






Estudio matemático de la diabetes en gestantes y no gestantes

Mathematical study of diabetes in pregnant and non-pregnant

Jorly Alberto Pérez Pérez^{1*}, Sandy Sánchez Domínguez², Adolfo Arsenio Fernández García³, Tahiry Gómez Hernández⁴, Leticia Cristina Bequer Mendoza⁵

Resumen Se analizan varios modelos matemáticos (complejos y lineales) para observar la interacción entre la insulina y la glucosa presente en las personas enfermas o no, lo que incluye el caso gestante. Para ello, se realiza un desglose del flujo de glucosa e insulina y se analizan varios compartimentos. Se presentan ejemplos donde el modelo se aplica a ratas *Wistar* como un paso esencial para la validación y utilización del mismo en la práctica clínica.

Palabras Clave: ajuste de curvas, diabetes mellitus, modelos lineales, pronóstico de concentraciones.

Abstract *Different mathematical models (complex and linear) are analyzed to observe the interaction between insulin and glucose in diseased and non-diseased individuals, including the pregnant case. For this purpose, a breakdown of the glucose and insulin flow is performed and several compartments are analyzed. Examples are presented where the model is applied to Wistar rats as an essential step for the validation and use of the model in clinical practice.*

Keywords: *curve fitting, diabetes mellitus, linear models, concentration forecasting.*

Mathematics Subject Classification: 92-10, 34C60, 34D20, 65Z05.

¹Departamento de Matemática, Universidad Central Marta Abreu de las Villas, Villa Clara, Cuba. Email: jorlyalbertoperezperez@gmail.com

²Departamento de Matemática, Escuela Iterarmas General José Maceo Grajales, Santiago de Cuba, Cuba. Email: sandys1978@gmail.com

³Departamento de Matemática, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. Email: adolfof@uo.edu.cu

⁴Unidad de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Villa Clara, Cuba. Email: tahirygh@infomed.sld.cu

⁵Unidad de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Villa Clara, Cuba. Email: leticiaacbm@infomed.sld.cu

*Autor para Correspondencia (Corresponding Author)

Editado por (Edited by): Damian Valdés Santiago, Facultad de Matemática y Computación, Universidad de La Habana, Cuba.

Citar como: Pérez Pérez, J.A., Sánchez Domínguez, S., Fernández García, A.A., Gómez Hernández, T., & Bequer Mendoza, L.C. (2024). Estudio matemático de la diabetes en gestantes y no gestantes. *Ciencias Matemáticas*, 36(Único), 87–98. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14187591>. Recuperado a partir de <https://revistas.uh.cu/rcm/article/view/9075>.

Introducción

La diabetes mellitus es una de las enfermedades que más afecta a las personas a nivel mundial superando los 422 millones de casos según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud [30]. Esta es una de las enfermedades que más problemas de salud (complicaciones) trae consigo, pues disminuye la esperanza de vida. En 2019 fue la novena causa más importante de muerte, 1,5 millones de fallecimientos fueron a consecuencia de la diabetes [4]. La enfermedad puede causar ceguera, insuficiencia renal, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y amputaciones de miembros inferiores [26].

Es una enfermedad crónica que se produce cuando el

páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo no puede utilizar de forma eficaz la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula la glucemia en sangre. Por otro lado, la hiperglucemia, o aumento del nivel de glucemia en sangre, es un efecto común de la diabetes no controlada y, con el tiempo, conduce a daños graves en muchos de los sistemas del cuerpo, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos [30].

Por otro lado la insulina es producida por el páncreas, una glándula lobulada color rosa grisáceo, con una longitud de 12 a 15 cm, que se extiende en sentido transversal sobre la pared abdominal posterior, desde el duodeno hasta el brazo,

por detrás del estómago [31]. El páncreas propicia la exposición a menos proteínas extrañas y contiene tejido exocrino conformado por células acinares productoras de enzimas digestivas. También presenta un tejido endocrino compuesto por las células de los islotes de Langerhans [8].

La insulina tiene la misión de intervenir en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, así como facilitar que la glucosa que circula en la sangre penetre en las células y sea aprovechada como energía. La insulina es una proteína que contiene 51 aminoácidos dispuestos en dos cadenas (A y B) unidas por puentes disulfuro; existen diferencias de especie en los aminoácidos de ambas cadenas [21]. Cuando se ingieren alimentos que contienen carbohidratos, se activan unos sensores y el páncreas empieza a producir insulina, que libera directamente a la sangre. La insulina es una hormona asociada con la abundancia de energía, ya que almacena energía sobrante del exceso de la alimentación de alimentos energéticos, en particular, de exceso de carbohidratos y proteínas [13].

Esta hormona circula en sangre como monómero libre y su volumen de distribución se aproxima al del volumen extracelular. Su vida media en plasma es de 5 a 8 minutos. Casi todos los tipos de células responden a la insulina, sin embargo, el hígado, los músculos y el tejido adiposo son los más sensibles a la hormona [14].

Por otra parte, la glucosa es una aldohexosa que constituye la principal fuente de energía para la célula. Es la única fuente de energía para el sistema nervioso. Debe mantenerse a unas concentraciones relativamente constantes en la sangre. Los tejidos que disponen de enzimas para la síntesis de la glucosa son el hígado y los riñones [29]. Toda la glucosa ingerida con los alimentos de la dieta es consumida para realizar trabajo molecular o es almacenada. De hecho, las cantidades circulantes de glucosa en la sangre están estrictamente reguladas por la demanda y oferta de energía metabólica, y representan las cantidades mínimamente requeridas para sostener la actividad metabólica del cerebro, que es uno de los mayores consumidores de glucosa [17].

Es el hígado el encargado del mantenimiento de los niveles de glucosa sanguínea. Además, detecta las necesidades de glucosa del organismo y proporciona glucosa para la digestión o se encarga de obtener glucosa por degradación del glucógeno, la forma en la cual la glucosa se almacena en el hígado. En casos de ayuno prolongado, cuando la glucosa no es suministrada por la dieta y las reservas de glucógeno se han agotado, el hígado se encarga de sintetizar glucosa a partir de aminoácidos u otras moléculas, en un proceso denominado gluconeogénesis [3]. Para entrar dentro de las células y ser utilizada como energía, la glucosa necesita la mediación de la insulina, dado que esta estimula la captación y utilización de glucosa por músculos y tejido adiposo, suprime la producción hepática de glucosa por glucogenolisis y neoglucogénesis, previene el desarrollo de cetosis y el catabolismo proteico [28].

El control glucémico se mantiene por un balance entre insulina y hormonas contrarregulatorias tales como el glucagón,

epinefrina, cortisol y la hormona de crecimiento. Durante el período perioperatorio deben estar presentes cantidades adecuadas de insulina para prevenir la descompensación metabólica [8].

En ocasiones los niveles de glucosa disminuyen más de lo normal, lo cual se denomina hipoglucemia. Esta se define como una concentración de glucemia plasmática lo suficientemente baja para producir signos o síntomas compatibles con alteración de la función cerebral [16].

En general, se empiezan a sentir las manifestaciones físicas de falta de glucosa cuando el nivel de glucemia es ≤ 50 mg/dl, que es cuando empiezan los síntomas o “señales de alerta” para la salud [10]. Cuando los valores de glucosa en sangre se encuentran elevados se produce una hiperglucemia, que es indolora, de instauración progresiva y muchas veces pasa inadvertida [35].

Relevancia del estudio

La Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara colabora con el proyecto de matemática aplicada a la biología un problema de manejo de datos. De manera general, se desea identificar el comportamiento real en cada instante de tiempo y la distribución que tiene la glucosa en el organismo, además de conocer el punto donde la glucosa es máxima, todo esto a partir de pruebas realizadas en el laboratorio de ratas *Wistar*. Es por ello, que a partir de una identificación de los parámetros se logran las simulaciones sobre los datos recolectados por los especialistas en el laboratorio, lo que ofrece una solución a los problemas planteados y da respuesta a los objetivos. A partir de estos resultados se pueden tomar decisiones clínicas para continuar con las investigaciones.

El esquema compartimental para los modelos de cinética en el cuerpo humano es utilizado con frecuencia. Por ejemplo, el modelo de Sorensen es uno de los más completos pues tiene en cuenta la cantidad de ecuaciones que intervienen en el mismo, sin embargo, no considera el desarrollo del feto en embarazadas [32]. La aplicación de este modelo implica una complejidad computacional muy alta. Por otro lado, en la revisión bibliográfica realizada se halló que los investigadores para realizar simulaciones proporcionan los parámetros de forma empírica, pero no provenientes de datos recolectados en pruebas de laboratorio, como se realizó en esta investigación.

1. Enfermedad de Diabetes

De los estudios se conocen hasta el momento que existen tres tipos principales de diabetes:

Diabetes mellitus tipo 1 Consiste en la producción muy deficiente de insulina. Se suele desarrollar a una edad temprana, sobre todo en niños y jóvenes, y sus síntomas se conocen como las 3 P: polidipsia (excesiva sed), poliuria (excesivas ganas de orinar) y polifagia (hambre constante) [38]. Su característica distintiva es la destrucción autoinmune de la célula β generada por

el páncreas, lo cual ocasiona deficiencia absoluta de insulina y tendencia a la cetoacidosis [25].

Diabetes mellitus tipo 2 Se caracteriza por el uso poco eficaz de la insulina por parte del organismo, debido principalmente a que su calidad es peor. Las causas de la diabetes tipo 2 son el sobrepeso, el sedentarismo (muy poca actividad física) y una dieta desequilibrada y rica en azúcares y grasas. De ahí que tiene mayor prevalencia en personas con una edad avanzada [33].

Diabetes mellitus gestacional Consiste principalmente en hiperglucemias que se dan en algunas mujeres embarazadas [38].

Existen otros tipos específicos de diabetes menos comunes [25].

1.1 Diabetes en embarazadas

Los cambios durante la gestación se producen en todos los niveles en la madre, donde ocurren cambios cardiovasculares, respiratorios y metabólicos en respuesta a la necesidad de mantener un adecuado equilibrio entre la madre y el feto, lo cual garantizará su adecuado desarrollo. En el contexto del metabolismo de la glucosa, estas adaptaciones ocurren para asegurar una derivación correcta de la glucosa para promover el desarrollo fetal, mientras se mantiene una nutrición materna adecuada [34].

El páncreas endocrino fetal es independiente de la madre. Ante la hiperglucemia de las madres diabéticas el feto tiene un aumento de producción insulínica (incluso hipertrofia de los islotes de Langerhans), lo que justificaría las macrosomías y las crisis hipoglucémicas de los recién nacidos de estas madres diabéticas. La producción de glucagón es, por el contrario, menor [19].

El equilibrio en la regulación de la glucosa es fundamental para la salud materno-fetal durante todos los trimestres de gestación. Primeramente, durante el embarazo los niveles de glucosa en sangre en ayunas disminuyen. Esto se debe parcialmente a los efectos de dilución a medida que se incrementa el volumen de sangre de la madre y estos se mantienen constantes en el segundo trimestre y se reducen aún más durante el tercer trimestre de embarazo [36].

El aumento de la utilización de glucosa por parte de la unidad fetoplacentaria durante el embarazo, lo que elimina la glucosa de la circulación materna, también contribuye a la disminución de los niveles de glicemia en ayuna. Durante este período de aumento de la utilización de glucosa, la sensibilidad a la insulina materna disminuye. Para compensar estos cambios, tanto la gluconeogénesis hepática materna como los niveles de ácidos grasos aumentan [34].

Para la persona diabética el embarazo representa un riesgo extremadamente delicado, tanto para ella como para el feto en formación. Aumenta la probabilidad de que el bebé tenga problemas, como nacer en forma prematura, tener exceso de peso, tener problemas respiratorios o tener un nivel bajo de glucosa en sangre inmediatamente después de nacer, u otros

problemas de salud. Además, incrementa el riesgo de que el bebé tenga malformaciones congénitas. Es mayor el riesgo de perder al bebé por un aborto espontáneo, es decir, perder al bebé antes de 20 semanas o por feto muerto retenido [7].

Por otro lado, en las embarazadas con diabetes aumenta la probabilidad de contraer preeclampsia, que es una afección en la que se tiene presión arterial alta y exceso de proteínas en la orina durante la segunda mitad del embarazo. Esta afección puede causar problemas graves para la embarazada y para el bebé que pueden ser potencialmente mortales. La única cura para la preeclampsia es el parto [27].

1.2 Detección de la diabetes

Los niveles que se manejan de glucemia para pruebas aleatorias diarias proporcionan los rangos donde existe menos o más peligrosidad. Estos están determinados en medidas de: hiperglicemia nivel 2 > 250 mg/dl, hiperglicemia nivel 1 de 181 a 250 mg/dl, normal 70 a 180 mg/dl, hipoglucemia nivel 1 54 mg/dl a 69 mg/dl e hipoglucemia nivel 2 < 54 mg/dl. Si se tomaran en cuenta las horas del día que presentan los rangos principales se obtienen los valores de la Tabla 1. Cada incremento de un 5 % en el rango de (70-180 % mg/dl) es clínicamente beneficioso.

Tabla 1. Promedio de desglose diario de los rangos para personas diabéticas, según [9] [*Average daily breakdown of diabetic ranges, according to [9]*].

Rangos de glucosa	% de las lecturas (Horas/días)
70-180 mg/dl	Cerca del 70 % (16h 48 min)
<70 mg/dl	<4 % (58 min)
<54 mg/dl	<1 % (14 min)
>180 mg/dl	<25 % (6 h)
>250 mg/dl	<5 % (1h 12 min)

La prueba oral de tolerancia a la glucosa es uno de los diagnósticos más certeros para la verificación de diabetes, además de ser la base del modelo estudiado. El mismo puede ser aplicado para exámenes de glucosa en diferentes intervalos de tiempo. Es decir, los datos pueden ser tomados cada 30 minutos o cada hora, así como 3 horas después del ayuno de 8 horas y haber suministrado una sobrecarga de hidratos de carbono (azúcar para este caso) de unos 75 g al 20 % en agua (Tabla 2) [22].

Tabla 2. Valores máximos de glucemias después de la sobrecarga para 3 horas según [9] [*Maximum values of glycemia after overload for 3 hours, according to [9]*].

Tiempo (min)	Valor máx. (glucemia en plasma) Basal
(en ayunas)	105 mg/dl
60 min	190 mg/dl
120 min	165 mg/dl
180 min	145 mg/dl

2. Modelos matemáticos

La literatura científica sobre modelos matemáticos que son utilizados en diabetología es amplia, lo que permite comprender la dinámica de la glucosa y de la insulina, así como la relación entre las variables que intervienen en el proceso y su interacción. Estos modelos matemáticos pueden ser lineales o no lineales. A continuación se exponen los pasos necesarios para llegar a proponer el modelo y los datos que intervienen en el proceso para validar dicho modelo matemático.

Los sistemas biológicos dinámicos en la naturaleza frecuentemente son no lineales, los modelos de orden inferior no pueden describir adecuadamente el proceso real y, por tanto, podrían contener tantos niveles inaceptables de error en el modelado como desajustes significativos en el proceso del modelado [2]. Los modelos no lineales tienen diferentes niveles de complejidad. Los modelos complejos se esfuerzan por agrupar los conocimientos generales de la regulación metabólica, es decir, un modelo no lineal de orden superior, con un gran número de parámetros [18].

Generalmente, estos modelos pueden ser representados mediante el sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{cases} y_1' = f_1(y_1, \dots, y_n) \\ \dots \\ y_n' = f_n(y_1, \dots, y_n) \end{cases} \quad (1)$$

Este modelo pretende ayudar a decidir qué nuevas medidas, variables o qué parámetros deben ajustarse para lograr un resultado o estado concreto del sistema modelado [37]. Para definir las ecuaciones que rigen el sistema existen varias metodologías. Una de las técnicas con un gran número de aplicaciones en la farmacocinética es la modelación mediante compartimentos [20].

Estos modelos se basan en dividir el sistema en compartimentos que interaccionan entre ellos mediante el intercambio de las distintas sustancias. Este tipo de análisis es muy utilizado para el estudio del transporte dentro del cuerpo humano de hormonas, productos químicos, radionucleidos, entre otros. El intercambio de sustancias entre los diferentes compartimentos se calcula utilizando modelos biocinéticos. Dichos modelos se basan en:

1. Asimilar el organismo humano a un conjunto de compartimentos discretos.
2. Cuantificar las funciones temporales que permiten caracterizar los procesos biológicos de transferencia de actividad entre dos compartimentos.
3. Caracterizar la transferencia de actividad en el conjunto de compartimentos mediante un sistema de ecuaciones diferenciales, cuya resolución permitirá conocer la evolución temporal de la actividad del radionucleido en cada compartimento [1].

Un esquema con dos compartimentos en el que se plantea evaluar el tránsito de una determinada sustancia con una incorporación representada muestra la Figura 1.

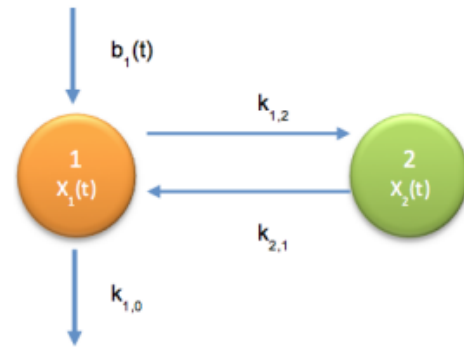


Figura 1. Esquema de dos compartimentos según [1]
[Diagram of two compartments according to [1]].

Otros modelos usados por su generalidad y facilidad de trabajo son los modelos mono-compartimentales. Estos representan al organismo como un cubo o un tanque de distribución homogénea, presupone que las concentraciones plasmáticas de un fármaco son fiel reflejo de las concentraciones en otros fluidos o tejidos, y que la eliminación del fármaco es directamente proporcional a los niveles de dicho fármaco en el organismo (cinética de primer orden). Puede representarse gráficamente como un tanque donde la velocidad a la que drena el agua en su interior es proporcional a la cantidad de agua que contiene [11].

2.1 Modelos matemáticos para la predicción de la insulina-glucosa en sangre

A continuación se exponen cuatro modelos para la predicción de la insulina-glucosa en sangre. El modelo de Bolie es uni-compartimental que ilustra la relación matemática entre la cinética de la glucosa y de la insulina en el plasma sanguíneo. Se basa en la retroalimentación entre la glucosa e insulina, que fue previamente definida, donde se realizan suposiciones apropiadas con el fin de determinar cuáles coeficientes de sensibilidad fisiológica domina las características matemáticas de las curvas de tolerancia de la glucosa y la insulina normales. Estos coeficientes se encuentran a partir de datos experimentales que se aproximan a los criterios conocidos de amortiguamiento crítico de la teoría del servomecanismo [6].

Ackerman propuso un modelo de tolerancia y utilización de la glucosa oral y otro para la infusión de insulina intravenosa. El mismo es una simplificación del sistema de control fisiológico, pues se deriva de una simplificación de un diagrama general de correlación entre las funciones fisiológicas conocidas que realiza el organismo para regular la glucosa e insulina en sangre. Las ecuaciones propuestas se basan en ecuaciones lineales con dos canales de ruidos J y K :

$$\begin{cases} \frac{dg}{dt} = m_1g - m_2h + J(t) \\ \frac{dh}{dt} = m_3g - m_4h + K(t) \end{cases}, \quad (2)$$

donde $m_i, i = 1, 2, 3, 4$ son constantes positivas y las funciones

J y K representan el grado de glucosa e insulina externa que influye en el cambio [12].

Otro modelo propuesto es el de Bergman donde existen principalmente dos casos: la respuesta pancreática y la resistencia a la insulina. La contribución de la liberación y la acción de la insulina fue medida al interpretar la dinámica de la glucosa plasmática y la insulina durante una prueba de tolerancia a la glucosa por la vía intravenosa [5].

Finalmente, Sorensen propuso un modelo fisiológico del metabolismo de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 1, donde se usó la técnica de compartimientos para representar los principales órganos del cuerpo humano involucrados en la dinámica de la glucosa e insulina. El resultado fue un modelo matemático no lineal formado por un sistema de 19 ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden, dividido en tres subsistemas que representan la dinámica de la glucosa, la insulina y el glucagón respectivamente [32].

3. Modelo compartimental propuesto

De manera general, considerar que $G = G(t) - G^*$; $I = I(t) - I^*$ donde, $G(t)$ e $I(t)$ son las concentraciones de glucosa e insulina en determinados instantes de tiempo y G^* e I^* son los valores donde se estabiliza la glucosa e insulina después de haber realizado el ayuno [24]. Entonces, se puede analizar el sistema para las variables $G(t) - G^*$; $I(t) - I^*$, así cuando $(G, I) \rightarrow (0, 0)$ entonces $(G(t), I(t)) \rightarrow (G^*, I^*)$.

Los modelos matemáticos, en la mayoría de las ocasiones, no están ampliados hacia la máxima expresión del sistema real, pues estos son adaptaciones al medio donde se realizan varias consideraciones que simplifican las ecuaciones relacionadas. Emplean diferentes parámetros que muchas veces no es necesario medirlos, pues no aportan un cambio considerable y a veces no se cuenta con todas las condiciones para realizar las mediciones respectivas. Es entonces que se trata de encontrar un resultado lo más real posible o que de alguna forma ayude en la toma de decisiones. Para realizar la propuesta de ecuaciones que simulen el comportamiento de la insulina glucosa, es necesario realizar un análisis del flujo molecular. Para ello, primero se exponen el mecanismo de transportación y regulación de glucosa mediante la insulina.

3.1 Desglose de compartimentos

La fosforilación de la glucosa por glucocinasa es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. El metabolismo ulterior de la glucosa por la vía de la glucólisis genera trifosfato de adenosina (ATP, por sus siglas en inglés), que inhibe la actividad de un conducto de K^+ sensible a ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes orales y el otro es una proteína de conducto de K^+ rectificadora hacia el interior. La inhibición de este conducto de K^+ induce la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre conductos de calcio dependientes de voltaje (con entrada consecuente de calcio en la célula) y estimula la secreción de insulina. Las características de la secreción de insulina

revelan un modelo pulsátil de descarga de la hormona, con ráfagas secretoras pequeñas aproximadamente cada 10 min superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de 80 a 150 min [15].

A partir del análisis biológico se realiza el esquema de la Figura 2, que identifica el flujo de moléculas, tanto de insulina como glucosa, una vez realizada la ingesta después de un ayuno mayor a las ocho horas. En esta figura se expone que una vez realizada la ingestión pasa intestino y de este se pasa a la sangre. La velocidad de transferencia de glucosa hacia la sangre se determina mediante una función que depende de qué tipo de organismo se estudie. Una vez en la sangre, se mezcla con la glucosa existente producto a la glucogenólisis producida por el hígado. Pasado el umbral de glucosa, permite que el páncreas pase de producir glucagón a insulina y la misma comience a mezclarse con la sangre. La insulina es el conector con la célula para realizar tanto el metabolismo como el almacenamiento de glucosa. La insulina es degradada por el hígado mientras que parte de la glucosa que no fue usada también es degradada por el riñón. El esquema fue propuesto atendiendo a las necesidades de la investigación según los datos que fueron recolectados para poder determinar los parámetros.

En este caso se desarrolla primeramente la ecuación que determina la cantidad de molécula o gramos para la glucosa en sangre:

$$\begin{cases} \frac{dG_{pl}}{dt} = -G_t(G_{pl}, I_{pl}, k_1) - G_h(G_{pl}, I_{pl}, k_2) - \\ \quad - G_r(G_{pl}, k_3) + R_a(t, k_4) \\ G(t) = \frac{G_p}{V} \end{cases} \quad (3)$$

De aquí se realiza el mismo procedimiento que se hizo para obtener la ecuación (3) con la inclusión del consumo de glucosa por parte del feto:

$$\begin{cases} \frac{dG_{pl}}{dt} = -G_t(G_{pl}, I_{pl}, k_1) - G_h(G_{pl}, I_{pl}, k_2) - \\ \quad - G_r(G_{pl}, k_3) - G_f(G_{pl}, k_5) + R_a(t, k_4) \\ G(t) = \frac{G_p}{V} \end{cases} \quad (4)$$

donde para ambas ecuaciones G_{pl} , $R_a(t, k_4)$, $G_t(G_{pl}, I_{pl}, k_1)$, $G_h(G_{pl}, I_{pl}, k_2)$, $G_r(G_{pl}, k_3)$, $G_f(G_{pl}, k_5)$, G , k_1 , k_2 , k_3 , k_4 , k_5 y V representan: la cantidad de glucosa en plasma, la tasa de aparición de glucosa en sangre, la cantidad de glucosa que pasa a los tejidos para su metabolización y almacenamiento, la cantidad de glucosa que pasa a ser almacenada al hígado para realizar posteriormente la glucogenólisis, la cantidad de glucosa que se degenera en los riñones, la cantidad de glucosa que pasa a ser parte del metabolismo del feto, la concentración de glucosa que hay en la sangre, el coeficiente cinético con el cual la glucosa es metabolizada y almacenada en los tejidos, el coeficiente cinético con el cual la glucosa es almacenada en el hígado, el coeficiente cinético de la glucosa al ser degradada por los riñones, el coeficiente para la tasa de aparición de

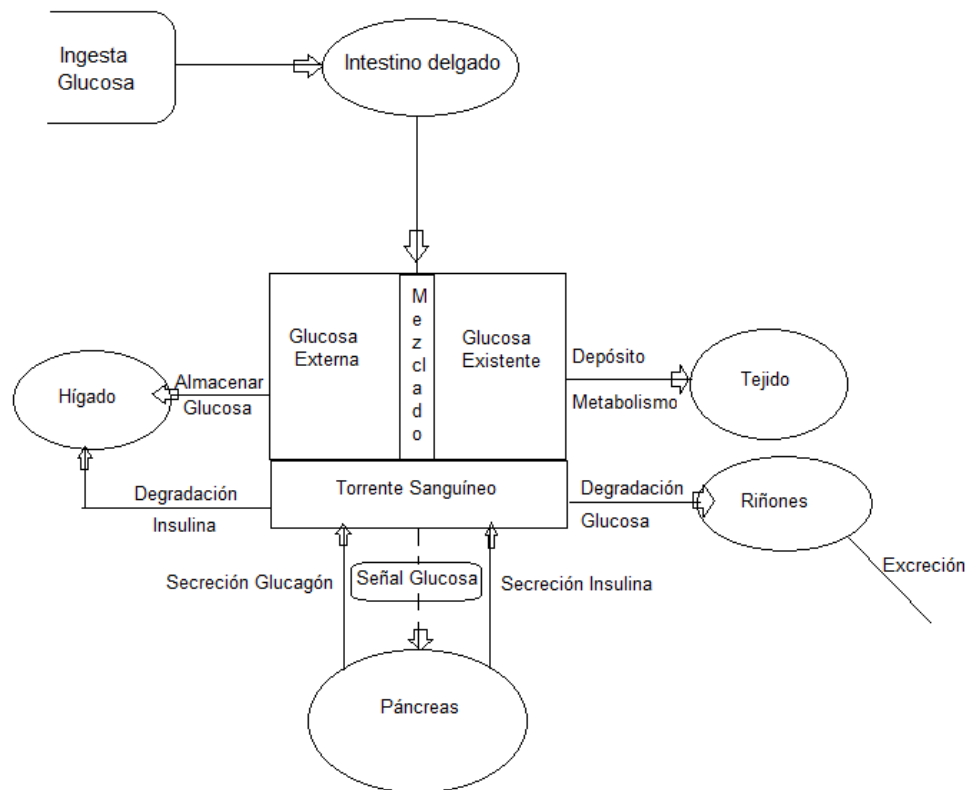


Figura 2. Simplificación del flujo de insulina glucosa para no gestantes [*Simplification of insulin glucose flow for non-pregnant women*].

glucosa en sangre, el coeficiente cinético de la glucosa al pasar al feto de la madre y el volumen de sangre que tiene cada organismo, respectivamente.

En todos los casos anteriores se presenta el consumo de glucosa como una función, pues la misma depende del tipo de modelo con el cual se quiera trabajar. Este puede ser tanto lineal como no lineal, en dependencia del comportamiento que puede tener el organismo. Es por ello que se realiza un análisis a cada una de las ecuaciones por separado para realizar la propuesta concreta del modelo. La ecuación que determina la insulina en sangre para ambos procesos está dada por la ecuación:

$$\begin{cases} \frac{dI_{pl}}{dt} = I_p(G_{pl}) - I_h(I_{pl}, G_{pl}, j_1) \\ I = I_{pl}V \end{cases}, \quad (5)$$

donde I_{pl} , $I_p(G_{pl})$, $I_h(I_{pl}, G_{pl}, j_1)$, I y j_1 representan: la insulina en plasma sanguíneo, la insulina que se produce en el páncreas y pasa a la sangre, la insulina degradada por el hígado, la concentración de insulina que hay en sangre y recorre todo el cuerpo y el coeficiente de velocidad con el cual es degradado la insulina respectivamente.

Queda entonces condicionar cada una de las ecuaciones de consumo de glucosa. Estas se desarrollan de acuerdo a la fisiología del desarrollo de cada uno de los órganos y el

feto. De antemano, según la biología del proceso expuesta, se sabe que el modelo es estable y converge a una solución estacionaria.

3.2 Modelo mono-compartmental

Para el análisis mono-compartmental, se expondrá el modelo propuesto por varios trabajos que se han desarrollado en la Universidad de Oriente con respecto al estudio del comportamiento de insulina-glucosa mediante el desarrollo de ecuaciones diferenciales [24]. Tal modelo es propuesto por el Dr.C. Antonio Iván Ruiz Chaveco, donde se gestiona la dinámica insulina-glucosa en el caso de un individuo sano y de un individuo diabético [23].

El modelo en general es descrito por el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} = aG - bI + G_p g, h, t \\ \frac{dI}{dt} = eG - fI + H_p(g, h, t) \end{cases}, \quad (6)$$

donde $G_p g, h, t$ y $H_p(g, h, t)$ representan la tasa externa de variación de la concentración de la glucosa e insulina en sangre, ellas representan perturbaciones en el sistema y dependerán de imprevistos momentáneos (un alimento o un estado emocional cualquiera), además de la salud del individuo (si es o no diabético) [23].

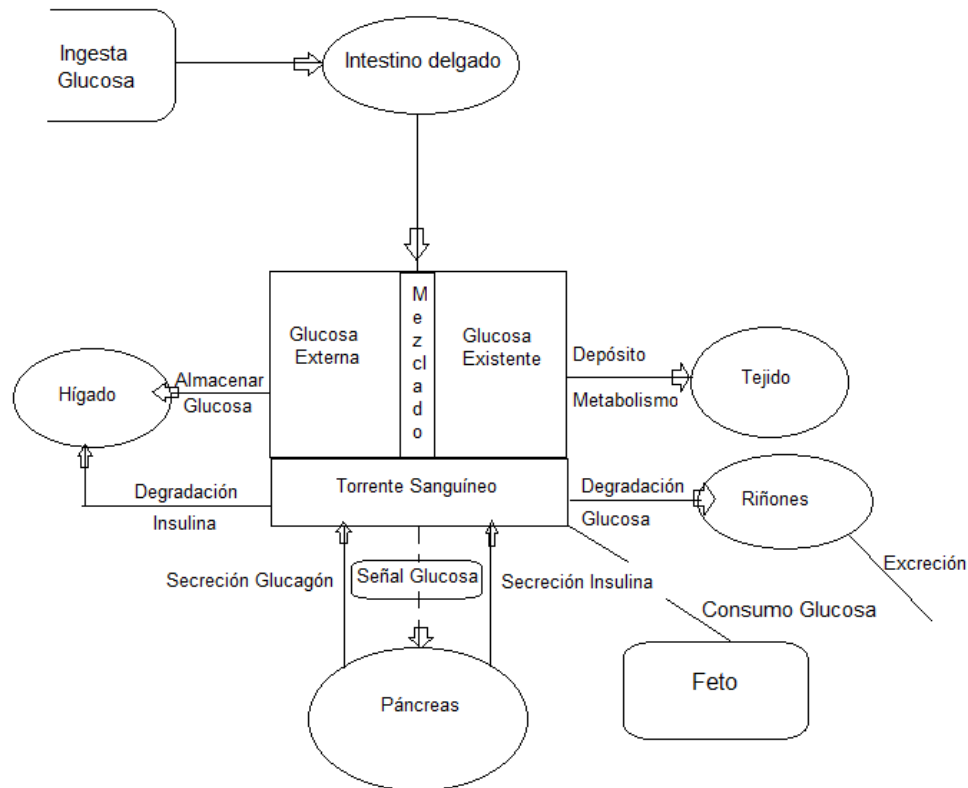


Figura 3. Simplificación del flujo de insulina glucosa para no gestantes [Simplification of insulin-glucose flow for non-pregnant women].

Un caso particular sería cuando existe una perturbación externa a la glucosa que no depende de la insulina y la glucosa existente:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = ax_1 - bx_2 - cx_1^2 - dx_1x_2 \\ \dot{x}_2 = ex_1 - fx_2 + gx_1x_2 \end{cases}, \quad (7)$$

donde $\dot{x}_1 = \frac{dG}{dt}$, y $\dot{x}_2 = \frac{dI}{dt}$, además los parámetros a, b, c, d, e, f y g representan el coeficiente de variación de la glucosa proporcional a su propia concentración, el coeficiente de variación de la glucosa, que es proporcional a la concentración de insulina; el coeficiente de reacción de la glucosa, proporcional a su propia concentración; el coeficiente de reacción entre la glucosa y la insulina, el coeficiente de variación de la insulina, proporcional a la concentración de glucosa; el coeficiente de variación de la insulina proporcional a su propia concentración¹, y el coeficiente de reacción entre la glucosa y la insulina, respectivamente [24].

Otro caso particular está dado cuando existe una perturbación externa a la glucosa que no depende de la insulina y la glucosa existente, sería prácticamente la misma ecuación, pero con la inclusión de la perturbación:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = ax_1 - bx_2 - cx_1^2 - dx_1x_2 + I(t) \\ \dot{x}_2 = ex_1 - fx_2 + gx_1x_2 \end{cases}. \quad (8)$$

¹Este caso toma en cuenta solo el metabolismo del cuerpo.

3.3 Tasa de aparición de la glucosa

Para la ecuación de la tasa de aparición de glucosa $R_a(t, k_4)$ se delibera que la misma tiene una velocidad constante de entrada a la sangre, no cambia el patrón, ya que se ingiere una cantidad determinada en un instante de tiempo tan rápido que pasa a ser irrelevante y se realiza el proceso de ingestión. Esto ocurre así hasta que acaba con toda la glucosa ingerida. Para la expansión en la sangre, como se está analizando el compartimento sanguíneo de forma general, se propone que sea la misma entrada en cada instante de tiempo. Lo cual ocurre para todas las ecuaciones, tanto de entrada como de salida. Por tanto, la ecuación se determina como:

$$R_a(t, k_4) = \begin{cases} k_4, & 0 \leq t \leq \frac{C}{k_4} \\ 0, & \text{e.o.c} \end{cases}, \quad (9)$$

donde C es la cantidad de glucosa ingerida y k_4 es la tasa de ingestión, que tiene como función acumulativa de la cantidad de glucosa:

$$CR_a(t, k_4) = \int_0^t R_a(t, k_4). \quad (10)$$

3.4 Glucosa consumida por los tejidos

En las ecuaciones (9) y (10) se considera como ley que los modelos son lineales respecto a la glucosa que pasa a ser metabolizada, almacena y degenerada. Esto fue propuesto

como alternativa para varios compartimentos, pero cuando se analiza la glucosa que se consume por cada compartimento aislado el modelo en este caso es mono-compartimental por lo que cambia a ser más complejo de esta forma se propone la ecuación para el consumo de glucosa por los tejidos de la forma:

$$\frac{dG_t(t)}{dt} = k_{11}G_{pl} + k_{12}G_{pl}^2 - k_{13}G_{pl}I_{pl} - k_{14}I_{pl}, \quad (11)$$

donde $k_1 = (k_{11}, k_{12}, k_{13}, k_{14})$.

Los coeficientes k_{11} y k_{12} determinan la glucosa que pasa a los tejidos, mientras k_{13} es el coeficiente de consumo de glucosa, la cual se multiplica por cantidad de insulina, pues depende de esta para pasar a la célula; y k_{14} es el coeficiente de relación la insulina que se usa como conector de los tejidos.

3.5 Glucosa almacenada en el hígado

La glucosa que se almacena en el hígado se desempeña de la misma forma que la que se almacena en los tejidos, por lo tanto, se analiza con una ecuación parecida a (11) donde se diferencia en los coeficientes:

$$\frac{dG_h(t)}{dt} = k_{21}G_{pl} + k_{22}G_{pl}^2 - k_{23}G_{pl}I_{pl} - k_{24}I_{pl}, \quad (12)$$

Los coeficientes k_{21} y k_{22} determinan la glucosa que pasa a los tejidos, k_{23} es el coeficiente de consumo de glucosa donde multiplica a la cantidad de insulina pues depende de esta para pasar a la célula y k_{24} es el coeficiente de relación la insulina que se usa como conector de los tejidos.

3.6 Glucosa excretada por los riñones

La cantidad de glucosa que se degenera en los riñones también se puede tomar como un comportamiento lineal respecto a la concentración de glucosa que existe en cada intervalo de tiempo, tomando en cuenta que el funcionamiento comienza superado un umbral. De ahí la ecuación:

$$G_r(G, k_3) = \begin{cases} k_3(G_p - k_{31}), & G_p \geq k_{31} \\ 0, & G_p < k_{31} \end{cases}, \quad (13)$$

donde k_3 es el coeficiente que determina la cantidad de glucosa que pasa a ser secretada, en cambio k_{31} representa el parámetro del umbral el cual se activa la secreción de glucosa.

3.7 Glucosa consumida por el feto

En este caso, se analiza la ecuación en el compartimento sanguíneo de la madre, ya que como se explica anteriormente, la glucosa, al pasar a la concentración sanguínea del feto, interactúa con insulina que se produce en el mismo, no con la producida por la madre. Es decir, la glucosa que pasa a ser parte del metabolismo fetal no depende de la concentración de insulina de la gestante:

$$\frac{dG_f(t)}{dt} = k_{51}G_p + k_{52}G_p^2. \quad (14)$$

Para analizar la interacción de la insulina-glucosa que se produce en el feto se retoma la ecuación para el caso de que no sea gestante, pero este ya sería en el compartimento sanguíneo fetal y la tasa de aparición de glucosa está dada por la ecuación de consumo de la glucosa por el feto. Además, la tasa de aparición de insulina es independiente a la cantidad de insulina plasmática de la madre.

3.8 Insulina degenerada por el hígado

Este caso se analiza mediante un modelo no lineal, donde $j_2 = (j_{21}, j_{22})$ es el coeficiente general de degradación de insulina:

$$\frac{dI_h(t)}{dt} = -j_{11}I_{pl} + j_{12}I_{pl}G_{pl} + j_{13}G_{pl}. \quad (15)$$

3.9 Insulina producida por el páncreas

$$\frac{dI_p(t)}{dt} = \begin{cases} S(t), & G_{pl} > A \\ 0, & \text{e.o.c} \end{cases}, \quad (16)$$

donde $S(t)$ es la tasa de secreción de la insulina por parte del páncreas y A es el umbral de aparición de insulina.

La ecuación general para el modelo está dada por los sistemas de ecuaciones (17) y (18) para no gestante y gestante. Esta expresa que la sumatoria de las cinéticas que se desempeñan por separado en el modelo es igual a las ecuaciones para un solo compartimiento:

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} = -G_{ct}(G, I, k_1) - G_{ch}(G, I, k_2) - G_{cr}(G, k_3) + \frac{R_a(t, k_4)}{V} \\ \frac{dI}{dt} = I_{cp}(I, G, j_1) - I_{ch}(I, G, j_2) \end{cases}. \quad (17)$$

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} = -G_{ct}(G, I, k_1) - G_{ch}(G, I, k_2) - G_{cr}(G, k_3) - G_{cf}(G, k_5) + \frac{R_a(t, k_4)}{V} \\ \frac{dI}{dt} = I_{cp}(I, G, j_1) - I_{ch}(I, G, j_2) \end{cases}. \quad (18)$$

El subíndice c en la ecuación indica que se trabaja con la concentración por volumen de sangre para cada uno de los casos. Si se tiene en cuenta cada uno de los compartimentos las ecuaciones (16) y (17) pasan a tener la forma:

$$\begin{cases} \frac{dG}{dt} = K_1G + k_2G^2 - k_3GI - k_4I + G_{cr}(G, k_3) + \frac{R_a(t, k_4)}{V} \\ \frac{dI}{dt} = -J_1I + J_2IG + J_3I_{cp}(G) \end{cases}, \quad (19)$$

donde:

$K_1 = k_{11} + k_{21}$ o en caso de gestante $K_1 = k_{11} + k_{21} + k_{51}$.

$K_2 = k_{12} + k_{22}$ o en caso de gestante $K_2 = k_{12} + k_{22} + k_{52}$.

$K_3 = k_{13} + k_{23}$ y $K_4 = k_{14} + k_{24}$. Además,

$$G_{cr}(G, k_3) = \begin{cases} K_3(G - \frac{k_{31}}{V}), & G \geq \frac{k_{31}}{V} \\ 0, & G < \frac{k_{31}}{V} \end{cases}, \quad (20)$$

para la insulina $J_1 = j_{11}$, $J_2 = j_{12}$ y $J_3 = j_{13}$.

4. Simulaciones

Para desarrollar el modelo de varios compartimentos es necesario primero conocer algunos datos para poder realizar las predicciones pertinentes. Se conoce que para las pruebas en el laboratorio se aplicó una cantidad de 2 gramos por cada kg de peso corporal de la rata, que equivale en promedio 0,50 gramos aplicado a cada rata, ya que estas tienen una media de 250 gramos (50 mg). Además, el volumen sanguíneo de la rata se estima que sea de 60 ml por cada kg, o sea 15, ml (1,5 dl). Esto significa que se realiza la ingestión de 33,33 mg por cada dl sanguíneo de la rata.

Es válido aclarar que para desglosar los ejemplos se considera a la insulina como parte del metabolismo del cuerpo, sin causar perturbación ninguna para así no complejizar el modelo y obtener un resultado deseable. En este caso el modelo cambia con la utilización de la ecuación (7), donde se considera la perturbación por la ingestión de alimentos. Esta función a su vez se considera constante.

Por otro lado, se conoce que existe una dependencia entre los parámetros, pues el número de ecuaciones es menor que la cantidad de parámetros. Esto se debe a la falta de pruebas clínicas que corrigen valores como la insulina. De ello se implica que, al agregar otro parámetro, en este caso la perturbación constante, este puede quedar en libertad de ser elegido a voluntad atendiendo a los estudios y resultados clínicos. La duración de la absorción de alimentos de las ratas *Wistar* es aproximadamente 5 horas, es en este intervalo de tiempo en el cual se enfoca el modelo ya que pasado este, comienza otro proceso biológico conocido por glucogénesis.

El primer ejemplo utiliza la ecuación cuando la rata es no gestante, además se considera que el parámetro es 0, que es el umbral donde el riñón comienza a realizar la expresión de glucosa (100, por ser el valor estable y realizar los cambios de variables definidos en la sección 3). De la ecuación del desglose de la cinética interna (7) y la ecuación del análisis mono-compartimental con perturbación constante (8) y las consideraciones que se plantean en este epígrafe, se obtiene: $a = -(k_{11} + k_{21} + k_3)$, $b = k_{14} + k_{24}$, $c = k_{12} + k_{22}$, $d = k_{13} + k_{21}$, $e = j_3$, $f = j_{11}$ y $g = j_{13}$.

De la ecuación (19) se obtiene que para la aproximación al modelo lineal sería solo necesario la estimación de los valores para a , b , e y f . Un ejemplo puede ser cuando $k_{11} = k_{21} = k_3$ y $k_{14} = k_{24}$. Como consecuencia se obtiene $k_{11} = -\frac{a}{3}$, $k_{14} = \frac{b}{2}$. De las pruebas que se realizan se obtiene que $a = 11,22$, $b = -65,17$, $e = -2,66$ y $f = 15,24$. Entonces, los coeficientes de la cinética de los compartimentos están dados por $k_{11} = k_{21} = k_3 = -3,74$ y $k_{14} = k_{24} = 32,58$.

La Figura 4 muestra el desarrollo de la prueba de glucosa provocada cuando las mismas realizan un consumo inicial de 2 gramos de glucosa.

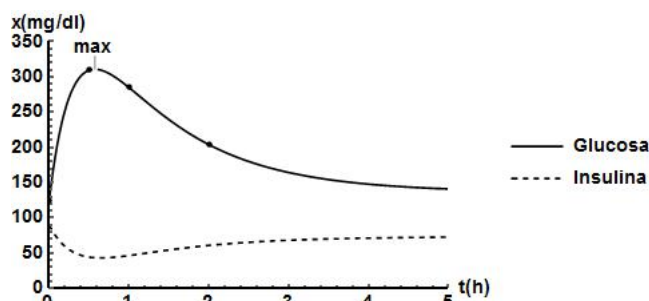


Figura 4. Simulación de ratas diabéticas no gestante considerando la absorción de glucosa para 2 gramos [Simulation of non-pregnant diabetic rats considering glucose absorption for 2 grams].

En el caso de las predicciones que se realizan para cuando se consume diferentes concentraciones de glucosa los ejemplos son desarrollado a través del software *Wolfram Mathematica* versión 11, el mismo muestra las diferentes curvas a medida que aumenta el nivel de consumo. La Figura 5 muestra dos de los ejemplos que se exponen. Se aprecia el cambio de la curva y la lejanía de la misma a los puntos de las mediciones de las pruebas biológicas para los 2 gramos.

5. Conclusiones

Como respuesta a las problemáticas planteadas por Laboratorio de Estudios Biomédico de la Univesidad de Ciencias Médicas de Villa Clara en los estudios de diabetes en embarazadas donde se realizan pruebas a ratas *Wistar* se obtiene un análisis biofísico de la cinética de la insulina y la glucosa en sangre. Se identifica los compartimentos que intervienen en el proceso y las ecuaciones de intercambio sobre estos compartimentos; la curva del comportamiento real de la cual se puede extraer varios parámetros para tomar decisiones clínicas ligada a la enfermedad; una predicción en caso de que se aumente la dosis de ingestión de glucosa y así ver como esto puede afectar al individuo clínicamente. Estos resultados de análisis de los datos son un paso y una ayuda para continuar los estudios clínicos de la enfermedad.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer el soporte técnico brindado por el personal de la unidad de investigaciones biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

Suplementos

Este artículo no contiene información suplementaria.

Conflictos de interés

Se declara que no existen conflictos de interés.

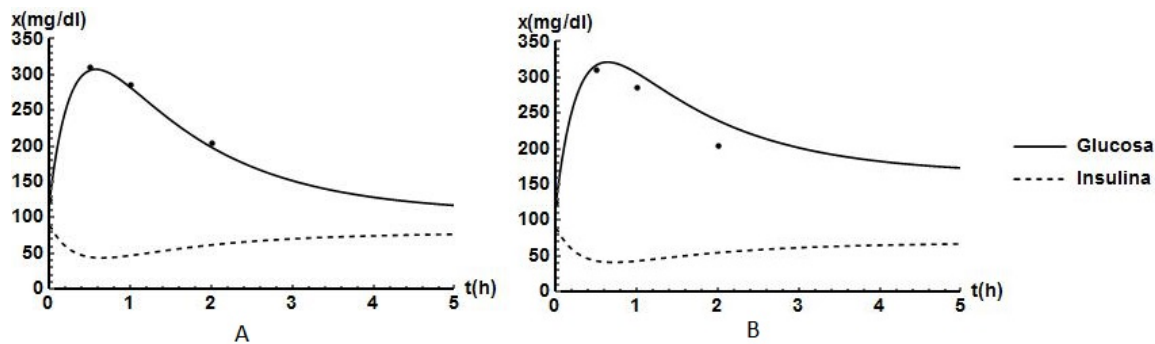


Figura 5. Comparación entre comportamiento real y predicción para una absorción de glucosa mayor de 2 gramos [Comparison between actual behavior and prediction for glucose absorption greater than 2 grams].

Contribución de autoría

Conceptualización J.A.P.P.

Curación de datos T.G.H., L.C.B.M.

Análisis formal J.A.P.P.

Adquisición de Financiamiento T.G.H., L.C.B.M.

Investigación T.G.H., L.C.B.M.

Metodología S.S.D., A.A.F.G.

Administración de proyecto J.A.P.P.

Recursos T.G.H., L.C.B.M.

Software J.A.P.P., S.S.D.

Supervisión S.S.D.

Validación J.A.P.P., T.G.H., L.C.B.M.

Visualización J.A.P.P.

Redacción: preparación del borrador original J.A.P.P.

Redacción: revisión y edición S.S.D., A.A.F.G.

Referencias

- [1] Alberola, S.C., S.G. Bermell y S.M. Alsina: *Modelos compartimentales para el cálculo de dosis interna*. Modelling in Science Education and Learning, 6:19–31, 2013. <https://doi.org/10.4995/msel.2013.1977>.
- [2] Amelkin, V.: *Ecuaciones diferenciales aplicadas a la práctica*. Mir, 1990. https://www.academia.edu/34985380/Ecuaciones_Diferenciales_en_la_practica_V_V_Amelkin.
- [3] Angosto, M.C. y A.L. Villarejo: *Fisiología del aparato digestivo*. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia, 2014. https://www.academia.edu/download/60907869/sistema_digestivo20191015-128792-16d7v8t.pdf.
- [4] Association, American Diabetes: 2. *classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020*. Diabetes Care, 43(Supplement 1):S14–S31, December 2019, ISSN 0149-5992. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.
- [5] Bergmann, R.N.: *Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man*. The Journal of Clinical Investigation, 68:1456–1467, 1981. <https://www.jci.org/articles/view/110398/files/pdf>.
- [6] Bolie, V.W.: *Coefficients of normal blood glucose regulation*. Journal of Applied Physiology, 16(5):783–788, 1961. <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=c94bbe98dee10672a70e130d489dbd68b34d1074>.
- [7] Cannizzaro, C.M. y M.A. Paladino: *Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal*. Anestesia Analgesia Reanimación, 24(2):59–74, 2011. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/aar/v24n2/v24n2a04.pdf>.
- [8] Céspedes, C., M. A. Otálora, S.C. Alfonso y C. Granados: *Guía para el manejo inicial de la cetoacidosis diabética en niños y adolescentes*. Universitas Médica, 44(2), 2003. https://www.academia.edu/8333424/Guía_para_el_manejo_inicial_de_la_cetoacidosis_diabética_en_niños_y_adolescentes.
- [9] Colling, C., S.J. Atlas, and D.J. Wexler: *Application of 2021 American Diabetes Association glycemic treatment clinical practice recommendations in primary care*. Diabetes Care, 44(6):1443–1446, 2021. <https://doi.org/10.2337%2Fdc21-0013>.
- [10] Davis, S.N. and G. Lastra-Gonzalez: *Diabetes y bajo nivel de glucosa (hipoglicemia)*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93(8):E1–E1, 2008. <https://doi.org/10.1210/jcem.93.8.9992>.

- [11] Díaz, J.R., V.N. Zuazo y E. Fernández-Sánchez: *Varian- te de cálculo de infusión de midazolam en la TIVA ma- nual*. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación, 12(3):198–209, 2013. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubanerea/rca-2013/rc a133d.pdf>.
- [12] Gatewood, L.C., E. Ackerman, J.W. Rosevear, and G.D. Molnar: *Modeling blood glucose dynamics*. Behavioral Science, 15(1):72–87, 1970. http://jmahaffy.s dsu.edu/courses/fl7/math636/beamer/G atewood_et_al-1970-Behavioral_Scienc e.pdf.
- [13] Haro Bonilla, J.P.: *Diseño y simulación de un paciente virtual con diabetes tipo 1 a partir de un modelo de glucosa–insulina para la simulación de un páncreas artificial*. Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de Ingeniero en Ingeniería “Electrónica y Control”, Escuela Politécnica Nacional, Quito, Ecuador, 2020. <https://bibdigital.epn.edu.ec/handle/15000/20923>.
- [14] Hernández Espinoza, R. y M.E. Ocharán-Hernández: *Farmacocinética de la insulina inhalable: ADME (ab- sorción, distribución, metabolismo y excreción)*. Revista del Hospital Juárez de México, 80(1):54–58, 2013. <https://www.medigraphic.com/pdfs/jua rez/ju-2013/ju131i.pdf>.
- [15] Kasper, D.L., E. Braunwald, A.S. Fauci, S.L. Hauser, D.L. Longo y J.L. Jameson: *Harrison: principios de medicina interna*. McGraw-Hill, 2006. <https://di alnet.unirioja.es/servlet/libro?codi go=828623>.
- [16] Leiva-Gea, I., R.P. Chacón, A.B. Jiménez Ariza, M. Lo- ro Mora, L. Tapia-Ceballos, J. Jiménez-Hinojosa, A. Perea Gómez y J.P. Siguero López: *Impacto en hipo- glucemia grave y costes sanitarios del uso del sistema FreeStyle en población pediátrica con diabetes mellitus tipo 1*. Endocrinología, Diabetes y Nutrición, 69(8):561–565, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.en dinu.2021.10.010>.
- [17] Martínez, C.O.: *Sobre la homeostasis de la glucosa*. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, 30(2):7, 2022. <http://www.revalnutricion.sld.c u/index.php/rcan/article/viewFile/12 00/1667>.
- [18] Miles Pinto, H.A.: *Simulación dinámica de la glucosa e insulina en pacientes con diabetes insulínodependien- tes*. Tesis de grado en Ingeniería Mecatrónica, Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB, Colombia, 2010. <http://hdl.handle.n et/20.500.12749/1558>.
- [19] Ramírez, J.: *Fisiología fetal*, 2002. [https://www. uv.es/jvramire/apuntes/passats/obste tricia/TEMA%200-01%20\(2002\).pdf](https://www. uv.es/jvramire/apuntes/passats/obste tricia/TEMA%200-01%20(2002).pdf).
- [20] Reutemann, S.H. y E.A. Formentini: *Análisis Farmaco- cinético y Administración Extravascular; Errores Comu- nes en el Cálculo y la Interpretación de los Parámetros Farmacocinéticos*. FAVE Sección Ciencias Veterinarias, 2(2):147–160, feb. 2005. <https://doi.org/10.1 4409/favecv.v2i2.1397>.
- [21] Reyes Olivares, J.A. y A. Plancarte Arellano: *Bases moleculares de las acciones de la insulina*. Revista de Educación Bioquímica, 27(1):9–18, 2008. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio /reb-2008/reb081c.pdf>.
- [22] Reyes Sanamé, F.A., M.L. Pérez Álvarez, E. Alfonso Fi- gueredo, M. Ramírez Estupiñán y Y. Jiménez Rizo: *Tra- tamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2*. Correo Científico Médico, 20(1):98–121, 2016. http://sc ielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_ar ttext&pid=S1560-43812016000100009.
- [23] Rodríguez, D., M. Lacort, R. Ferreira, S. Sánchez, F. Chagas, Z. Ribeiro, and Ivan. Ruiz: *Model of dynamic insulin-glucose in diabetic*. European Journal of En- gineering and Technology Research, 4(3):10–14, 2019. <https://doi.org/10.24018/ejeng.2019. 4.3.1150>.
- [24] Rodríguez, D.S.: *Estudio cualitativo de un modelo que simula mediante Ecuaciones Diferenciales la dinámi- ca insulina-glucosa en el caso particular del diabético*. Tesis de Doctorado, Universidad de Oriente, Cuba, 2018.
- [25] Rojas-Morales, T., E. Rubio, N. Viera, A. Morón- Medina y L. Meza: *Características clínicas y micros- copicas de Candida albicans en pacientes con diabe- tes tipo 1*. MedULA, 22(1):6–11, 2013. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/arti culo?codigo=4769262>.
- [26] Román-González, A., A. Cardona, J. Gutiérrez y A. Pala- cio: *Manejo de pacientes diabéticos hospitalizados*. Re- vista de la Facultad de Medicina, 66(3):385–392, 2018. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v 66n3.61890>.
- [27] Ruilova Cabrera, J.D., M.P. Ponton Pereira, R.B. Armi- jos Ollague y M.M. Ventura Ponce: *Factores de ries- go de preeclampsia*. Reciamuc, 3(2):1012–1032, 2019. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/3. \(2\).abril.2019.1012-1032](https://doi.org/10.26820/reciamuc/3. (2).abril.2019.1012-1032).
- [28] Ruiz, D., G. Rubin, C. Biasoni y R. Alegre: *Reganancia de peso tras cirugía bariátrica en pacientes diabéticos en un hospital universitario de Argentina*. Revista de la

- Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba, 77(4):223–228, 2020. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.28131>.
- [29] Sáez, P.O. y F. Gómez-Peralta: *Glucosa y HbA1c en el laboratorio y como point-of-care testing en diferentes entornos clínicos*. Sociedad Española de Diabetes, 2019, ISBN 978-84-89975-57-6. <https://www.sediabetes.org/wp-content/uploads/Monografia-POCT-def-290319.pdf>.
- [30] Salud, Organización Mundial de la: *Informe mundial sobre la diabetes*, 2021. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>.
- [31] Sánchez-Valle, V. y N. Méndez-Sánchez: *Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad*. Médica Sur, 20(3):161–168, 2018. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2013/ms133e.pdf>.
- [32] Sorensen, J.T.: *A physiologic model of glucose metabolism in man and its use to design and assess improved insulin therapies for diabetes*. PhD thesis, Massachusetts Institute of Technology, 1985. <https://dspace.mit.edu/bitstream/handle/1721.1/15234/13180776-MIT.pdf?sequence=2>.
- [33] Tarín Roldán, S.: *Modelo y control automático de la glucosa en sangre en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)*. Grado en Ingeniería Electrónica, Robótica y Mecatrónica, Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Universidad de Sevilla, España, 2021. <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/125223/TFG-3478-TARIN%20ROLDAN.pdf?sequence=1>.
- [34] Torres Rodas, W.P., A.E. Juez Mawyin, J.L. González Gómez, C.V. Barzola Rodríguez, D.G. Vélez Serrano, D.A. Torres Rodríguez, R.E. Pazmiño López y R.D. Nájera Montes: *Diabetes gestacional: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y nuevas perspectivas*. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 37(3):218–226, 2018. <https://www.redalyc.org/journal/559/55963208008/html/>.
- [35] Trillo Millaruelo, J.M.: *Manejo de la hiperglucemia inducida por fármacos*. FMC: Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 23(4):227–230, 2016. <https://10.1016/j.fmc.2015.10.003>.
- [36] Tumbaco Buele, J.M.: *Obesidad como factor desencadenante de diabetes gestacional*. Tesis de Doctorado, Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Obstetricia, 2020. <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i1.1860>.
- [37] Vidal Ledo Díaz, M., R. Ginovart, W. Baldoquín Rodríguez, N.C. Valdivia Onega y W. Morales Leza: *Modelos matemáticos para el control epidemiológico*. Educación Médica Superior, 34(2), 2020. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412020000200026.
- [38] Zavala Mendoza, F.J.: *Identificación y control de un sistema glucosa-insulina para pacientes con diabetes tipo 1*. Tesis de Maestría, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 2017. https://dep.fie.umich.mx/~fornelas/data/uploads/t_m_2017_febe.pdf.

