el sistema biológico, para otros valores de los parámetros. El principio de extensión y el error acotado inferior se utilizan para probar el estado caótico del modelo en un rango de retardo de tiempo específico.

Capítulo 5

5. Conclusiones y Líneas Futuras de Investigación

En el presente capítulo se presentan las conclusiones finales obtenidas en el desarrollo de este Proyecto sobre el análisis realizado de los modelos matemáticos que definen el sistema glucosa–insulina. Asimismo, se proponen líneas futuras de investigación que llevarán al perfeccionamiento de las técnicas de simulación del sistema y, por consiguiente, al perfeccionamiento del páncreas artificial.

5.1. Conclusiones

1. En el *modelo de Ackerman* se determina si un paciente es sano o es propenso a una diabetes leve. En los modelos de Bergman, el *modelo Mínimo* y el *modelo Modificado* se utilizan fundamentalmente para interpretar un test IVGTT, en pacientes sanos y diabéticos tipo 1 y tipo 2. Ambos modelos de Bergman, sin embargo, resultan relativamente simples, ya que no tienen en cuenta los distintos tipos de insulina.
2. El *modelo Modificado de Bergman* da la posibilidad de simular la respuesta en un paciente que haya realizado una ingesta de comida así como la inyección de ciertas insulinas rápidas, o bien a un cambio de la insulina basal. Se deduce que es posible cambiar la concentración basal de glucosa administrando insulina con una bomba externa, también denominada páncreas artificial.
3. El *modelo DDE de retardo único de Drozdov y Khanina* ilustra que las oscilaciones ultradianas de insulina y glucosa ocurren cuando el régimen estacionario se vuelve inestable, y es reemplazado por un régimen oscilatorio estable. Esto lleva a la necesidad de estimar la región de estabilidad para predecir bajo qué condiciones surge el régimen oscilatorio.
4. El *modelo DDE de dos retardos de Li, Kuang y Mason* es adecuado para simular el caso de nutrición continua e infusión constante de glucosa. La velocidad de infusión en tales casos se puede considerar como una constante. Para regular los niveles de azúcar en sangre, sería interesante añadir un control predictivo que asegure la precisión de su desempeño en diferentes condiciones. El *modelo DDE de dos retardos de Palumbo, Panunzi y DeGaetano* añade a este último modelo la descripción de la actividad de las células β del páncreas.
5. La simulación del *modelo DDE de dos retardos de Chen y Tsai* ilustra el comportamiento del sistema glucosa–insulina para cada tipo de paciente. Este modelo resulta práctico para abordar los datos clínicos de sujetos normales, pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2. Además, los parámetros resultantes son razonables y persuasivos para identificar las condiciones de las funciones fisiológicas de los pacientes. También se espera que este modelo más genérico sea útil para diseñar estrategias de terapia adecuadas para pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

-
6. El *modelo de Wang* es adecuado para el estudio de la eficacia de las terapias clínicas con insulina, al ser un modelo más realista. En la simulación del modelo para un paciente con diabetes sometido a terapia intensiva de insulina, se obtienen resultados muy similares a los de un paciente sano.
 7. En la simulación del *modelo de retroalimentación* se observa, en condiciones metabólicas normales, un comportamiento periódico con un pequeño retraso en el tiempo. Sin embargo, en un estado defectuoso se observa un comportamiento caótico o un retraso prolongado en el sistema metabólico. El nivel de evolución de la glucosa en sangre de los sujetos diabéticos puede predecirse con un rango de confianza aceptable. Fuera de este rango el proceso es caótico.

5.2. Líneas futuras de investigación

El páncreas artificial mejora el control glucémico. Asimismo, reduce el tiempo dedicado a la hipoglucemia, la hiperglucemia y la HbA1c (hemoglobina glicosilada) en comparación con el uso de un sensor abierto y una bomba. En consecuencia, el páncreas artificial facilita un buen control de la glucosa y promete aliviar la carga de la enfermedad, mejorando sustancialmente la vida de una persona con diabetes.

Se reseñan algunos trabajos a desarrollar así futuras y posibles líneas de investigación actuales:

1. Creación de un software de simulación en Simulink/MATLAB[®] que permita simular los esquemas y prepare el modelo glucosa–insulina dando valores a los parámetros y ajustando las entradas.
2. Estudio e investigación de la precisión de los sistemas de monitorización continua de la glucosa (*Continuous glucose monitoring–MCG*) que actúan como entrada para el páncreas artificial o para usar en combinación con una bomba de insulina o una pluma.
3. Desarrollo del conocido páncreas artificial como un control en bucle cerrado de la concentración de la glucosa en sangre. Son sistemas que combinan un sensor de glucosa, un algoritmo de control y un dispositivo de infusión de insulina en pacientes diabéticos Tipo 1.
4. Diseño de algoritmos con simulaciones computacionales con controles PID, PID no lineales y SMC Dinámico con retroalimentación.
5. Diseño e implementación integrable de modelos de control predictivo (*Model predictive control–MPC*) en sistemas de páncreas artificial para personas con Diabetes tipo 1, especialmente para personas con estímulos de vida activos, como niños y adolescentes.
6. Motivados por el significado y la importancia de las derivadas de orden fraccionario y las ventajas de los modelos dinámicos del sistema Glucosa–Insulina basados en ecuaciones diferenciales ordinarias y con retraso, se pueden derivar modelos que regulen la dinámica del sistema Glucosa–Insulina mediante un sistema de ecuaciones fraccionarias con retardo (*Systems of Fractional Delay Differential Equations–SFDDEs*) en el sentido de la derivada fraccionaria de Caputo con órdenes inconmensurables.

Lista de acrónimos

Acrónimo	Descripción
DDE	<i>Delay Differential Equation</i> – Ecuación Diferencial con Retraso (o Retardo).
DT1	Paciente Diabético Tipo 1.
DT2	Paciente Diabético Tipo 2.
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> – Administración de Alimentos y Medicinas.
IVGTT	<i>Intravenous Glucose Tolerance Test</i> – Prueba de Tolerancia Intravenosa a la Glucosa.
LADA	<i>Latent Autoimmune Diabetes of Adults</i> – Diabetes Autoinmune Latente en Adultos
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> – Diabetes de Inicio en la Madurez de los Jóvenes
MPC	<i>Model Predictive Control</i> – Control Predictivo Basado en el Modelo
NGHB	<i>Net Hepatic Glucose Balance</i> – Balance de Glucosa Hepático Neto
ODE	<i>Ordinary Differential Equation</i> – Ecuación Diferencial Ordinaria.
OGTT	<i>Oral Glucose Tolerance Test</i> – Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa.
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
T1DMS	<i>Type 1 Diabetes Metabolic Simulation</i> – Simulador Metabólico de Diabetes Tipo 1.

Bibliografía

Referencias Bibliográficas

- [1] [ASTR09]
ÅSTRÖM, Karl Johan; HÄGGLUND, Tore; ASTROM, Karl J. *Advanced PID Control*. Research Triangle Park, NC: ISA-The Instrumentation, Systems, and Automation Society, 2009.
- [2] [ALHU20]
AL-HUSSEIN, Abdul-Basset A., et al. *A New Time-Delay Model for Chaotic Glucose-Insulin Regulatory System*. International Journal of Bifurcation and Chaos, 2020, vol. 30, no 12, p. 2050178.
- [3] [ANGE20]
ANGELOVA, Maia; SHEL'YAG, Sergiy. *Delay-differential Equations for Glucose-Insulin Regulation*. 2019-20 MATRIX Annals, 2021, p. 299-306.
- [4] [ACKE64]
ACKERMAN, Eugene; ROSEVEAR, John W.; MCGUCKIN, Warren F. *A Mathematical Model of the Glucose-Tolerance test*. Physics in Medicine & Biology, 1964, vol. 9, no 2, p. 203.
- [5] [BERG79]
BERGMAN, Richard N., et al. *Quantitative Estimation of Insulin Sensitivity*. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 1979, vol. 236, no 6, p. E667.
- [6] [BERG80]
BERGMAN, R. N., et al. *Minimal Modeling, Partition Analysis, and Identification of Glucose Disposal in Animals and Man*. IEEE Trans Biom Eng, 1980, vol. 12935.
- [7] [BERG81]
BERGMAN, Richard N.; PHILLIPS, Lawrence S.; COBELLI, Claudio. *Physiologic Evaluation of Factors Controlling Glucose Tolerance in Man: Measurement of Insulin Sensitivity and Beta-cell Glucose Sensitivity from the Response to Intravenous Glucose*. The Journal of clinical investigation, 1981, vol. 68, no 6, p. 1456-1467.
- [8] [BERG05]
BERGMAN, Richard N. *Minimal Model: Perspective from 2005*. Hormone Research in Paediatrics, 2005, vol. 64, no Suppl. 3, p. 8-15.
- [9] [CALA16]
CALATAYUD MADARIAGA, Esther Ruth. *Simulación Computacional de un Modelo Matemático para la Detección de la Diabetes Mellitus*, Abancay 2016.
- [10] [CHAL16]
CHALISHAJAR, Dimplekumar; GEARY, David H.; COX, Geoffrey. *Review Study of Detection of Diabetes Models through Delay Differential Equations*. 2016.
- [11] [CHEN10]
CHEN, Cheng-Liang; TSAI, Hong-Wen. *Modeling the Physiological Glucose-Insulin System on Normal and Diabetic Subjects*. Computer methods and programs in biomedicine, 2010, vol. 97, no 2, p. 130-140.
- [12] [CISN14]
CISNEROS, I. A. *Modelos Matemáticos para la Diabetes*. Degree thesis, Universidad de Cantabria, 2014.
- [13] [COBE98]
COBELLI, Claudio, et al. *Overestimation of Minimal Model Glucose Effectiveness in Presence of Insulin Response is Due to Undermodeling*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 1998, vol. 275, no 6, p. E1031-E1036.
- [14] [DALL07]
DALLA MAN, Chiara, et al. *GIM, Simulation Software of Meal Glucose-Insulin Model*. 2007.
- [15] [DALL07a]
DALLA MAN, Chiara; RIZZA, Robert A.; COBELLI, Claudio. *Meal simulation Model of the Glucose-Insulin System*. IEEE Transactions on biomedical engineering, 2007, vol. 54, no 10, p. 1740-1749.
- [16] [ESNA17]
ESNA-ASHARI, Mojgan, et al. *Predictive Control of the Blood Glucose Level in Type I Diabetic Patient Using Delay Differential Equation Wang Model*. Journal of medical signals and sensors, 2017, vol. 7, no 1, p. 8.
- [17] [FISH91]
FISHER, Michael E. *A Semiclosed-loop Algorithm for the Control of Blood Glucose Levels in Diabetics*. IEEE transactions on biomedical engineering, 1991, vol. 38, no 1, p. 57-61.
- [18] [FRII07]
FRIIS-JENSEN, Esben. *Modeling and Simulation of Glucose-Insulin Metabolism*. En Congress Lyngby. 2007.
- [19] [GAET00]
DE GAETANO, Andrea; ARINO, Ovide. *Mathematical Modelling of the Intravenous Glucose Tolerance Test*. Journal of mathematical biology, 2000, vol. 40, no 2, p. 136-168.
- [20] [HOVO04]
HOVORKA, Roman, et al. *Nonlinear Model Predictive Control of Glucose Concentration in Subjects with Type 1 Diabetes*. Physiological measurement, 2004, vol. 25, no 4, p. 905.
- [21] [HIPS01]
HIPSZER, Brian Ray. *A Type 1 Diabetic Model*. 2001. Tesis Doctoral. Drexel University.

- [22] [HIPS09]
HIPSZER, Brian Ray. *A Mathematical Model of Glucose Metabolism in Hospitalized Patients with Diabetes and Stress Hyperglycemia*. 2009.
- [23] [LI06]
LI, Jiaxu; KUANG, Yang; MASON, Clinton C. *Modeling the Glucose–Insulin Regulatory System and Ultradian Insulin Secretory Oscillations With Two Explicit Time Delays*. *Journal of theoretical biology*, 2006, vol. 242, no 3, p. 722-735.
- [24] [LOPE13]
LÓPEZ PALAU, Nelida Elizabeth. *Análisis de la Metabolización de Carbohidratos en Sujetos Sanos: una Explicación Determinista hacia Diabetes Mellitus tipo 2*. 2013. Tesis de Maestría.
- [25] [LYNC02]
LYNCH, Sandra M.; BEQUETTE, B. Wayne. *Model Predictive Control of Blood glucose in type I Diabetics using Subcutaneous Glucose Measurements*. En *Proceedings of the 2002 American Control Conference (IEEE Cat. No. CH37301)*. IEEE, 2002. p. 4039-4043.
- [26] [MAKR09]
MAKROGLOU, Athena, et al. *Delay Differential Equation Models in Diabetes Modeling*. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 2009.
- [27] [MEND17]
MENDOZA, Febe Jocabed Zavala. *Identificación y Control de un Sistema Glucosa-Insulina para Pacientes con Diabetes Tipo 1*. 2017. Tesis Doctoral. UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO.
- [28] [MORA17]
MORALES ESTERAS, Víctor, et al. *Ampliación de un Modelo Matemático Incluyendo la Actividad Física para la Predicción de los Niveles de Glucosa en Sangre de Forma Continua en Pacientes Diabéticos*. 2017.
- [29] [MORI05]
MORILLO, L. E. *Guía neurológica 7. Guía Neurológica* [Internet]. 2005; 7: 143–163.
- [30] [MURI19]
MURILLO, Anarina L.; LI, Jiaxu; CATILLO-CHAVEZ, Carlos. *Modeling the Dynamics of Glucose, Insulin, and Free Fatty Acids with Time Delay: The Impact of Bariatric Surgery on Type 2 Diabetes Mellitus*. *Mathematical biosciences and engineering: MBE*, 2019, vol. 16, no 5, p. 5765.
- [31] [OLAY17]
OLAY-BLANCO, A.; QUIROZ-COMPEÁN, G. *Desarrollo de una Interfaz Visual del Metabolismo de Glucosa basada en Modelos Matemáticos Compartimentales*. *Revista mexicana de ingeniería biomédica*, 2017, vol. 38, no 3, p. 621-636.
- [32] [PACI86]
PACINI, Giovanni; BERGMAN, Richard N. MINMOD: *A Computer Program to Calculate Insulin Sensitivity and Pancreatic Responsivity from the Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test*. *Computer methods and programs in biomedicine*, 1986, vol. 23, no 2, p. 113-122.
- [33] [SALE20]
SALEEM, Muhammad Umer, et al. *A Caputo Fabrizio Fractional Order Model for Control of Glucose in Insulin Therapies for Diabetes*. *Ain Shams Engineering Journal*, 2020, vol. 11, no 4, p. 1309-1316
- [34] [UN20]
United Nations. *Objetivo 3: Salud y bienestar*. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/>
- [35] [WANG09]
WANG, Haiyan; LI, Jiaxu; KUANG, Yang. *Enhanced Modelling of the Glucose–Insulin System and Its Applications in Insulin Therapies*. *Journal of biological dynamics*, 2009, vol. 3, no 1, p. 22-38.
- [36] [WHO20]
World Health Organization. *Diabetes*. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

